

Intoxicación medicamentosa aguda grave: patología respiratoria asociada

Santiago Nogué Xarau

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

INTOXICACION MEDICAMENTOSA AGUDA GRAVE.

PATOLOGIA RESPIRATORIA ASOCIADA

Santiago Nogué Xarau

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA LEGAL I
LABORAL I TOXICOLOGIA

PROF. J. CORBELLA
CASANOVA, 143
08036 BARCELONA

J. Corbella
M. Rodriguez Pazos
E. Huguet i Ràmia
G. Martí Amengual
J. Gómez Catalan
D. Boix Serra
M. Gene i Badia
P. Sanz Gallen
R. Reig i Blanch

Reunits el professors del Departament de Medicina
Legal i Laboral i Toxicologia esmentats al marge.

Informen, que han examinat la Tesi presentada per:

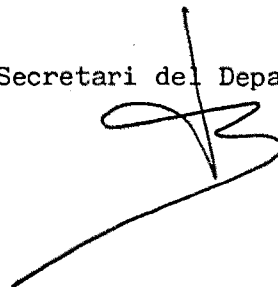
SANTIAGO NÓGUE XARAU

Títol de la tesi: "INTOXICACION MEDICAMENTOSA AGUDA
GRAVE. PATOLOGIA RESPIRATORIA ASO-
CIADA".

La qual creiem que reuneix totes les condicions
requerides per la legislació vigent i està en
condicions de ser presentada a la seva lectura.

Barcelona, 29 d'Agost de 1986

Secretari del Departament



INTOXICACION MEDICAMENTOSA AGUDA GRAVE.
PATOLOGIA RESPIRATORIA ASOCIADA.

Tesis presentada por Santiago Nogué Xarau para optar
al título de Doctor en Medicina y Cirugía, por la -
Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

Departamento: "Salud pública y legislación sanitaria"
Director: Dr. Jacinto Corbella

Barcelona, Septiembre de 1.986

A mis padres.
A Chantal.

Médico no es el que diagnostica sino quien a veces cura y siempre cuida. Curar con cuidado es, quizá, la última y originaria justificación de la actividad médica.

D. Gracia Guillén

Al revisar mi trayectoria como médico, tengo presente a las muchas personas que han contribuido positivamente a mi formación profesional y humana.

Entre ellas quisiera destacar a los Drs. F. Cavallé y E. Soriano, a quienes debo mis fundamentos de internista, y mi vocación por la medicina hospitalaria.

A los Drs. A. Anguita, A. Borrás, J. Camp y en particular al Dr. Munné y al Dr. Millá, por la constante confianza que han depositado en mí, y por haberme transmitido su ilusión por la toxicología clínica.

A los Drs. A. Bertrán, A. Más, P. Nadal y A. Parés, entre los que me he formado como intensivista.

A todos, y también a los olvidados, mi más sincero agradecimiento.

AGRADECIMIENTOS.

Al Profesor J. Corbella, por haber aceptado la dirección de esta tesis y por el estímulo constante para su realización.

A los Drs. A. Bertrán, C. Cardenal, P. Nadal y C. Picado, que aceptaron el encargo de leer e interpretar más de 1.000 radiografías de tórax.

A los Drs. A. Mas y A. Parés, por su ayuda en las diversas fases de este estudio.

A todo el personal adscrito al Area de Vigilancia Intensiva.

A la Srta. M. López, por su impecable labor de mecanografiado.

INDICE

	Pag.
1. Introducción y objetivos de la tesis.	1
2. Parte teórica:	4
2.1 Concepto de medicamento	5
2.2 Evolución histórica del medicamento	6
2.3 Selección de medicamentos	34
2.4 Oferta y consumo de medicamentos en España.	36
2.5 Farmacovigilancia	42
2.6 Toxicovigilancia	45
2.7 Evolución histórica de las intoxicaciones	47
2.8 Intoxicación aguda en Barcelona: 1951-1985.	56
2.9 Patología respiratoria aguda de origen tóxico.	64
2.9.1 Depresión respiratoria central	64
2.9.2 Toxicidad pulmonar intrínseca.	65
2.9.3 Insuficiencia ventilatoria aguda - sin DRC	67
2.9.4 Complicaciones sobre el aparato respiratorio	67
2.9.5 Yatrogenia pulmonar	71
3. Parte práctica:	74
3.1 Pacientes y método.	75
3.1.1 Pacientes	76
3.1.2 Índice de gravedad	77
3.1.3 Clasificación del coma	79

	Pag.
3.1.4 Depresión respiratoria central . .	80
3.1.5 Gradiente alveolo-arterial y co- ciente arteriolo-alveolar	80
3.1.6 Radiología torácica	83
3.1.7 Método estadístico	84
3.2 Resultados en la Intoxicación Medicamen- tosa Aguda Grave	86
3.2.1 Epidemiología medicamentosa del intoxicado grave	95
3.2.2 Índice de gravedad	102
3.2.3 Grado de coma.	104
3.2.4 Gradiente alveolo-arterial	106
3.2.5 Patología respiratoria	109
3.2.5.1 Depresión ventilatoria central .	110
3.2.5.2 Trastornos gasométricos	111
3.2.5.3 Alteraciones radiológicas del - tórax	114
3.2.5.4 Intervención terapéutica sobre - el aparato respiratorio.	123
3.2.5.5 Sobreinfección pulmonar.	125
3.2.5.6 Yatrogenia pulmonar.	127
3.2.6 Otras afectaciones orgánicas . .	130
3.2.7 Tratamiento específico	137
3.2.8 Evolución.	139
3.3 Resultados en la Intoxicación No Medica- mentosa Aguda Grave	145
3.3.1 Epidemiología no medicamentosa del intoxicado grave	152
3.3.2 Índice de gravedad	154
3.3.3 Grado de coma	156

	Pag.
3.3.4	Gradiente alveolo-arterial 156
3.3.5	Patología respiratoria 158
3.3.5.1	Depresión ventilatoria central 158
3.3.5.2	Trastornos gasométricos. 160
3.3.5.3	Alteraciones radiológicas del - tórax 161
3.3.5.4	Intervención terapéutica sobre el aparato respiratorio 164
3.3.5.5	Sobreinfección pulmonar 165
3.3.5.6	Yatrogenia pulmonar. 167
3.3.6	Tratamiento específico 167
3.3.7	Evolución. 170
4.	Comentarios y conclusiones en relación a la IMAG 172
4.1	Análisis de la epidemiología de la intoxi- cación medicamentosa grave. 173
4.1.1	Aspectos cuantitativos 173
4.1.2	Aspectos cualitativos 182
4.1.3	Otros aspectos 187
4.2	Análisis de la gravedad de los pacientes. 190
4.3	Análisis de la patología respiratoria . . 194
4.3.1	Depresión respiratoria central 195
4.3.2	Trastornos gasométricos. 196
4.3.3	Alteraciones radiológicas 199
4.3.3.1	Neumotórax 200
4.3.3.2	Broncoaspiración 200
4.3.3.3	Atelectasia 208
4.3.3.4	Edema. 211
4.3.3.5	Neumonía bacteriana 213

	Pag.	
4.4	Análisis de la intervención terapéutica y de la yatrogenia sobre el aparato respiratorio	216
4.5	Análisis de la patología orgánica extra-respiratoria	219
4.6	Análisis del tratamiento específico . . .	222
4.7	Análisis de la evolución	224
5.	Comentarios y conclusiones en relación a la INMAG	226
5.1	Análisis de la epidemiología	227
5.1.1	Aspectos cuantitativos	227
5.1.2	Aspectos cualitativos	228
5.1.3	Otros aspectos	229
5.2	Análisis de la gravedad de los pacientes	230
5.3	Análisis de la patología respiratoria . .	231
5.4	Análisis de la intervención terapéutica y de la yatrogenia sobre el aparato respiratorio	234
5.5	Análisis del tratamiento específico . . .	235
5.6	Análisis de la evolución	237
6.	Resumen de las conclusiones	240
6.1	En relación a la IMAG	241
6.2	En relación a la INMAG	248
6.3	Conclusión final	254
7.	Bibliografía	258

1. Introducción. Objetivos de la tesis.

1. Introducción. Objetivos de la tesis.

La intoxicación medicamentosa aguda es una entidad clínica de importancia creciente en los últimos 40 años en todo el mundo occidental. Este hecho coincide con el desarrollo de la industria farmacéutica, la fácil disponibilidad de medicamentos entre la población (fármacos de libre dispensación, fármacos obtenidos a través de la Seguridad Social), y la utilización de medicamentos como medio para las tentativas de suicidio.

En España, diversas publicaciones aparecidas en los últimos 10 años, confirman la existencia del fenómeno de la intoxicación medicamentosa, en particular de origen voluntario. En la actualidad, las intoxicaciones agudas son el 6º motivo de admisión en los Servicios de Urgencias de los grandes hospitales, siendo el 85 % de origen medicamentoso.

La intoxicación medicamentosa aguda que llega a Urgencias (IMA), tiene en general menos gravedad que la no medicamentosa (INMA), ya que suele haber un menor compromiso de las funciones vitales. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la IMA son neurológicas, y pueden ir desde los trastornos de conducta hasta el coma profundo; las complicaciones suelen aparecer sobre el aparato respiratorio, y van desde la broncoaspiración, a la atelectasia o a la neumonía. Las manifestaciones clínicas y las complicaciones de las INMA son más polimorfas, y dependen fundamentalmente del tipo de tóxico.

Aproximadamente el 15 % de las intoxicaciones medicamentosas agudas requieren una vigilancia o tratamiento intensivo, en general por la profundidad del coma o la presencia de complicaciones respiratorias. Aún en estos casos, y desde que se viene aplicando el método Escandinavo como tratamiento general de estos intoxicados (actitud conservadora dirigida al mantenimiento y apoyo de las funciones vitales), la mortalidad es inferior al 2 %.

El objetivo de esta tesis es doble. Por un lado, describir las características generales de una serie de intoxicaciones medicamentosas agudas graves que han requerido el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. Por otro lado, analizar la patología respiratoria asociada a la misma, -compararla con la que se observa en la intoxicación no medicamentosa, y establecer los factores pronósticos de su presentación.

- 2. Parte teórica.
- 2.1 Concepto de medicamento.
- 2.2 Evolución histórica del medicamento.
- 2.3 Selección de medicamentos.
- 2.4 Oferta y consumo de medicamentos en España.
- 2.5 Farmacovigilancia.
- 2.6 Toxicovigilancia.
- 2.7 Evolución histórica de las intoxicaciones.
- 2.8 Intoxicación aguda en Barcelona: 1951-1975-1985.
- 2.9 Toxicidad pulmonar.

2.1 Concepto de medicamento.

El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define el vocablo medicamento como cualquier sustancia, simple o compuesta, que, aplicada interior o exteriormente al cuerpo del hombre o del animal, puede producir un efecto curativo¹. Etimológicamente el vocablo fármaco deriva del griego pharmakon que significa todo cuanto es capaz de alterar o modificar el ser o el estado del alma y del cuerpo humano; por tanto, no es sinónimo de remedio, sino que también hay fármacos nocivos e incluso funestos².

Los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el contexto global de la medicina. Y ello por dos razones: en primer lugar, por el papel de los fármacos como parte de la asistencia médica y, en segundo lugar, por el valor que tiene conocer el modo como los medicamentos son utilizados en la práctica médica³.

Los medicamentos son utilizados como herramienta casi en todas las disciplinas médicas y en diferentes situaciones sanitarias. Como resultado final de un proceso de diagnóstico y decisión, los fármacos son el resumen de la actitud y las esperanzas de un médico en relación al curso de una enfermedad. Los medicamentos son el punto de contacto más directo entre las estructuras sanitarias y sus usuarios, habiéndose convertido en un rasgo cultural cuyas implicaciones van más allá de la actividad terapéutica específica.

Los medicamentos se han convertido en una pieza tan familiar de la práctica médica actual que, más que cualquier

otra medida médica, corren el riesgo de ser utilizados en condiciones no controladas y en consecuencia de manera incorrecta³.

Se ha creado un campo de presión alrededor de los medicamentos como herramienta terapéutica, que ha tenido su origen en la industria farmacéutica; esta presión ha afectado a los responsables de la prescripción y a los usuarios, y ha dado lugar a que el sector farmacéutico se encuentre en una disyuntiva permanente entre el cubrir una necesidad real y asegurar una expansión constante del mercado. Cuanto más se desarrollan, como resultados de la investigación, productos muy potentes que modifican delicadas funciones fisiológicas y bioquímicas, mayor es la importancia de sus posibilidades yatrogénicas.

El estudio del cómo los medicamentos son pensados, desarrollados, promocionados y después utilizados, puede ayudar a caracterizar el sistema sanitario. Los medicamentos forman parte del modo como, culturalmente, la salud es asumida en una sociedad. En consecuencia los fármacos no sólo deben ser definidos como herramientas terapéuticas, sino como puntos de encuentro con los que coinciden diversos factores y actores que conducen a su uso o evitación³.

2.2 Evolución histórica del medicamento.

A) El remedio terapéutico en el mundo primitivo⁴.

Es evidente que el hombre ha buscado desde los tiempos más remotos remedios para curar sus males. Desde -

la aparición del hombre sobre la tierra, han coexistido distintos modelos culturales, cada uno de ellos con una peculiar visión acerca de la enfermedad que, en su conjunto, puede diferenciarse en tres interpretaciones: la penetración en el cuerpo de un objeto extraño, la pérdida o evasión del alma, o la acción de espíritus hostiles. Con esta triple concepción de la enfermedad, intentará combatirla a través de dos vías intelectuales: el empirismo y la magia; utilizará el empirismo cuando se atenga a la simple repetición, sin reflexión alguna del porqué de su eficacia, de la utilización de algo que previamente ha resultado beneficioso; la magia será su conducta cuando surja en su mente la posibilidad de modificar las realidades naturales, gracias a la movilización de procesos sobrenaturales, misteriosos e ilimitados.

Todos los pueblos primitivos han utilizado remedios empíricos en el tratamiento de sus enfermos. Se admite hoy, que la obra más antigua de farmacología está constituida por una tablilla descubierta en Nippur, que habría sido grabada por un médico sumerio al finalizar el tercer milenio antes de Cristo, y en la que se indican las principales drogas y algunas de las formas medicamentosas utilizadas por los médicos de su tiempo. Por su importancia histórica deben citarse también las tablillas cuneiformes de Assur, los recipientes del Imperio Medio, los papiros egipcios (especialmente el de Smith y Ebers), los textos védicos de la India antigua, los cōrpora de la medicina ayurvédica, los testimonios de las dinastías de la antigua China, el pon-cho de la Corea protohistórica, el avesta iraní, el Antiguo Testamento, los vestigios de los primitivos indios americanos, los documentos incas, mayas y aztecas, etc.

¿Por qué comienzan estos hombres primitivos a utilizar remedios terapéuticos comunes, especialmente vegetales, - pero sin descuidar tampoco los animales y minerales? Existen diversas teorías; una de ellas hace referencia a la observación de la utilización instintiva de determinadas hierbas - por los animales con una evidente aunque inconsciente intención terapéutica, y que pondría sobre la pista de la teoría de que el hombre, de modo instintivo y en virtud de la teoría de la avidez, buscaría aquellas sustancias precisas para su organismo enfermo.

Utilizado el remedio de forma empírica, su acción - medicamentosa favorable posee un carácter misterioso que le - involucra en el mundo de la magia; de este modo, irrationalizando por vía intelectual una manipulación o administración - originariamente instintiva y generalmente adecuada, habría aparecido la utilización mágica del remedio, agregando a su administración conjuros o ensalmos que posteriormente adquirirían preeminencia, cuando no exclusividad, hasta llegar al abandono de los remedios.

Introducido el remedio en la terapia primitiva con su doble orientación instintivo-empírica y empírico-mágica, - su utilización va a sufrir grandes modificaciones en el ámbito de las culturas arcaicas:

a) Ampliación del arsenal terapéutico: es sorprendente el número de remedios utilizados en todos los pueblos del mundo arcaico; los textos asirio-babilónicos del segundo milenio antes de Cristo mencionan 250 plantas medicinales, 120 sustancias minerales y 180 de origen animal; en los papiros de Ebers y Smith se citan 800 remedios; otro tanto cabría decir de las farmacopeas veda, china, coreana, japonesa, iraniana y griega, y de las culturas precolombinas especialmente la azteca.

b) Racionalización de su empleo: es consecuencia de la ampliación de su número, del mayor conocimiento terapéutico, y de la experiencia acumulada.

c) Intento de comprensión racional de la acción terapéutica: a medida que la terapéutica arcaica fue perdiendo su carácter mágico, los terapeutas intentaron una explicación racional de los efectos de los medicamentos. Hasta entonces, la acción terapéutica se entendía como la liberación de poderes inateriales; a partir de ese momento se intentan nuevas explicaciones en función de cada cultura, y así los egipcios interpretan tal acción como la restauración del buen flujo de los líquidos a través de los vasos, mientras que para los chinos la acción terapéutica va a consistir en la reordenación orgánica del alterado equilibrio de los dos grandes principios cósmicos (el Ying y el Yang) y de los cinco elementos (agua, tierra, fuego, madera y metal).

El concepto de veneno, tal y como había sucedido - con el concepto de remedio, debió surgir por vía empírica. - Pronto el hombre, a través del instinto, aprendió a rechazar aquellas plantas o a huir de aquellos animales capaces de envenenarlo. De ahí se pasó a la idea de una materia (pharmakon) capaz según los casos de favorecer o perjudicar. Con rapidez surgirán en todas las culturas y lenguas arcaicas, - una visión común, mágica, del remedio y del veneno. Una identificación más racional de ambos dará lugar a clasificaciones de la actividad de las drogas.

B) El fármaco en el mundo antiguo (800 a.C.-395 d.c.)⁴

El primer texto griego en el que el vocablo - pharmakon pierde ya su puro carácter mágico para convertirse

en remedio, con plena significación médica, sería el de "Los trabajos y los días" de Hesíodo. En el siglo IV a.C. nace el concepto de physis o naturaleza, con su doctrina de los 4 elementos (agua, aire, tierra y fuego), conceptuándose la enfermedad como el predominio de una de las potencias sobre las otras; esta concepción, junto a la conciencia metódica va a ser el fundamento de la futura medicina real, técnica, racional y científica.

El hipocrático entenderá el tratamiento como el arte de restablecer el equilibrio de los elementos y humores, - ayudando a la propia naturaleza, que en virtud de su innata - vis medicatrix, trata de restablecer por sí misma su propio - desorden, lo cual conseguirá a través de los recursos terapéuticos de la dietética, la materia médica, la cirugía y la psicoterapia. En el corpus hippocraticum, el pharmakon ha perdido definitivamente su significado mágico para ser utilizado en un triple sentido: como alimento, como medicamento capaz - de modificar el estado presente, y como medicamento purgante que permite purificar la materia alterada.

La medicina hipocrática utilizó un número más res--tringido de fármacos en comparación con lo que era habitual - en las culturas arcaicas, en total, unas 250 plantas; las substancias animales fueron muy similares, y los remedios minerales relativamente escasos.

En el siglo IV a. C., se compone el primer herbario griego, iniciando la etapa de los tratados de materia médica, recopilando y describiendo sistemáticamente los distintos fármacos conocidos y utilizados, y separando claramente los fármacos y los venenos, inaugurando así la literatura toxicológica especializada.

Durante el siglo I a. C., junto al remedio farmacéutico ya totalmente separado de su concepción mágica, el veneno adquiere gran importancia, en particular por su profusa utilización con fines políticos. Mithridate Eupator, rey del Ponto, cultivó en sus jardines hierbas ponzoñosas que utilizaba contra sus enemigos y criminales; descubrió empíricamente el año 67 a.C. un antídoto que se hizo famoso, el mithridate, que constaba originariamente de 54 ingredientes; en su fórmula se inspiró Andrómaco, médico de Nerón, para componer el thériaque, que se usó como antídoto y antiinfeccioso, y que fue muy recomendado por Galeno y por los árabes.

La obra monumental de la antigüedad es la Materia Médica de Dioscórides de Anazarba (año 75 d.C.), caracterizada por el enorme enriquecimiento del arsenal terapéutico casi totalmente liberado de elementos populares y supersticiosos, y que incluye 500 remedios vegetales, 35 animales y 90 minerales.

Galeno de Pérgamo es el autor de una obra (Sobre el método terapéutico) sistemática y canonizadora de todos los saberes médicos, y en la que se exponen los 4 principios básicos de la acción terapéutica: la naturaleza del proceso morboso, la naturaleza del órgano sobre el que se asienta la enfermedad, la constitución biológica individual del enfermo, y los agentes exteriores nocivos. Establecida así la indicación terapéutica, Galeno acude al fármaco entendido en un sentido estrictamente terapéutico: fármaco es aquello que produce una alteración, en tanto que alimento es lo que origina un incremento del cuerpo. Galeno estableció un complicado método que comprendía el estudio de la cualidad de los medicamentos, cantidad necesaria, modo de preparación y administración, y duración adecuada de la aplicación. El arsenal terapéutico utilizado fue muy amplio: 473 remedios vegetales, -

algunos minerales y pocos animales. La racionalización del fármaco hecha por Galeno, constituye un hito insuperable en la historia de la Antigüedad.

C) El fármaco en la Edad Media⁴.

Durante toda esta época se tiene conciencia de que la terapéutica es un arma de doble filo; no hay nada que sea siempre y necesariamente terapéutico; tanto los alimentos, como los fármacos o el bisturí, son causa de salud o enfermedad según el modo como se utilizan.

Durante muchos años ha sido afirmación tópica en la historia de la farmacología la de que la botánica médica de la Edad Media dependía casi completamente de los grandes tratados de la Antigüedad grecorromana, y que su originalidad era casi nula. Pero no es así, hoy se conoce que la botanología árabe medieval fue muy superior, tanto en calidad como en cantidad, a los precedentes mediterráneos conocidos, y así hay que nombrar entre otros a Mesué el Viejo († 857), Mesué el Joven († 1015), Ibn Al-Baitar († 1248), Cohen el Attar y Serapion el Joven.

En esta época nace la alquimia, que va a permitir el logro de productos naturales nuevos mediante el dominio de los procesos de transmutación, y así por ejemplo el árabe Geber, en el siglo VIII, fue capaz de preparar entre otras sustancias nitrato de plata, bicloruro de mercurio, ácido sulfúrico, ácido nítrico, arsenicales y sales de oro y plata.

Los grandes tratados farmacológicos se redactan en orden alfabético (novedad importante respecto al libro de Dios

córides) y fijando el grado de virtud farmacológica, constituyendo así las dos características fundamentales de la materia médica medieval. La verdadera farmacopea de la Edad Media es el Antidotaire de Nicolás, aparecido al principio del siglo XII. En 1140 aparece el Antidotarius Magnus de Platearius y en 1190 el Antidotarius Magnus Galeni Secundum Ordinem --- Alfabete de autor desconocido, con 1100 fórmulas traducidas del árabe. Como punto final de la historia de las farmacopeas de la Edad Media hay que citar el Receptario Fiorentino en 1499, y que fue la primera obra destinada a los farmacéuticos de un sólo país; otras ciudades quisieron tener su propia farmacopea, y así en 1535 vió la luz la Concordia Pharmacopolarum Barcinonensis. La primera farmacopea nacional (la danesa) no apareció hasta 1772 mientras que la francesa lo haría en 1818, dedicando 169 páginas para enumerar 923 drogas minerales, vegetales y animales, y 382 páginas para formulario.

El contenido de estos formularios médicos es la descripción de los diferentes tipos de fármacos, el modo de su preparación y de los productos empleados; los tipos de fármacos que suelen describirse son los siguientes: jarabes, electuarios, pociones, aceites, píldoras, trociscos, epítemas, esencias, julepes, decocciones, infusiones, fomentos, polvos, cataplasmas y triacas, que por sus efectos pueden ser estornutatorios, dentífricos, colutorios, colirios, pesarios, eméticos, diuréticos, antídotos, afrodisíacos, sudoríficos, etc. Todo un arsenal, que en sus líneas fundamentales, ha perdurado hasta nuestros días.

D) La materia médica en el mundo moderno.
(Siglos XVI y XVII)^{5,6}.

Durante estos siglos el médico seguía contando con 3 tipos de recursos en su lucha contra las enfermedades: la dietética, la cirugía y los fármacos; el arsenal de recursos farmacéuticos, fundamentalmente de origen vegetal, se vió influenciado por una serie de fenómenos: el humanismo médico, la aparición de la imprenta, el auge de la moderna botánica, y por último los descubrimientos geográficos resultado de los grandes viajes.

a) El humanismo médico: fue el movimiento consistente en aproximarse a las fuentes de la Antigüedad Clásica, efectuando exposiciones didácticas del saber de los grandes médicos de la Antigüedad (Hipócrates, Galeno, Plinio, Dioscórides) o haciendo ediciones de sus obras acompañadas de estudios críticos y comentarios. Este humanismo médico surgió por la insatisfacción ante el presente y la nostalgia de un pasado considerado como originariamente puro y valioso.

En el terreno de la terapéutica esto supuso la reedición de los Herbarios aparecidos en Grecia y Roma, ocupando un lugar fundamental la Historia Plantarum de Teofrasto, y la Materia Médica de Dioscórides; entre los autores que más contribuyeron al conocimiento de Dioscórides en el mundo moderno hay que recordar a Pier Andrea Mattioli (1500-1577), Amatus - Lusitanus (1511-1568), Andrés Laguna (1511-1559) y Valerius - Cordus (1515-1544).

b) La difusión de la obra de los médicos humanistas se vió facilitada por la aparición de la imprenta, con la que se ini

cia una nueva etapa en la historia del libro, y por lo tanto en la historia del libro de materia médica, poniendo así al alcance de cualquier lector las obras de la Antigüedad clásica, los herbarios medievales y las obras de los autores árabes, como el Antidotarium de Mesué el Joven y el Canon de Avicena.

c) Nuevos herbarios: el Renacimiento contribuyó ampliamente al enriquecimiento de la materia médica, ya que los médicos modernos no sólo se limitaron a traducir, depurar, criticar y ordenar el saber heredado acerca de los remedios vegetales, sino que lo enriquecieron ampliamente, llevando a cabo una extensa labor de herborización, recopilando nuevos remedios vegetales y ordenándolos en nuevos herbarios.

Dos innovaciones favorecieron el desarrollo de la botánica durante estos años: 1) se empieza a conservar las plantas entre hojas de papel y sometidas a presión moderada, montándolas después en papel rígido, permitiendo conservarlas indefinidamente. 2) se incorporan ilustraciones de plantas dibujadas y a veces pintadas a partir de las especies vivas. El afán coleccionista que se inició ya en el siglo XV, alcanza su auge en el siguiente como demuestra las 6.000 plantas ordenadas y descritas por Gaspard-Bauhin (1560-1624) o el completo herbario de Dodoens (1517-1585).

El proceso que la botánica experimenta estos años se pone también de manifiesto por la aparición de jardines botánicos por doquier; el origen de estos jardines es China (siglo II a.C.) y en la Antigüedad clásica destaca el que poseía

Teofrasto; en el siglo XIII se conocen en Europa los de Castelnuovo y Salerno, pero el gran auge del jardín botánico se experimenta en el Renacimiento, en buena medida por el afán coleccionista y en otra por el gusto por lo exótico. Uno de ellos fue el que organizó el Papa Nicolás IV en el Vaticano (1447-1455); las ciudades del norte de Italia vieron florecer este tipo de jardines y también en otras ciudades europeas.

d) La materia médica se enriqueció considerablemente durante los siglos XVI y XVII, gracias a la incorporación de sustancias vegetales hasta entonces no conocidas por los europeos y que fueron descubiertas en los grandes viajes a tierras lejanas. Hasta entonces, la materia médica medieval y renacentista estaba fundamentalmente compuesta por especias provenientes de Oriente; Colón, tras su primer viaje, ya informó de la existencia de especias y sustancias vegetales de interés médico y alimentario en el Nuevo Mundo, dando así inicio al conocimiento de la materia médica americana, que utilizaba como sustancias minerales: piedras bezoares (supuestamente antiponzoñosas), bitumen, petróleo, ámbar, azufre y hierro; y como sustancias vegetales: cardamomo (1514), guayacán (1517), cebadilla, jalapa (1530), sasafrás, tabaco, canela, zarzaparrilla (1545), árboles de bálsamo de copaiba (1648), bálsamo de Tolu, maíz, piña, cacahuete, batata y hamamelis (1737).

Buena parte de las sustancias que se fueron importando a Europa carecían del valor terapéutico que en principio se les asignó; tal ocurrió con el tabaco (recomendado para las cefaleas y los envenenamientos), el chocolate (al que se le atribuía la propiedad de fortalecer el estómago y rea-

nimar las fuerzas en los enfermos convalecientes) y el café (tónico que proporcionaba mayor fuerza a la circulación de la sangre).

Los productos que gozaron de mayor y más mantenida fama fueron aquellos considerados eficaces para combatir los males que de forma prioritaria afectaban a la población europea; entre ellos, el palo de guayaco o guayacán y los ungüentos mercuriales, considerados efectivos para combatir la sífilis. Gran renombre alcanzaron también por sus efectos terapéuticos la ipecacuana y la quina, introducidas en Europa en el siglo XVII; la ipecacuana fue descrita por Guillaume Le Pois (1611-1678) y traída del Brasil por Le Gras en 1672; su difusión se debió en buena medida a la curación del hijo de Luis XIV, declarándose desde entonces como remedio de gran eficacia como vomitivo y antidisentérico.

Se considera que la quina era conocida por los indios peruanos, por su efecto sanador sobre los procesos febriles, y que de ahí se dedujo su uso en el paludismo, comprobando reiteradamente su eficacia, difundiéndose ampliamente por Europa a mediados del siglo XVII; el aislamiento de sus alcaloides por Gomes en 1816, y Pelletier-Carentou en 1820, permitió establecer la dosificación más eficaz.

También de América vino la solución (la thuja occidental) a otro mal (el escorbuto) que solía afectar a las tripulaciones de las grandes rutas.

Las rutas abiertas por los portugueses hacia Oriente facilitaron el conocimiento y penetración de la materia médica oriental, introduciéndose en el siglo XVI, entre otros el jengibre y el ruibarbo.

Durante el siglo XVII, Wepfer (1620-1695) llevó a cabo ensayos toxicológicos utilizando *strychnos nux vomica*, *nicotiana tabacum* y *conium verpa*, cuyos alcaloides son respectivamente la estricnina, la nicotina y laconiina; Wepfer no pudo encontrar los principios activos de estas sustancias, pero puso en marcha una línea de investigación que sería seguida mucho más tarde por Magendie, Orfila y Claude Bernard.

Las sustancias minerales habían sido consideradas por el galenismo medieval como más próximas al veneno que al remedio terapéutico; solamente en la distante cultura china, algunos investigadores se habían esforzado en manipular dichas sustancias (principalmente mercurio) a fin de tornarlas admisibles por el organismo humano; a través del mundo árabe, las sustancias minerales (mercurio, plomo, oro) utilizadas por estos alquimistas, entran en Europa, incorporándose al arsenal terapéutico de la medicina occidental en buena medida gracias a la obra de Paracelso (1493-1541); Paracelso describió por vez primera la antracosis y la silicosis en lo que se considera la primera obra dedicada íntegramente a la patología laboral. Paracelso consideró que las sustancias minerales que tan nocivas pueden llegar a ser, son susceptibles de ser convertidas en otras (gracias a la alquimia), capaces de curar enfermedades, incluso aquellas mismas enfermedades que producen en estado natural, dando así el primer paso hacia una concepción homeopática del tratamiento médico. Para este autor, todo cuanto en la naturaleza existe, existe igualmente en el hombre; nada, pues, de lo natural es, sin más, nocivo; tan sólo el modo de ser con que determinadas realidades se relacionan con el hombre pueden hacerlas lesivas para el organismo; sólo existen diferencias superficiales entre el constituyente orgánico, el medicamen-

to y el veneno, diferencias que serán gobernables gracias a la alquimia.

La primera gran innovación que presenta la terapéutica paracelsiana atañe al concepto mismo de fármaco: toda substancia natural puede tener valor farmacológico, si el médico sabe utilizarla, es decir, descubriendo en cada fragmento de la naturaleza (animal, planta, mineral) los principios que, combinados de distintas maneras, otorgan a cada cosa su realidad material observable. Paracelso afirma que la enfermedad surge cuando el agente externo actualiza la potencialidad de determinada "semilla"; de ahí que la terapéutica deba ser etiológica: a cada semilla corresponderá un remedio - específico; frente a la polifarmacia galénica, tan amiga de las combinaciones, Paracelso proclamará lo contrario: un remedio para cada específica semilla morbosa; también aquí chocará Paracelso con la terapéutica tradicional que, basada en una concepción nada localizatoria de la enfermedad (la dyskrasia, o mala mezcla de los humores), utilizaba remedios - que actuaban sobre el cuerpo en su conjunto, provocando fiebre, sudoración, etc. Para Paracelso, lo que importa desde el punto de vista terapéutico no es el vegetal o el animal per se, sino el principio que ambos ocultan, y que sólo el arte de la separación (la alquimia) es capaz de obtener.

Los pretendidos venenos dejan de serlo en las manos de Paracelso, o mejor dicho, se convierten en venenos para la semilla de la enfermedad; uno de sus triunfos más resonantes fue la obtención de un preparado de mercurio activo - contra la sífilis y la hidropesía; su otra substancia predilecta fue el antimonio; introdujo también en terapéutica di-

ferentes sales metálicas: acetato de plomo, el bismuto, el zinc, el arsénico, el azufre, la plata y el oro, entre otros, y mejoró la administración de otros minerales ya conocidos y que estaban proscritos por su toxicidad. Introdujo el laboratorio químico en la investigación farmacológica. Simplificó las pautas terapéuticas, estableciéndolas según la etiología. Fue también el impulsor de la hidro y balneoterapia, en base al análisis de las aguas, y a descubrir sus propiedades curativas sobre el cretinismo, el bocio endémico, las gastritis o las litiasis. Descubrió también el eter y sus propiedades narcóticas, decidiendo usarlo en el tratamiento de la epilepsia y otras convulsiones.

Los remedios químicos de Paracelso, enriquecidos por los descubrimientos de algunos de sus sucesores, se incorporan al acervo universal con la publicación de la Pharmacopeia Londinensis (1618); entre estas nuevas incorporaciones terapéuticas se encuentran los calomelanos (Oswald Croll) o la producción en el laboratorio de aguas medicinales (John French).

En el siglo XVII, diferentes sales son preparadas (que no utilizadas) por primera vez para su uso en medicina: sulfato de magnesio (Wicker, 1616), sulfato de sodio (Glauber, 1625), nitrato y sulfato de potasio (Glaser, 1650). En 1608 Béguin publica el método de preparación del calomel -- (cloruro de mercurio) popularizando su uso como purgante.

E) El fármaco en la Ilustración y el Romanticismo (Siglo XVIII)⁶.

El siglo XVIII heredaba por un lado el saber farmacológico clásico, galénico, y por otro un importante acervo de nuevas sustancias, vegetales que españoles y portugueses importaron de América, y minerales procedentes de las lucubraciones quimiátricas. El racionalismo ilustrado se enfrentó de forma ambivalente con la farmacología, produciéndose así tanto un enconado esfuerzo por dar coherencia intelectual a la búsqueda y empleo del fármaco, como un violento rechazo de la herencia farmacológica, acompañado de búsquedas urgentes de nuevas vías.

La botánica se desarrolló fuertemente durante el Renacimiento; se encontraron muchas nuevas cualidades a las sustancias vegetales; así William Withemig en 1785 publicó la primera aportación científica al conocimiento y empleo de la digital. Se inició también la utilización terapéutica de la belladona y del cornezuelo del centeno.

El ideario racionalizador y compilador de la Ilustración, se muestra también en las recopilaciones de medicamentos que con el nombre de farmacopeas se hacen en la época, buscando información y control del complejo arsenal terapéutico conocido. Se publican en todas las naciones: la primera hispana es de 1794 y la norteamericana de 1778.

Frente al intento de penetrar en el secreto de la acción del medicamento, aparece una amplia corriente en el

pensamiento médico, que en nombre del hipocratismo, desconfía seriamente de las posibilidades terapéuticas del fármaco, y - que alcanzaría su cenit en el siglo XIX con el nihilismo terapéutico; sin embargo, cuando esta orientación fue moderada, - llevó a una muy justa crítica del sistema médico heredado, lo que condujo entre otras medidas a una simplificación de la medicación utilizada. Otra consecuencia del naturalismo fue la utilización terapéutica del agua, considerada como un medicamento simple, no nocivo e incluso eficaz; un mejor conocimiento físico y químico de las aguas, y de su acción sobre el organismo, será el inicio durante el período romántico, de la amplia carrera que la hidro y la balneoterapia han recorrido desde entonces.

Una escuela que surge al final de la Ilustración y que va a llegar hasta nuestros días es la fundada por Meissen Samuel Hahnemann con el lema Similia Similibus Curantur, y -- que conocemos como homeopatía; en su texto básico (Organon, - 1810) sostiene por un lado la conveniencia de utilizar medicamentos de cualidades semejantes a los de la enfermedad que se quería curar, y por otro la conveniencia de utilizar dosis mínimas de medicamentos; Hahnemann fue también un adelantado en la creación de la terapéutica experimental, haciendo pruebas de automedicación.

Otra importante novedad terapéutica fue el descubrimiento de la vacuna antivariólica por Edward Jenner (1796-1798), aunque el sistema de inoculación de la enfermedad humana estaba ya descrito en los libros de la medicina tradicional hindú (Atharva-veda) y china, y que va a conseguir en menos de 2 siglos erradicar esta enfermedad en todo el mundo.

En el siglo XVIII, Helvetius vulgariza el uso del alumbre, en 1714 Glauber prepara el sulfuro de antimonio, - en 1770 Henry el magnesio, en 1786 Fowler su licor arsenical (vigente aún hoy) y en 1787 Bertholet el clorato de potasio. A finales del siglo XVIII, casi todas las sustancias minerales que han sido o son aún utilizadas en medicina habían sido ya preparadas.

En cuanto a la preparación de las sustancias orgánicas, deben distinguirse cuatro etapas: La 1ª muy anterior al nacimiento de la química, y en la que se prepararon sustancias sin gran interés terapéutico, pero sí farmacéutico, - como el vinagre, el azúcar y el alcohol; el alambique aunque probablemente existía ya en la antigua Mesopotamia en forma rudimentaria, fue perfeccionado y su uso vulgarizado por los árabes, permitiendo, entre otras cosas, destilar el alcohol o agua de vida (Rhazès, siglo IX). La 2ª se caracteriza - por la síntesis de compuestos de estructura muy simple, algunos de los cuales tienen ya interés terapéutico: acetato de amonio (Minderer, 1616), tartrato de potasio y de sodio -- (Seignette, 1672), barotartrato de potasio (Le Fèvre, 1728), ácido cítrico, ácido tártrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido oxálico y la glicerina (Scheele, 1742-1786). La 3ª se caracteriza por el éxito de la química extractiva, que - permite entre otros logros, la extracción de alcaloides de - los vegetales: la morfina del opio (Sertürner, 1817); narcotina y codeína (Robiquet, 1817, 1832); narceína y tebaína - (Pelletier, 1832, 1835); emetina (Pelletier y Magendie, 1817); estriquina, brucina y colchicina (Pelletier, Magendie y Caventou, 1818, 1819, 1820); cinconina (Gomes); veratrina y - quinina (Meissner, Pelletier y Caventou, 1819, 1820); cafeí-

na (Runge, 1820); nicotina (Posselt y Reimann, 1828); atropina (Mein, 1831); cocaína (Niemann, 1859); solanina (Desfosses y Brandes); aconitina (Grove, 1862; eserina (Vée, 1864); ergotina (Tanret, 1875), amigdalina (Boutron y Robiquet, 1830); digitoxina (Nativelle, 1869); estrofantina (Gallois y Hardy, 1878); ouabaína (Arnaud, 1888); y esta enumeración puede seguir hasta nuestros días. La 4ª y última etapa corresponde a la química terapéutica; merece la máxima atención, y será analizada en profundidad al estudiar la evolución del medicamento en el siglo XIX.

La constitución de la química como disciplina científica moderna, se produce a finales del siglo XVIII, gracias entre otros a Lavoisier y Berzelius, que consiguen mostrar - que una serie de elementos constantes eran los componentes básicos de toda la materia, orgánica o inorgánica, convirtiendo a la química en un elemento básico de la medicina, en particular en sus aspectos terapéuticos y farmacológicos.

La química inorgánica también contribuyó - al aumento del número de sustancias empleadas en terapéutica, como el yodo, el bromo y el bicarbonato potásico. Medicina y Química entran en una simbiosis de mutuo beneficio, y cuyo mejor representante en esta época es Justus von Liebig; su excelente labor de químico fue aplicada fundamentalmente al conocimiento de la fisiología y la patología de los seres vivos, sentando las bases del método experimental en biología, y de la moderna farmacodinamia.

El pionero en el arte de la experimentación fisiológica fue François Magendie, precursor de la medicina experimental, y cuyas técnicas guiaron a Mateo José Buenaventura Orfila, el auténtico precursor de la química orgánica y de la toxicología moderna, y a Claude Bernard, creador de la fisiología contemporánea.

Pero será en Alemania donde nacerá la farmacología moderna; en 1850 se crea en Dorpat el primer instituto de farmacología experimental, que desarrollará una amplia labor con las sales potásicas, los purgantes, el aceite de hígado de bacalao, la belladona y la ergotina; en 1856 se crea el Instituto de Berlín y poco después el de Bonn, donde se estudian la quinina, el arsénico, los aceites etéreos, los compuestos halogenados y los anestésicos.

F) El fármaco en el siglo XIX^{7,10}

La herencia que recibe este siglo es variada: el nihilismo terapéutico de algunos autores (Skoda, Dietl), - los experimentos fisiofarmacológicos de Magendie, la toxicología de Orfila, la química fisiológica de Liebig, y la aplicación de la estadística como criterio de certidumbre.

Durante este siglo se van a ir creando departamentos universitarios dedicados exclusivamente al estudio experimental de los medicamentos, en este campo destacan los nombres de Mitscherlich (1805-1871) en Berlín, Buchheim (1820-1879) - en Dorpat, y Falck (1816-1880) en Marburgo, quienes sentaron las bases para que C. Bernard, K. Binz y O. Schmiedeberg, desarrollaran la farmacología moderna.

Más tardiamente, la farmacología británica rayaría también a gran altura: T.L. Brunton (1844-1916), introductor del nitrito de amilo como vasodilatador coronario; T.R. Fraser y A.R. Cushny. En Francia, Gubler, Dujardin-Beaumetz, Dorveaux, Pouchet, Bourguelot y Fourneau. En norteamérica -- Blake, Wood, Abel y Sollman. En Italia, Scarenzio, Coletti,

Orosi, Giacosa, Sabbatani y Marfori. Y en España, Asnero - Hernando y Peret.

Entre los agentes terapéuticos que en el curso de estos decenios fueron incorporados a la farmacoterapia destacan: pilocarpina, cocaína, ergotina, heroína, estrofantó, - novocaína, ergotoxina, epinefrina, y adrenalina entre otros.

El siglo XIX representa también el inicio de la quimioterapia sintética o de la química terapéutica (rama de la química orgánica), a partir del momento en que Wöhler (1828) sintetizó la urea; Serullas (1829) el iodoformo; Soubeiran y Liebig (1831) el cloroformo; Liebig (1832) el hidrato de clorol; Schmiedeberg y Cervello (1882) el paraldehído; Baumann (1885) el sulfonal; Fischer y Von Mehring (1903) el veronal; - Hörlein (1910) el luminal; Kolbe y Lanteman, el ácido salicílico; Gerhardt (1833) el ácido acético salicílico; Fischer, - Knorr y Filehne (1884) la antipirina; Kast y Hinsberg (1884) - la fenacetina y Cahn y Hepp (1886) la acetanilida y el piramidón por poner sólo unos ejemplos.

La química terapéutica ha perseguido también la síntesis de los alcaloides vegetales a medida que los iba aislando, muchas veces con la intención de fabricarlos industrialmente, por ejemplo la conicina (Ladenburg, 1886), efedrina - (Nagaï, 1896), ácido ascórbico (Reichstein, 1934), cloramfenicol (1950), o reserpina (Woodward, 1956). Estos intentos - de copia de las moléculas naturales o de mejorar las ya conocidas, ha tenido en ocasiones efectos adversos, como la síntesis de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) a partir de - alcaloides del cornezuelo del centeno, o la acetilación de la morfina (heroína) que incluso llegó a ser introducida en terapéutica en 1898 por los laboratorios Bayer.

Pero la figura más importante de la terapéutica experimental, de la quimioterapia etiológica y de la inmunología científica fue Paul Ehrlich (1854-1915), de cuya trayectoria científica destaca el largo camino recorrido hasta descubrir el salvarsan (1910) y el neosalvarsan (1912) para el tratamiento de la sífilis.

G) El fármaco en la actualidad^{6,15}.

Se puede, por último, pasar revista a la historia de algunos nuevos medicamentos con menos de 100 años de vida:

En el campo de los analgésicos y los antipiréticos, Hipócrates de Cos (460-377 a.C.) ya había descubierto las propiedades de la corteza del sauce para el tratamiento del dolor y la fiebre, continuando su uso en siglos posteriores y entre múltiples culturas; 1763, Stone realiza por vez primera un ensayo científico con extractos de corteza de sauce para demostrar su efecto febrífugo; 1838, Piria consigue obtener a partir de estos extractos ácido salicílico; Kolbe en 1859 consigue sintetizar ácido salicílico cuyo uso se extendió profusamente; su gusto amargo y ácido, y su efecto irritante de la mucosa gástrica, estimularon la síntesis de derivados, obteniendo Hoffman en 1897 el ácido acetilsalicílico en forma estable y pura, y que fue patentado por Bayer dos años más tarde con el nombre de Aspirin, y que probablemente sea el medicamento más utilizado en la historia de la humanidad⁸. Rie del sintetizó en 1888 la fenacetina y Knorr en 1883 la antipirina, y en 1896 el piramidón.

Aunque se admite que la moderna farmacoterapia se inicia en 1910 con el descubrimiento del Salvarsan por Ehrlich, no es hasta 1935 que el desarrollo de las sulfamidas va a suponer nuevas concepciones para el desarrollo de la farmacología; la primera sulfamida la sintetizó Domagk, y en 1940 se demostraba que no eran bactericidas directos, sino que actuaban compitiendo con un metabolito esencial para la multiplicación bacteriana; esta concepción, sentaría la base de futuras investigaciones que condujeron al desarrollo del ácido paraminosalicílico (1946), isoniazida (1952), pirimetamina (1951), trimetoprim (1962), acetazolamida (1951), y diversos hipotensores, diuréticos, antiepilépticos y antidiabéticos orales.

Aunque se reconoce a Fleming como la piedra clave de la antibioticoterapia, debe recordarse que 2500 años antes, los chinos ya habían utilizado cuajadas de soja en las que hubiere crecido un moho, para el tratamiento de las infecciones cutáneas; Tyndall (1820-1893) y Fleming en 1928, habían ya observado el poder bactericida del *Penicillium*, pero no fue hasta 1940 que Florey y Chain aislaron e identificaron a la penicilina. Waksman descubrió en 1944 la estreptomomicina. El cloramfenicol se utilizó por vez primera en 1947, la clortetraciclina en 1948 y la eritromicina en 1952, iniciándose en 1960 la era de los derivados penicilínicos y cefalosporínicos.

En relación a la tuberculosis hay que citar sucesivamente a Lehmann (PAS, 1943), Domagk (thiosemicarbazona, 1946), Waksman (estreptomomicina, 1944), Umezawa (cicloserina, 1955), Berstein y Robitzek (isoniazida, 1952), Brumbach, Rist y Libermann (etionamida, 1956), la rifamicina (1959), la rifampicina (1966). En relación al paludismo, desde que en 1820 se aisló el alcaloide activo quinina de la corteza de la quina, hasta 1926 no se dispuso de otra terapéutica; en 1927 se obtuvo la pamaquina, y en 1932 la mepacina y la cloroquina.

La década de los 40 fue también la del inicio de la quimioterapia antineoplásica: la primera mostaza nitrogenada se ensayó en clínica en 1942, el clorambucilo, en 1953, el melfalán en 1955 y la ciclofosfamida en 1958. El metotrexate en 1944, la 6 mercaptopurina en 1952, el fluorouracilo en 1957 y la citarabina en 1961. Se descubren también alcaloides naturales con propiedades antineoplásicas, como la Virica, y productos obtenidos de cultivos microbianos como la actinomicina D, la daunorubicina, la bleomicina, la mitramicina. El desarrollo de anticuerpos monoclonales y de sustancias bloqueantes de la angiogénesis tumoral, son en la actualidad las 2 puertas abiertas en el camino de la farmacología antineoplásica.

En el campo de la suero y vacunoterapia, debe citarse el descubrimiento de la vacunación antivariólica (Jenner), antirábica (Pasteur, 1885), antitífódica (Vincent, 1913) y antituberculosa (Calmette y Guerin, 1908-1921). Entre 1955 y 1956 se descubrió el rol protector de las gammaglobulinas.

El desarrollo de la psicofarmacología es otro de los grandes hitos en la evolución del medicamento, en el siglo actual. Previamente se disponía sólo de 3 ó 4 sedantes, en general poco eficaces y tóxicos. La introducción del primer barbitúrico en 1903 supuso un importante avance en cuanto a potencia y tolerancia, pero el momento clave de la psicofarmacología fue hacia 1950 con el descubrimiento de la clorpromacina (Delay, 1952), y el reconocimiento de las propiedades antipsicóticas de la rauwolfia (una planta que venía utilizando la medicina hindú desde hacía siglos). En 1958, un intento de manipular la estructura de la clorpromacina, trajo la imipramina (Khun), dotada de propiedades antidepresivas;

en 1957 se introduce la iproniazida y en 1959 Janssen el haloperidol. En 1960 se introdujeron las benzodiazepinas, cuya difusión ha sido y es aún extraordinaria.

La farmacología cardiovascular progresa notablemente a partir de los años 20 con la isoprenalina, la fenilefrina, los bloqueantes B adrenérgicos, la clonidina, los antagonistas del calcio, etc.

El momento clave de la farmacología hormonal es 1921, cuando Banting y Best aislan la insulina. Años más tarde Reichstein y Kendall consiguieron aislar una treintena de compuestos esteroideos, a partir de la corteza suprarrenal; en 1946 Kendall obtuvo sintéticamente la cortisona, y con posterioridad muchos otros derivados: prednisona, triamcinolona, dexametasona, etc. En 1960 se introducen los anticonceptivos hormonales. La puesta a punto de técnicas de ingeniería genética, ha abierto las puertas a la producción en cantidades prácticamente ilimitadas de sustancias hormonales y otros productos biológicos.

El futuro de la farmacoterapia parece en estos momentos marcado por la producción de anticuerpos monoclonales, por la ingeniería genética y por el aprovechamiento industrial de la microbiología, no sólo para la producción de antibióticos, sino también de inmunosupresores (ciclosporinas), antihelmínticos e insecticidas (avermectinas), hipocolesterolemiantes (compactina) e hipotensores (dopastina).

La explosión de fármacos registrada a mediados de este siglo se debió en buena medida al ingenio de los químicos y a su suerte en el "juego de la ruleta molecular", es decir,

en la modificación sistemática de una estructura química con la esperanza de obtener derivados más potentes, menos tóxicos o con nuevas propiedades. Una de las bases de la anunciada segunda onda de expansión farmacológica, radica en un enfoque totalmente distinto del proceso de desarrollo de un nuevo fármaco: actualmente se atiende a los procesos bioquímicos específicos, con la finalidad de interferir en los mismos y derivar ventajas terapéuticas. Se han empezado a diseñar fármacos a partir del estudio de un proceso bioquímico, es decir, no se ha sintetizado el producto químico hasta que no se ha dispuesto de información suficiente para poder precisar cuáles son los determinantes de su actividad en una reacción concreta y específica.

Cabe esperar, pues, que los éxitos que pueda deparar el futuro inmediato de la farmacología sean cuando menos comparables a los que hemos conocido en tiempos recientes, pero no se puede asegurar que, al igual que la hubo en el pasado, no exista otra cara de la moneda (los desastres del triparanol y de la talidomida). El disponer de mejores medicamentos permitirá una mejor terapéutica, pero ni la mitificación del medicamento por parte del paciente, ni la renuncia del médico a la reflexión en el acto terapéutico serán nunca compatibles con una medicina mejor.

H) La terapéutica farmacológica actual: balance y perspectivas^{6,9,11}.

El presente siglo ha sido testigo de lo que se ha dado en llamar la explosión farmacológica. Con el progresivo desarrollo de la terapéutica farmacológica actual, y

con sus brillantes éxitos frente a una amplísima variedad de enfermedades o de agentes morbosos, parece haberse instalado en la sociedad la creencia de que el fármaco todo lo puede, de que todo trastorno o alteración de la salud tiene su inmediato y seguro alivio en ese extenso y eficaz arsenal farmacoterapéutico. Tan ingenua y excesiva fe de la sociedad - actual en el poder quasi omnímodo del fármaco, en buena medida contribuye a la creciente demanda de remedios farmacológicos para cualquier tipo de trastorno, por banal, autolimitado o carente de importancia que sea. El fármaco se ha convertido en la actualidad en un objeto de producción industrial, con lo cual se abarata su costo y puede llegar a un mayor número de enfermos, pero a la vez el fármaco se ha incorporado a la dinámica de la sociedad de consumo, sujeto a las mismas tensiones, intereses económicos y dura competencia de cualquier sector del mercado.

El vertiginoso aumento del número de productos farmacéuticos no siempre ha llevado consigo una mejora proporcional del estado general de salud. Incluso, en algunos casos extremos, cabe la posibilidad de que ciertas áreas de menor interés comercial queden parcialmente desatendidas, lo que - ha movido a algunas agencias de control (por ejemplo la FDA americana) a promover la puesta en marcha de programas destinados a la comercialización de medicamentos cuyo escaso interés comercial difícilmente atrae la atención de los laboratorios farmacéuticos. En esta misma línea parece razonable interpretar la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de que se elaboren listas de medicamentos esenciales en cada país, e igualmente la propia lista de medicamentos esenciales elaborada por este organismo internacional. Lo que la O.M.S. pretende con estas recomendaciones es que la -

elaboración y comercialización de medicamentos no quede sujeta exclusivamente a la ley de la oferta y la demanda, sino - que se haga de acuerdo con las necesidades y la política sanitaria de cada medio geográfico, sociocultural y humano particular.

Pocos, si alguno, son los fármacos que carecen de acciones o efectos secundarios de mayor o menor importancia. Sería absurdo negar que el médico puede perjudicar a sus pacientes por una incorrecta utilización de los fármacos, se deba ésta a error de su dosificación, a desconocimiento o - falta de control de sus efectos principales, efectos secundarios o colaterales, a no adecuar las sustancias activas al paciente concreto que está tratando, olvidando su posible hipersensibilidad, su resistencia, su tolerancia, etc. Para evitar en lo posible esta utilización incorrecta del fármaco por parte del médico ha renacido con ímpetu una disciplina: la farmacología clínica.

Las posibilidades de la terapéutica farmacológica se hallan aún más lejos del agotamiento. De una parte, - los investigadores cuentan en la actualidad con instrumentos y medios totalmente nuevos(espectrofotómetros, cromatógrafos, radioinmunoensayo, ordenadores, etc...); por otro lado, el - progreso de las ciencias biomédicas (la biología molecular, la bioquímica, la genética) hace concebir grandes esperanzas en el desarrollo de la terapéutica farmacológica adecuada a la medicina de nuestro tiempo.

2.3 Selección de medicamentos.

La explosión farmacológica de los años 50 y 60 se debió a varios factores. En primer lugar se habían producido varias observaciones y desarrollos fundamentales en ciencias biológicas, como la bioquímica, la fisiología y la patología. Esto tuvo como consecuencia la adquisición de una mejor comprensión de los mecanismos moleculares, celulares y homeostáticos relacionados con la salud y la enfermedad. En segundo lugar, el potencial tecnológico y económico rápidamente creciente tras la segunda guerra mundial, sobre todo en los países occidentales, hizo posible la aplicación de estos conocimientos en el marco de un sistema comercial, dándose una gran importancia a los mecanismos del mercado³.

En los países más desarrollados, la explosión en el campo del desarrollo de fármacos y de su producción se consideró como una parte equilibrada de una "industria de salud" en rápido crecimiento, que fue, además, resultado de un crecimiento de las necesidades y las demandas sanitarias, de las ambiciones políticas y profesionales, así como del interés comercial.

En los países menos desarrollados, el intento de aplicación de esta estrategia ha causado serios problemas que se añaden a la debilidad del sector sanitario. Por desgracia, con frecuencia, los fármacos han tendido a ser convertidos en una compensación de una estrategia sanitaria insuficiente. Los políticos, profesionales y el público en muchos países han considerado que un flujo libre de medi-

camentos sería un símbolo de calidad del sistema sanitario, sin prestar una atención suficiente a la calidad de estos - productos y a la manera como son utilizados, tanto en términos de eficacia como de seguridad³.

La investigación en farmacología clínica ha demostrado que el empleo óptimo de los fármacos potentes puede me jo ra r tr e m e n d a m e n t e n d e m u c h a s e n e n f e r m e d a d a s. Sin embargo, la optimización y el ajuste de la utilización de me d i c a m e n t e s o n d i f i c i l e s, tanto desde el punto de vista es t r i c t a m e n t e n t e r m i n o l o g i c o, como desde el punto de v i s t a ep i d e m i o l ó g i c o.

La necesidad de una visión más profunda a nivel de l o m e d i c o individual que prescribe, así como la capacidad l i m i t a d a para conseguir información fiable sobre fármacos al tern at i v o s, invitan a la moderación en la velocidad de la re no v a c i o n farm ac o l ó g i c a y en el número de productos farm ac o l ó g i c o s comercializados y promovidos. Un mercado con un flu jo excesivo de medicamentos, sobretudo cuando los recursos h u m a n o s l i m i t a d o s, puede dar lugar a una baja calidad de la utilización de fármacos, y en consecuencia, a un des pil f r o de rec u r s o s³.

El concepto de selección de medicamentos es doble: por un lado, asegurar el acceso de los fármacos más ne ce s a r i o s, y con una eficacia, seguridad, calidad, aceptabilidad y coste ajustados a las necesidades y a las circunstancias l o c a l e s. Por otro, poner en marcha una estrategia global para el establecimiento de una utilización de medicamentos m a s r a c i o n a l, que incluya una educación y una información i n d e p e n d i e n d i e n t e n d e l f a b r i c a n t e, y que facilite al médico una e l e c c i o n de los fármacos según criterios científicos rigurosos.

2.4 Oferta y consumo de medicamentos en España.

Definimos la utilización de medicamentos como la -comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes³.

En España, el número de presentaciones farmacéuticas en envase normal en 1981 era de 18.003, con 4.027 principios activos; el 55,7 % eran combinaciones de dos o más principios activos a dosis fijas. De todas estas presentaciones, el 7,4 % van a representar el 70 % del consumo. Sólo 2.459 eran dispensables a través de la Seguridad Social.

Nuestro país ocupa uno de los primeros lugares de Europa en cuanto a consumo de medicamentos, si éste se relaciona con la renta per cápita. En 1977 se gastó en medicamentos 33,2 \$ per cápita, es decir, que el 1,14 % de la renta per cápita se consumió en medicamentos, en total 1.084 millones de dólares. Cuatro años más tarde, el gasto de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social en precio de venta al público, fue de 145.666 millones de pesetas³.

La tabla I recoge los grupos terapéuticos que representaron en 1980 el 50 % del consumo farmacéutico, la tabla II muestra las 20 primeras especialidades consumidas por la Seguridad Social en 1978, la tabla III ofrece los 33 principios activos contenidos en las 10 especialidades más consumidas por la Seguridad Social en 1978, y la tabla IV lista las 30 especialidades farmacéuticas más vendidas en 1980³.

TABLA I

SUBGRUPOS TERAPEUTICOS QUE REPRESENTARON EL 50 % DEL CONSUMO FARMACEUTICO EN 1.980.

Ampicilina y similares.
Trimetoprim + Sulfametoxazol.
Vasodilatadores periféricos.
Antirreumáticos no esteroideos.
Expectorantes y balsámicos.
Tónicos y reconstituyentes.
Antiúlceras péptica.
Cefalosporinas.
Analgésicos no opiáceos.
Tetraciclinas.
Todos los demás antibióticos.
Corticosteroides tópicos.
Sueros y gammaglobulinas.
Hipocolesterolemiantes y antiateromatosos.
Macrólidos.
Sedantes de la tos.
Expectorantes y balsámicos antiinflamatorios.
Vasoprotectores.
Tranquilizantes.
Antigripales no antiinflamatorios.
Estimulantes del apetito.
Hepatoprotectores.
Broncodilatadores.
Antidiabéticos orales.
Antirreumáticos no esteroideos en combinaciones.

TABLA II

ESPECIALIDADES MAS CONSUMIDAS POR LA SEGURIDAD SOCIAL EN 1978.

Hydergina^R, frasco de 50 ml.
Tagamet^R, 60 comprimidos de 200 mg.
Sulindal^R, 50 tabletas de 100 mg.
Astenolit^R, 12 ampollas bebibles.
Clamoxil^R, 12 cápsulas de 500 mg.
Prevalón^R, 15 sobres.
Frenadol^R, 10 sobres.
Vibracina^R, 12 cápsulas de 100 mg.
Bronquidiazina^R CR, frasco de 150 ml.
Rifaldín^R, 12 comprimidos de 600 mg.
Bronquium forte^R, frasco de 150 ml.
Cromatonbic 5000 ferro^R, 15 ampollas bebibles.
Tepazepán^R, 30 cápsulas.
Naprosyn^R, 30 cápsulas.
Ederal^R, 45 comprimidos.
Legalón 150^R, 30 cápsulas de 150 mg.
Britapén^R, 16 cápsulas de 500 mg.
Bisolvón compositum^R, frasco de 100 ml.
Clamoxil mucolítico^R, 12 cápsulas de 500 mg.
Persantín^R, 50 grageas de 50 mg.

TABLA III

PRINCIPIOS ACTIVOS CONTENIDOS EN LAS 10 PRIMERAS ESPECIALIDADES CONSUMIDAS
POR LA SEGURIDAD SOCIAL EN 1978.

Dihidroergotoxina.
Cimetidina.
Sulindac.
Aceglutamina.
Citrulina.
Serina-fosfato.
Carnitina.
Acido acetilaspártico
Aspartato magnesicopotásico
Tiamina
Piridoxina.
Cianocobalamina.
Inositol.
Amoxicilina.
Adenosina trifosfato sódico.
Aspartato-arginina.
DL Glutamina.
Cocarboxilasa.
Ascorbato magnésico.
Acido ascórbico.
Hidroxicobalamina.
Zumo de naranja liofilizado.
Paracetamol.
Salicilamida.
Codeína.
Cafeína.
Clorfeniramina.
Doxiciclina.
Cotrimoxazol.
Benzoato sódico.
Bálsamo de Tolú.
Bromhexina.
Rifampicina.

TABLA IV

ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS MAS VENDIDAS (en núm. de unidades) EN 1980.

Aspirina^R
Optalidón^R
Frenadol^R
Pastillas Juanola^R
Hydergina^R
Clamoxyl^R
Dolo-tanderil^R
Cafiaspirina^R
Nolotil^R
Aspirina C efervescente^R
Cibalgina^R
Britapen^R
Bisolvón compositum^R
Omnamicina^R
Hibitane crema^R
Bicarbonato sódico Torres Muñoz^R
Benzetacil^R
Bronquinflamatoria^R
Oraldine^R
Neogynona^R
Septrín^R
Valium^R
Melabón^R
Gevramycin^R
Natreen^R
Primperan^R
Supo-glicerina ROVI^R
Evacuol^R
Lincocin^R
Couldina^R

El análisis del consumo de medicamentos muestra que la asistencia farmacéutica dentro de la Seguridad Social se realiza cuantitativamente con los productos más caros, cualitativamente con medicamentos que no siempre son necesarios, y territorialmente con unas variaciones que no se explican en función de la morbilidad; de este análisis se deduce la capacidad de los laboratorios farmacéuticos y de su marketing en el consumo de medicamentos³.

La corrección de las deficiencias de nuestro sistema sanitario, un cambio profundo de la normativa del registro de especialidades farmacéuticas y la regulación más estricta de la calidad de la información suministrada por los laboratorios, podrían ayudar a racionalizar de forma importante el consumo de medicamentos.

La circulación de un número ilimitado de fármacos en una comunidad no se acompaña de un aumento ilimitado del estado de salud de esta comunidad, y menos de un incremento de la eficacia de su sistema sanitario, sino que al contrario, origina confusión entre los profesionales de la salud y entre la población.

La selección de medicamentos es, pues, una actividad esencial en la racionalización del consumo de medicamentos y en la perspectiva de desplazar la relación beneficio/riesgo en favor del beneficio, a través de un buen uso de los fármacos.

Aún a pesar de un uso racional de los medicamentos, éstos pueden generar efectos indeseables cuya valoración ha dado lugar a una nueva especialidad que se denomina farmacovi

gilancia¹². El uso irracional de los medicamentos, es potencialmente muy lesivo para nuestro organismo, y junto al riesgo de los productos químicos en general, ha creado también otra ciencia, que como la anterior cabalga entre la farmacología y la toxicología, y que conocemos con el nombre de toxicovigilancia¹³.

2.5 Farmacovigilancia.

Definimos la farmacovigilancia como la identificación y la valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población, o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos - específicos³.

El rápido desarrollo de nuevos y potentes fármacos que comenzó en los años 30 no tardó en acompañarse de un número creciente de reacciones adversas a fármacos, algunas de las cuales eran muy graves. El registro de discrasias hemáticas que comenzó a funcionar en los años 50 bajo los auspicios del Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Americana, parece haber sido el primer intento de recogida más sistemática de notificaciones de reacciones adversas a escala nacional.

En 1961, el descubrimiento de la talidomida como causa de malformaciones congénitas de las extremidades constituyó una trágica ilustración de las graves consecuencias que puede llegar a tener la ingesta de medicamentos. La organización de sistemas nacionales para la notificación es-

pontánea y la monitorización de las reacciones adversas fue una de las medidas que podían prevenir o al menos limitar ca tástrofes similares en el futuro.

Durante los años 60 se organizaron sistemas de monitorización de notificaciones espontáneas de reacciones adversas en diversos países. En la actualidad existen centros de este tipo en más de 25 países, entre ellos España¹⁴.

En 1978 se fundó en Uppsala (Suecia) un Centro Colaborativo de la O.M.S. para el programa internacional de farmacovigilancia, y que tiene entre otras funciones la reco gida, análisis, almacenaje, explotación y tabulación de los informes sobre sospechas de reacciones adversas a fármacos - recibidas de centros nacionales que participan en el programa de la O.M.S.. En 1979 recibió 31.329 notificaciones - procedentes de 23 países, y en 1980 tenía acumuladas más de 200.000 notificaciones, correspondientes a 10.000 nombres co merciales y 4.000 productos activos³.

En la práctica médica, el clínico se interesa primordialmente en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que afecta al paciente como individuo; el epidemiólogo, interesado también en estas facetas, fija más su atención en los determinantes y la distribución de la enfer midad entre la población que en el paciente aislado. Es - esta amplia perspectiva la que ha permitido al epidemiólogo descubrir los efectos indeseables producidos por drogas y me dicamentos, a partir de variaciones en los modelos de distri bución de ciertas enfermedades y a partir del estudio de índices de morbilidad y mortalidad.

El estudio de la aparición de "nuevas" enfermedades, los cambios en la incidencia de enfermedades "antiguas", de su distribución por edades y geografía y de la evolución del riesgo de padecerlas o curar de ellas, puede dar indicios sobre los posibles efectos de los medicamentos. Los sistemas de monitorización de fármacos, la recogida habitual de datos de estadísticas vitales y las observaciones de clínicos atentos, contribuyen al descubrimiento y a la comprensión de la patología inducida por fármacos³.

Durante un tiempo era costumbre que la farmacovigilancia se basara en la notificación de reacciones adversas a revistas médicas; más tarde, la notificación comenzó a efectuarse a registros específicos. Sin embargo, aunque la notificación de reacciones adversas sirve para cubrir ciertos objetivos, pronto se vió que este sistema tenía sus limitaciones y que se tenían que diseñar varias estrategias de farmacovigilancia para cubrir la totalidad de las enfermedades inducidas por fármacos.

Desde el punto de vista conceptual, un sistema completo de farmacovigilancia requiere los siguientes elementos: (1) Notificación espontánea de reacciones adversas. (2) Estudios de seguimiento de grandes cohortes de personas expuestas a fármacos específicos, con el fin de detectar algunos acontecimientos que son importantes, pero demasiado poco frecuentes para ser descubiertos en ensayos clínicos. (3) Vigilancia caso-control de enfermedades que generalmente son demasiado poco frecuentes para ser detectadas por estudios de seguimientos. (4) Estudios caso-control de enfermedades excepcionalmente raras pero graves, seleccionadas para ser estudiadas aunque se sabe o se sospecha que a menudo son inducidas por fármacos. (5) Estudios ad hoc diseñados para pro-

bar hipótesis generadas por cualquiera de las estrategias anteriormente descritas³.

2.6 Toxicovigilancia.

Así como la farmacovigilancia investiga exclusivamente los efectos indeseables de los medicamentos a las dosis normalmente utilizadas en el hombre, la tóxicovigilancia se preocupa por la prevención de los efectos tóxicos de los productos químicos (domésticos, agrícolas, industriales, ambientales, etc. , pudiendo incluir aquí también a los medicamentos cuando éstos contactan con el hombre a dosis no farmacológicas)¹⁶.

Los objetivos de la tóxicovigilancia a corto plazo son: (1) Desarrollar la información entre los diferentes equipos interesados por este problema: médicos, biólogos, tóxicólogos, farmacéuticos, veterinarios, fabricantes, distribuidores y consumidores. (2) Desarrollar el estudio de las interferencias entre diferentes productos: medicamentos, alcohol, solventes, tabaco, etc. (3) Multiplicar las posibilidades de dosificación y de controles biológicos de los productos tóxicos. A largo plazo: (1) Investigar los riesgos tóxicos de las exposiciones prolongadas a los productos tóxicos. (2) Orientar los estudios hacia el análisis multifactorial de los ambientes tóxicos que convergen sobre una población: factores geográficos, agua, aire, trabajo, nutrición, etc. (3) Identificar en una población sometida a un riesgo, a los sujetos portadores de variables que puedan determinar una sensibilidad particular en el origen de la pa

tología observada. (5) Definir una política de medidas en caso de riesgo colectivo¹³.

En Francia, la tóxicovigilancia ha sido reconocida oficialmente hace tan sólo 5 años, aunque en la práctica venía existiendo como tal desde hacía 25 años. Dos organismos diferentes, habitualmente muy unidos, juegan este papel en el marco hospitalario: Los Centros Antitóxicos (C.A.T.) y los Servicios de Toxicología Clínica (S.T.C.). Los C.A.T. son esencialmente organismos de información que responden - las 24 horas del día a preguntas del cuerpo médico o del público en general; se ofrece de forma inmediata indicaciones sobre la toxicidad de un producto y la conducta a seguir; - precisan una documentación muy completa y ofrecen a la sociedad información epidemiológica sobre las intoxicaciones de - máximo interés. Los S.T.C. tienen a su cargo el cuidado - de los enfermos intoxicados; ello comporta no sólo la necesidad de una formación en toxicología y medicina interna, sino muchas veces también el concurso de intensivistas, psiquiatras, analistas y asistentes sociales¹⁷.

En España, se creó en 1971 en Madrid, un Centro de Información Toxicológica (que equivaldría al C.A.T. francés) que depende del Instituto Nacional de Toxicología y por tanto del Ministerio de Justicia, y que no se encuentra ligado a ningún centro sanitario. No existe, por ahora, ningún - Servicio de Toxicología Clínica en los Hospitales de nuestro país. Lógicamente, aún con estas deficiencias, el intoxicado es una realidad en nuestro medio, como se analiza en el apartado siguiente¹⁸.

2.7 Evolución histórica de las intoxicaciones.

En términos generales, investigar históricamente - la toxicología es de hecho lo mismo que escrutar desde la más remota Antigüedad la evolución de los venenos, estimulantes y drogas, utilizados por el hombre en todos los tiempos¹⁹.

Como accidente desdichado, el envenenamiento debe ser tan antiguo como el mundo. Los primeros que murieron envenenados fueron sin duda los mordidos por reptiles venenosos; luego seguirían los que tomaran, sin experiencia, bien como alimento, bien como remedio para ciertas enfermedades, - plantas mortíferas o los productos venenosos de las mismas; habrían también intoxicaciones debidas al uso de substancias minerales.

El progresivo conocimiento de estos tóxicos sería utilizado por el hombre antiguo con diversas finalidades: la caza de animales, la guerra, y la eliminación de sus enemigos. En el paleolítico se conocían venenos vegetales que se colocaban en unas ranuras especiales en las puntas de las flechas; se supone que la palabra tóxico deriva del término griego toxon, que significa arco, y que era el instrumento - utilizado para lanzar las flechas¹⁹.

A) El tóxico en el mundo antiguo: El papiro de Ebers - (1500 a.C.) contiene varias recetas con venenos, entre ellos la cicuta (con la que ya se ejecutaban reos en el antiguo Egipto) que con el tiempo sería el veneno del Estado de Grecia (y que se inmortalizaría gracias al ajusticiamiento de - Sócrates), el acónito muy utilizado en las puntas de las fle

chas de la antigua China, el opio, el plomo, el cobre o el antimonio. Contiene también información respecto a algunos alcaloides vegetales de tipo de la belladona y la digital; los antiguos daban el nombre de mandrágora a la belladona, al estramonio y a algunas solanáceas más, y fue usada como veneno y como alucinógeno²⁰.

Hippócrates, al tiempo que introducía la racionalización de la medicina (400 a.C.), añadió algunos venenos e intentó controlar la absorción de los mismos tanto en sus acciones terapéuticas como en caso de intoxicación.

Theophrastus (370-286 a.C.) incluyó numerosas referencias a plantas venenosas en alguno de sus libros.

Dioscórides fue el primero en clasificar los venenos, en derivados de plantas, animales (insectos, serpientes) y minerales (arsénico, mercurio, plomo), que aún es vigente hoy día; reconoció además el uso de los eméticos en los envenenamientos, y de algunos antídotos.

Es de destacar ya en esta época el uso de los tóxicos como método de ejecución del Estado (Sócrates: cicuta), como agente suicida (Demóstenes, Cleopatra) y sobre todo en el Imperio Romano como crimen político (el arsénico fue utilizado por Agrippina para matar a Claudio, y por Nerón para matar a Britannicus). En la Roma republicana, el uso de los arsenicales y mercuriales llegó a adquirir características epidémicas, obligando a los legisladores a promulgar leyes severísimas contra los envenenadores (Lex Cornelia, 82 a.C.).

Dentro del capítulo de los antídotos, hay que destacar al rey Mithridates de Pontus, gran conocedor de venenos, y que ingería regularmente una mezcla de 36 ingredientes, para quedar protegido de los intentos de asesinato de sus enemigos.

También se utilizaron venenos para realizar crímenes entre los reyes merovingios (Clodoveo, Sigiberto, Clotario, Chilperico); los venenos utilizados eran el rejalgam y el arsénico.

A través de los textos clásicos se ha sabido que en los pueblos prerromanos del norte peninsular, el envenenamiento con fines suicidas era una costumbre habitual, mediante un árbol de la familia de las texáceas (el tejo) y la cicuta; también eran frecuentes las intoxicaciones por el cornezuelo del centeno²².

B) El tóxico en la Edad Media: A finales del siglo XII circulan libros consagrados a preparar los venenos, y remedios para combatir sus efectos o prevenirlos, como el tratado de los venenos y modo de protegerse de ellos que escribió el cordobés Moisés ben Maimon - Maimónides -.

Otros textos citan el uso de los tóxicos, como abortivos²¹.

Es en el Renacimiento, cuando el envenenamiento - considerado como arte, va a llegar a su zenit, gracias a los italianos. Destacar la figura de Toffana, quien con su - aqua di San Nicolao di Bari preparada con arsénico, facilitó

la muerte a más de 600 personas, entre ellas dos Papas. - También debe citarse a la familia de los Borgia, y a Catalina de Medici que introdujo sus conocimientos hacia Francia, en cuyo país destaca Catalina Deshayes entre cuyas víctimas se encuentran más de 2.000 niños¹⁹.

C) La toxicología en el siglo XVI: Este período tiene un nombre propio, que va a sentar las bases científicas en la toxicología: Paracelsus (1493-1541). Entre las consideraciones que formuló destacaríamos la identificación del tóxico como una entidad química, y el que las sustancias químicas tienen propiedades terapéuticas o tóxicas en función de la dosis.

Durante los siglos XVI y XVII, Francia hace frente a una gran ola de homicidios palatinos, seguramente debidos a la influencia italiana promovida por Catalina de Medici. La ociosidad, las intrigas, y las ambiciones de los nobles era un caldo de cultivo ideal para la utilización del llamado "veneno de los Medicis". En 1682, Luis XIV dictó órdenes para castigar enérgicamente el delito del envenenamiento, y se creó un tribunal especial para solucionar el problema: La Corte de los Venenos¹⁹.

D) La toxicología moderna: Unánimemente, el mahonés Orfila (1787-1853) es considerado el padre de la toxicología moderna²⁰; fue el primero en correlacionar la química de los venenos conocidos en aquel entonces con los efectos biológicos, individualizó a la toxicología como una disciplina independiente definiéndola como el estudio de los venenos, y puntualizó la necesidad de un análisis químico como una prueba legal en las intoxicaciones; en este último sentido, el test

desarrollado por Marsh en 1846 para la detección del arsénico fue el principio del fin de la sustancia más utilizada a lo largo de la Historia del asesinato.

Dentro de la toxicología catalana debe también destacarse los nombres de Pere Mata (1811-1877), Joan Magaz, Ramón Ferrer y Ignasi Valentí²¹.

Magendie (1783-1855) estudió los mecanismos de acción de la emetina, la estriknina, la morfina, la emetina y los curarizantes; su discípulo Claude Bernard (1813-1878) - consiguió identificar el lugar de acción del curare y observar que el monóxido de carbono formaba un complejo con la hemoglobina. Lewin (1854-1929) investigó los alcoholes, los efectos crónicos de los opiáceos, los efectos de las plantas alucinógenas, y la toxicología del cloroformo.

La importancia de la obra de Orfila, Magendie y Bernard, se apreciará mucho más en Alemania que en sus patrias de origen; sobre todo con respecto a la investigación farmacológica, y así por ejemplo en Dorpat, en 1850 se crea por Buchheim (1820-1879) el primer Instituto de Farmacología Experimental⁷.

E) La toxicología en el siglo XX: Este siglo se caracteriza por la gran expansión en el número de agentes tóxicos - (productos industriales, agrícolas, domésticos, fármacos), - por el aprovechamiento de algunos de estos agentes en beneficio del hombre (DDT, organofosforados), por la mejora en el conocimiento fisiopatológico de las intoxicaciones (metales, cianuro), y por los logros alcanzados en su terapéutica (me-

didias sintomáticas hasta incluir el soporte artificial de funciones vitales, antídotos, técnicas de depuración renal y extrarrenal).

Una de las características de la época que estamos viviendo, es el uso cada vez más frecuente de los productos - químicos en nuestra vida cotidiana; no puede extrañar que las intoxicaciones por estos tóxicos sean cada vez más habituales: pueden ser accidentes, en particular en los niños, por la absorción de un producto doméstico; pueden ser voluntarias, en el individuo deprimido que realiza una tentativa de suicidio; pueden ser profesionales, al manipular un producto peligroso en una fábrica²³. Queda así justificado el fenómeno creciente de la intoxicación no medicamentosa.

Aunque el suicidio es una constante histórica en casi todas las culturas, en el mundo occidental y a partir de los años 50 se produce un fenómeno social de gran trascendencia que consiste en la utilización de medicamentos para las tentativas de suicidio; en la actualidad, el tóxico constituye el tercer mecanismo de suicidio consumado²⁴. La creación en 1.935 de la "Voluntary Euthanasia Society", y la edición de libros como "A guide to self deliberance" o "Suicide Mode d'emploi", no son sino las respuestas a las demandas de una parte de la sociedad, en las que se desvía a algunos productos de los fines con los que han sido concebidos²⁵. Añádase a ello el crecimiento de las industrias farmacéuticas, y la fácil disponibilidad de medicamentos entre la población, y tendremos la explicación del fenómeno de la intoxicación medicamentosa, que aún no debe haber alcanzado su cenit¹⁸.

El panorama de la oferta de productos tóxicos, se

cierra con todo lo relacionado con las drogas de abuso, empezando por el etanol (la intoxicación aguda y el fenómeno de dependencia más frecuente en la historia de la humanidad) y acabando por el más reciente uso de productos de síntesis o semisintéticos por vía parenteral²⁶.

Como nombres propios en la historia moderna de la toxicología debe citarse en primer lugar a Louis Lewin (1854-1929) que estudió los efectos tóxicos de los alcoholes, opiáceos, alucinógenos y el cloroformo; a C. Voegtlin, que estudió el mecanismo de acción del arsénico y otros metales sobre los grupos sulfhidrilos (1924); a K. K. Chen, que introdujo modernos antídotos para el tratamiento de la intoxicación por cianhídrico (1934); a R.A. Peters, que desarrolló el British Antilewisite (BAL) como antídoto del arsénico (1945); a P. Müller, por sus estudios sobre el DDT y otros organoclorados (1944--1946); y a W. Lange y G. Schrader, por el descubrimiento y el desarrollo de los insecticidas organofosforados (1952). También a R. T. Williams por sus trabajos sobre los mecanismos de detoxificación, a R.A. Kehoe por sus investigaciones sobre los efectos agudos y crónicos del plomo, a A. Rothstein por estudiar el efecto del uranio sobre el transporte de la membrana celular, a Vorwald y Hardy por sus investigaciones sobre los efectos tóxicos del berilio, a Hoffman por sus trabajos con el ácido lisérgico, y un largo etcétera.

Otro logro importante de este siglo es la mejora en el tratamiento de estos intoxicados, en particular para los casos más graves, no sólo por el advenimiento de las Unidades de Cuidados Intensivos⁴², sino por el cambio profundo de mentalidad que supuso el dedicar la atención preferente al cuidado y conservación de las constantes vitales, evitando el uso de acciones intempestivas y yatrógenas⁴³. Si a ello se añ

de, la creación de nuevos y eficaces antídotos⁴⁴, y el uso de técnicas de depuración renal⁴⁵ y extrarrenal (en particular - la hemodiálisis -utilizada por vez primera con éxito por - Schreiner en 1955⁴⁶- y la hemoperfusión -iniciada por Yatzidis en 1964⁴⁷-), se comprende el descenso habido en la mortalidad de los intoxicados, y que ha pasado del 10 % a menos del 1%^{43,48}.

Van apareciendo también en este siglo estudios clínicos que nos enseñan los cambios en la epidemiología toxicológica: Aikman, en una revisión de muertes tóxicas en niños, en Nueva York, entre 1926 y 1932²⁷, muestra que los agentes - implicados con más frecuencia fueron la estricnina, el arsénico y el queroseno. Martland, en otro estudio realizado también en Nueva York entre 1928 y 1932²⁸, demuestra que la intoxicación por monóxido de carbono es la causa más frecuente de muerte violenta, y que en Estados Unidos fallecían unas 500 - personas cada semana, como consecuencia de ella. En París, entre 1948 y 1950, Ravina y Targowla²⁹ recogen las intoxicaciones agudas ingresadas en un Servicio de Medicina General: 26 % accidentales (la mitad de ellas por monóxido de carbono; el resto: alimentarias, benzólicas, mercurial y saturnina) y 74 % de suicidas (casi todos por barbitúricos o monóxido de carbono; el resto eran estrógenos, digital, cafeína, cloralosa y un insecticida). En Zurich, Moeschlin recoge los casos de intoxicación ingresados en el Hospital Universitario - desde 1935 a 1949³⁰; el 35 % fueron por monóxido de carbono, - el 34 % por hipnóticos y sedantes, el 9 % por alcohol etílico, y ya en menor proporción intoxicaciones alimentarias, por ácidos inorgánicos, alcaloides, disolventes, talio, álcalis, mercurio, y otros productos.

Epidemiológicamente la segunda mitad del siglo XX,

se caracteriza por el aumento de las intoxicaciones medicamentosas. Kessel³¹, en un interesante trabajo realizado entre los años 1928 y 1963, en el Hospital Universitario de Edinburg (el Royal Infirmary, probablemente el Hospital con más larga trayectoria en la atención específica hacia los intoxicados), muestra como hasta 1945 la mayoría de las admisiones eran por productos cáusticos y por monóxido de carbono; a partir de esa fecha, se observa un leve incremento de las intoxicaciones por CO, el continuo descenso de los productos cáusticos, y un espectacular incremento de los fármacos, en particular de la aspirina (en los niños) y sobre todo de los barbitúricos. Datos análogos han sido constatados también por otros autores^{32,33}

El último cambio epidemiológico viene experimentándose a partir de la década de los 70, y se caracteriza por un lado en que los barbitúricos han sido sustituidos por otros psicofármacos, en particular los antidepresivos y sobre todo las benzodiazepinas^{34,35}, y por otro en toda la problemática tóxica asociada a las drogas de abuso^{36,40}.

El producto tóxico que se mantiene más estable en su incidencia es, sin duda, el alcohol etílico, y no hay evidencia alguna de que esta situación vaya a modificarse en los próximos años^{29,37,38}.

Por lo que hace referencia a nuestro país, la bibliografía existente es escasa. Pueyo en su tesis doctoral³⁹ recoge aquellos temas que preocupaban a los médicos a finales del pasado siglo: el monóxido de carbono, el cianhídrico, el fósforo, el etanol, la estricnina, el arsénico y el mercurio, el plomo y el cobre, entre otros; dentro de la intoxicación medicamentosa, se refieren intoxicaciones con diversas prepa-

raciones de yodo, píldoras de sublimado corrosivo, atropina y otros anticolinérgicos, fenacetina, tanino y permanganato potásico, ácido pícrico y fenol, entre otros productos.

Durante la primera mitad del siglo XX no disponemos prácticamente de datos epidemiológico-clínicos con respecto a las intoxicaciones. No es hasta 1956, que R. Nolla publica un estudio estadístico sobre los intoxicados ingresados en el Hospital Clínico de Barcelona en el quinquenio 1951-1955⁴¹, y que constituye el punto de partida para analizar los cambios que han experimentado las intoxicaciones en nuestro medio en los últimos 35 años, análisis que, por lo menos en parte, es extrapolable al resto del país, y que merece un epígrafe aparte.

2.8 Intoxicación aguda en Barcelona: 1951-1985.

Es el momento de conocer la realidad toxicológica - aquí y ahora y lo hacemos basándonos fundamentalmente en datos recogidos en los últimos 35 años en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona y otros hospitales de la ciudad, y - que nos permiten conocer la evolución reciente de la epidemiología toxicológica en nuestro medio.

La tabla V recoge los datos de mayor interés publicados por Nolla en 1956⁴¹, y correspondiente a los ingresos - por intoxicaciones agudas en el Hospital Clínico de Barcelona entre 1951 y 1955. En su casuística destacan 4 hechos: 1) la elevada incidencia de intoxicaciones por productos domésticos

TABLA V

INGRESOS POR INTOXICACION AGUDA EN EL HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA
(1951-1955).

Total de ingresos en el Hospital:	44.704
Ingresos por intoxicación:	434 (0,97 %)
Mortalidad entre estos intoxicados:	66 (15,2 %)
Tipo de tóxico y número de casos:	
Monóxido de carbono	119
Cáusticos	91
Barbitúricos	86
Sublimado	25
Arsénico	9
Curol	8
Alcohol etílico	6
Permanganato potásico	6
Benzol	5
Anilina	4
Otros	75

cos: sólo el monóxido de carbono representa ya el 26 % de la serie; la fuente principal de este tóxico fue el gas del alumbrado, y secundariamente el tufo de los braseros; la mortalidad entre los intoxicados por CO fue del 18 %. Si a este gas, añadimos los productos cáusticos del hogar (ácidos y álcalis) obtenemos ya el 48 % de todos los enfermos; aunque la intoxicación por cáusticos álcalis (lejía, amoníaco) es más frecuente que por ácidos (clorhídrico -sulfurante-, sulfúrico, nítrico), se ingresaron más por ácidos por ser mucho más graves; la mortalidad fue del 43 %. 2) La incidencia de intoxicaciones medicamentosas es baja (21,6 %), pero el 91,4 % de las mismas se produjeron por barbitúricos; la mortalidad de la intoxicación barbitúrica fue del 9 %. 3) A lo largo de estos 5 años se observa un descenso de la intoxicación por CO y un ascenso de la intoxicación por barbitúricos. 4) La mortalidad global de la serie es alta: 15,2 %.

Ausina y Anguera⁴⁹, realizan 20 años más tarde (1969-1971) un estudio sobre las tentativas de suicidio admitidas en el Servicio de Urgencias del Hospital de San Pablo. La intoxicación voluntaria fue el procedimiento más utilizado (79 %): 194 pacientes ingirieron medicamentos, de los cuales el 39 % fueron barbitúricos; 11 inhalaron gas ciudad; y 8 ingirieron cáusticos domésticos. La mortalidad global de las 291 tentativas fue del 6 %: 7 % entre los barbitúricos, 9 % entre los monóxidos de carbono, y 25 % entre los causticados.

En 1975, Millá et al⁵⁰ recogen la epidemiología de las intoxicaciones agudas que acudieron a Urgencias durante ese año (tabla VI). Destaca en ese momento: (1) El predominio casi absoluto de la intoxicación alcohólica y medicamentosa, que representan respectivamente el 44 y el 46 % de to-

TABLA VI

ADMISIONES POR INTOXICACION AGUDA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA (1975).

Total de admisiones en Urgencias Medicina:	16.789
Admisiones por intoxicación aguda:	918 (5,5 %)
Mortalidad entre estos intoxicados (excluyendo etanol):	8 (1,6 %)
Mortalidad entre las intoxicaciones medicamentosas:	4 (0,95 %)

Tipo de tóxico y número de casos:

Alcohol etílico	408
Medicamentos	420
Productos domésticos	45
Productos industriales	31
Hongos	5
Productos agrícolas	4
Otros	5

Tipo de medicamento y número de casos en 363 intoxicaciones voluntarias:

Barbitúricos	158
Benzodiacepinas	112
Analgésicos (no asociados)	15
Antidepresivos	8
Antiepilépticos	8
Otros hipnóticos	8
Anorexígenos	6
Fenotiacinas	5
Antihistamínicos	4
Otros	39

das las intoxicaciones. (2) Dentro de la intoxicación medicamentosa voluntaria, el predominio de los barbitúricos -- (43,5 %) y entre éstos la prevalencia casi absoluta de los barbitúricos de acción intermedia (9/10) representados fundamentalmente por el Optalidón^R. (3) Mortalidad baja, pero presente (1 %), entre la intoxicación medicamentosa, y secundaria a neumonías por aspiración. (4) Entre las intoxicaciones no medicamentosas, la mortalidad fue debida a la ingesta de cianuro (1 caso) y de cáusticos (3 casos).

Camí et al⁵¹ en 1977, estudian los ingresos por intoxicación aguda en el Servicio de Urgencias del Hospital de San Pablo; representan el 1,8 % del total de admisiones. De sus datos destaca: (1) La escasa incidencia de intoxicaciones alcohólicas (11,8 %). (2) De las tentativas de suicidio el 88,8 % utilizaron fármacos, de los cuales 9 de cada 10 -- eran psicofármacos, con ligero predominio de los barbitúricos sobre las benzodiazepinas. (3) No utilización en ningún caso de la inducción del vómito o del carbón activado. (4) Abuso en la utilización del lavado gástrico (8,2 % en los que no estaba indicado, y 45 % en los que probablemente tampoco lo estaba) y de la diuresis forzada (en un 40 % de los casos se utilizó, sin motivo toxicocinético que la justificara).

Barrio y Franco en 1981⁵² estudian 258 casos de intoxicación medicamentosa aguda (IMA) atendidas en el Hospital de San Pablo, de forma análoga al estudio de 300 IMA que habían hecho Camp et al en 1975⁵³ en el Hospital Clínico. Del estudio de Barrio y Franco destaca: (1) La incidencia de intoxicaciones agudas dentro del Servicio de Urgencias fue del 0,6 %, y la de IMA dentro de las urgencias médicas del 1,4 %. (2) Por vez primera, las benzodiazepinas -

adelantan a los barbitúricos: 41 y 27 % respectivamente. -
 (3) El etanol se asociaba a la IMA en el 13 % de los casos. -
 (4) Gracias a la introducción de un protocolo terapéutico, se inicia el uso del jaraba de ipecacuana (5 %) y del carbón activado (59 %), aunque persisten errores en las indicaciones del lavado gástrico y sobre todo de la diuresis forzada (esta última, mal indicada en el 74 % de los casos). (5) La mortalidad es del 0 %.

Monteis et al, en un interesante trabajo⁵⁵ recogen 223 intoxicaciones agudas que acudieron a Urgencias del Hospital de Nuestra Señora del Mar en el primer semestre de 1982. Esta cifra representa el 1,65 % del total de admisiones en Urgencias. De sus resultados destacan: (1) Hay un 41 % de intoxicaciones etílicas agudas y un 51 % de IMA. (2) Dentro de las IMA predominan aún los barbitúricos (47 %) sobre las benzodiacepinas (32 %). (3) El Optalidón aún representa el 69 % de todas las intoxicaciones barbitúricas. (4) Siguen constatándose errores en las indicaciones de inducción del vómito (19 % de indicaciones no justificadas), del lavado gástrico (37 % de los practicados, no tenían justificación), del carbón activado (un 24 % de casos en los que estaba indicado, no se utilizó) y de la diuresis forzada (los errores en su incorrecta utilización varían según el tóxico entre un 30 y un 22 %). (5) Establece unos factores de gravedad: edad superior a 40 años, presencia de intoxicaciones previas, intervalo asistencial superior a 2 horas, e ingesta de más de un principio activo o más de una especialidad farmacéutica.

Por último, yo mismo, durante 3 meses del año 1985⁵⁶ he recogido las admisiones en Urgencias del Hospital Clínico por intoxicación aguda (tabla VII); de este estudio destaca:

TABLA VII

ADMISIONES POR INTOXICACION EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA (Mayo-Junio-Julio 1985).

Total de admisiones en Urgencias:	31.059
Admisiones por intoxicación:	505 (1,62 %)
Mortalidad hospitalaria de estos intoxicados:	3 (0,59 %)
Mortalidad entre las intoxicaciones medicamentosas:	2 (1 %)
Tipo de tóxico y núm. de casos en los que se halló implicado:	
Alcohol etílico:	202
Medicamentos:	198
Productos domésticos:	52
Productos animales (picadura):	73
Drogas:	28
Productos industriales:	5
Productos agrícolas:	3

Tipo de medicamento y número de casos en 138 intoxicaciones voluntarias:

Benzodiacepinas:	98
Tricíclicos:	17
Barbitúricos:	7
Fenotiacinas:	7
Acido-acetil-salicílico:	7
Otros analgésicos:	7
Antihistamínicos:	5
Antibióticos:	5
Otros antidepresivos:	5
Otros:	21

(1) Una incidencia de intoxicaciones del 1,6 % respecto al total de Urgencias. (2) Un aumento en cifras absolutas de la urgencia toxicológica, que queda sin embargo, diluido por el gran volumen de Urgencias. (3) El etanol y/o los medicamentos están presentes en las 4/5 partes de todas las intoxicaciones. (4) Dentro de las intoxicaciones medicamentosas, - las benzodiacepinas se encuentran presentes en el 71 % de los casos. (5) Los barbitúricos representan menos del 6 % de - la casuística, y 3/5 partes son barbitúricos de acción larga. (6) La mortalidad hospitalaria es muy baja (0,59 %), pero sigue incluyendo intoxicaciones medicamentosas (1 por digoxina, y por anfetaminas). (7) La heroína es la 5ª causa de urgencia toxicológica. (8) La única muerte por tóxico no medicamentoso, se produjo en un causticado.

Una evolución parecida a esta que se ha expuesto sobre Barcelona, ha sido también constatada en otras ciudades españolas, como Madrid⁵⁷, Valencia⁵⁸, Salamanca⁵⁹ o Mallorca⁶⁰. Y también en otros países, como Francia⁶², Suiza⁶³, Dinamarca⁶⁴, Inglaterra⁶⁵, Finlandia⁶⁶, o los Estados Unidos de Norteamérica⁶⁷.

En resumen se constata en nuestro medio, una importancia creciente de la intoxicación medicamentosa y alcohólica en estos últimos 25 años; un cambio en el tipo de medicamento implicado: barbitúricos en la década de los 50 y 60, y progresivo incremento de las benzodiacepinas a partir de la década del 70 hasta superar a aquellos ampliamente en los 80. Finalmente el fenómeno de la drogadicción y de la heroína en particular irrumpe con fuerza en la década actual, como acertadamente han puesto de manifiesto Camí et al⁶¹.

2.9 Patología respiratoria aguda de origen tóxico.

El aparato respiratorio, es uno de los más frecuentemente afectados en el curso de las intoxicaciones agudas, y siendo una de las funciones vitales, representa un potencial compromiso para el futuro inmediato de estos pacientes. Este compromiso puede venir a través de 4 mecanismos: (1) La depresión respiratoria de origen central, en el curso de un coma profundo, como puede suceder con los barbitúricos y otros hipnosedantes. (2) La toxicidad pulmonar directa, por sustancias que por vía inhalatoria (gases halogenados) o por vía sistémica (heroína) pueden condicionar un trastorno de la permeabilidad alveolo-capilar. (3) La insuficiencia ventilatoria aguda, por parálisis muscular, como sucede en las intoxicaciones por insecticidas organofosforados o curarizantes y (4) complicaciones diversas, como consecuencia del deterioro de los mecanismos de defensa pulmonar (disminución del reflejo tusígeno o de la acción macrofágica alveolar) o de acciones yatrógenas (sobrecargas hídricas), pueden conducir también a un trastorno respiratorio más o menos grave que puede ir desde la atelectasia al edema pulmonar. Conviene analizar por separado estos diversos mecanismos:

2.9.1 Depresión respiratoria de origen central (DRC). Las sobredosis de psicofármacos en general y barbitúricos en particular, constituían hasta hace bien pocos años la causa más frecuente de DRC de origen tóxico⁶⁸, y la causa más frecuente de muerte entre los 15 y los 35 años⁶⁹. El motivo de esta DRC es simplemente el efecto de estos fármacos sobre el centro respiratorio; en principio, los pulmones son normales, y aunque el paciente puede estar hipóxico e hipercápnico,

el gradiente alveolo-arterial se conserva normal, como expresión de la no alteración de la difusión del oxígeno; la hipoxemia se corregirá simplemente aportando oxígeno, pero la hipercapnia precisará para su corrección el aumento de la ventilación generalmente proporcionada por un respirador mecánico⁷⁰. El alcohol etílico se comporta desde un punto de vista fisiopatológico y en lo que hace referencia a la DRC, como si fuera un hipnosedante, y niveles superiores a los 3 g/l pueden comportar la necesidad de asistencia respiratoria⁷¹. La asociación entre los hipnosedantes y el alcohol es muy frecuente en la práctica, por lo que entonces se potencia la depresión neurológica general y sobre el centro respiratorio en particular⁷².

En la actualidad, la causa más frecuente de depresión respiratoria central de origen tóxico en los Servicios de Urgencias es, sin duda, la sobredosis de heroína⁶¹. La cadena de acontecimientos que siguen a una inyección endovenosa de heroína (en ocasiones también cuando es absorbida por otras vías) o a una sobredosis de otros opiáceos (metadona, dextropropoxifeno, codeína, morfina), es compleja⁷³, y cursa característicamente con una DRC, acompañada o no de edema pulmonar, y que constituye la causa más frecuente de muerte en estos adictos⁷⁴.

2.9.2 Toxicidad pulmonar intrínseca. Diversos grupos de fármacos y sustancias no medicamentosas, tienen la propiedad de ejercer un efecto tóxico sobre el pulmón, efecto en ocasiones universal y en otras que obedece a fenómenos de idiosincrasia. Así por ejemplo, una larga serie de gases como los halógenos (básicamente los clorados), el óxido de nitróge

no (en silos recién llenados o por combustión de material radiográfico), el cloruro de hidrógeno (por combustión de plásticos), el amoníaco, el ozono, el fosgeno, el formol, o la cloracetofenona (principal componente de los gases lacrimógenos), cuando son inhalados, producen una reacción inflamatoria sobre el aparato respiratorio, que puede manifestarse por rinitis, faringitis, laringitis, bronquitis, edema pulmonar e incluso un distress respiratorio⁷⁵. La aspiración de muchas otras sustancias, generan una irritación pulmonar directa que puede llevar también al edema pulmonar; por ejemplo los productos cáusticos⁷⁵ o los hidrocarburos⁸².

Hay por otro lado sustancias, cuyo prototipo es el herbicida paraquat, que una vez absorbidas por vía digestiva, cutánea, o parenteral muestran un tropismo electivo hacia el pulmón, y que en función de la dosis pueden generar -en el caso concreto del paraquat- un edema pulmonar lesional fulminante o una progresiva fibrosis pulmonar, que acaban conduciendo a la muerte⁷⁹.

Algunas sobredosis de fármacos y sustancias no medicamentosas, pueden generar, pero sólo en pacientes idiosincrásicos, un edema agudo de pulmón. Entre los primeros destaca el ácido acetilsalicílico⁷⁷, y diversos opiáceos como la codeína, la metadona o el propoxifeno⁷⁸. Entre las segundas la heroína⁷⁹, las picaduras de algunos animales y los carbamatos⁷⁸.

También se han descrito efectos nocivos sobre el pulmón al utilizar algunos fármacos a dosis terapéuticas, como la amiodarona⁸⁰ o la bleomicina⁸¹, e incluso el propio oxígeno a elevadas concentraciones es neumotóxico⁸³.

2.9.3 Insuficiencia ventilatoria aguda sin DRC. Corresponde a diversas sustancias, con propiedades fundamentalmente sobre la placa neuromuscular; desde el clásico curare, hasta fármacos más modernos como la succinilcolina o el pancuronio⁸⁴. También se ha descrito un efecto curarizante al utilizar aminoglucósidos por vía endovenosa directa⁸⁵. Otros tóxicos como la estricnina, compiten con los neurotransmisores de la médula espinal, generando convulsiones violentas - que conducen a la insuficiencia respiratoria⁸⁶. Los insecticidas organofosforados, y otros tóxicos con propiedades inhibitoras de la acetilcolinesterasa (como algunos hongos), - pueden generar tal acúmulo de acetilcolina a nivel de las sinapsis colinérgicas, que acaba paralizando la transmisión y - generando insuficiencia respiratoria⁸⁷.

2.9.4. Complicaciones sobre el aparato respiratorio. Con seguridad, la mayoría de la patología respiratoria que se observa en la clínica diaria de los intoxicados, no obedece a - estos mecanismos más o menos directos de toxicidad que se acaban de citar, sino a otros (evidentemente relacionados con - aquéllos) más indirectos.

Substancias hipnóticas o sedantes (como la mayoría de psicofármacos) o el etanol, pueden producir coma en caso - de sobredosis, y si éste es profundo, depresión respiratoria; el coma comporta un deterioro en los mecanismos de defensa - pulmonar (tos, reflejo nauseoso, actividad de las células ciliadas de la mucosa bronquial, función macrofágica alveolar), mientras la depresión respiratoria conduce a la hipoventilación alveolar, acidosis respiratoria, hipoxemia e incluso al paro respiratorio⁶⁹. La consecuencia de todo ello, es una

facilidad para la retención de secreciones, la formación de - tapones mucosos y atelectasias, la sobreinfección bacteriana, el reflujo gástrico, y la broncoaspiración de material orofaríngeo.

El concepto de broncoaspiración, merece algunas precisiones terminológicas, pues va a ser utilizado con frecuencia a lo largo de este trabajo. Aspirar se refiere a toda entrada de material extraño en la vía aérea; lo que ocurre a continuación va a depender de: (1) qué es lo que se ha aspirado; (2) cuánto se ha aspirado; (3) cómo estaban los mecanismos de defensa del paciente en el momento de la aspiración⁸⁸.

El síndrome de Mendelson⁸⁹ se debe a la reacción inflamatoria del parénquima pulmonar, causada por una gran aspiración de líquido gástrico, y que puede desembocar a un dis-tress respiratorio del adulto; este síndrome es bastante frecuente en los intoxicados, ya sea espontáneamente, durante la resucitación cardiopulmonar, por las maniobras de inducción - al vómito, al intentar colocar una sonda nasogástrica o un tubo endotraqueal. Durante mucho tiempo se ha considerado - que el pH gástrico inferior a 2,5 era el elemento determinan-te de la agresividad sobre el pulmón⁹³; sin embargo, Schwartz et al⁹⁰ han demostrado que tan lesivo es para el pulmón un - fluido de pH 1,8 como de 5,9, y que en cambio la severidad de la neumonía está asociada a la presencia de restos de comida.

Este síndrome es frecuente en cualquier paciente en coma que lleve una sonda nasogástrica, y que por tanto presenta una incompetencia de los esfínteres esofágicos superior e inferior (facilitando por lo tanto el reflujo) y una falta de

defensas contra la entrada de sustancias extrañas en la vía aérea (ausencia de reflejo tusígeno, etc...). La evolución posterior puede ser hacia la muerte (62 % de los casos - en alguna serie), la curación progresiva, o lo que es muy frecuente: la sobreinfección bacteriana; no se ha demostrado ningún efecto beneficioso de los corticoides ni de los antibióticos profilácticos; los antibióticos deberían instituirse (previo cultivos) cuando tras la mejoría inicial de la neumonía química, el enfermo desde el punto de vista clínico, biológico y radiológico, se deteriora con un cuadro compatible con una sobreinfección bacteriana del pulmón⁶⁹.

Frente al clásico síndrome de Mendelson, se encuentra la aspiración de sustancias más o menos neutras, y cuya capacidad de producir daño pulmonar está en función del volumen de aspirado, de su composición (especialmente de su toxicidad) y de la presencia de partículas grandes o restos de comida⁹³. La aspiración de agua dulce o salada, produce unos cambios pulmonares parecidos a los del Mendelson, y cuya manifestación más característica es el edema pulmonar. La aspiración de partículas grandes (cuerpos extraños) puede conducir a la muerte por obstrucción de las vías aéreas superiores (asfixia) y se produce generalmente cuando un individuo estupefrito intenta tragar alimentos sólidos; en un 80 % de los casos no tiene traducción radiológica, mientras en otros pueden verse atelectasias o enfisema obstructivo. Otro tipo de aspiración, sería la producida por contenido gástrico con restos alimentarios de pequeño tamaño, y que genera lesiones pulmonares de mucho más lenta resolución.

En relación a la infección pulmonar asociada a la aspiración, hay que distinguir dos situaciones⁹³: una, en la

que material orofaríngeo con su flora bacteriana correspondiente, es aspirado por un individuo que tiene una disminuida capacidad de aclaramiento mucociliar y de fagocitosis alveolar (por el estado de coma, hipoxemia, hipercapnia y acidosis), generando una neumonía bacteriana, y eventualmente un absceso pulmonar; esta aspiración faríngea ocurre muy frecuentemente en cualquier persona que tenga una depresión de conciencia, e incluso en personas sanas durante el sueño⁹⁴. Desde el punto de vista bacteriológico, la neumonía extrahospitalaria más frecuente es la causada por streptococcus pneumoniae o staphylococcus aureus, y en alcohólicos con piorrea por anaerobios; a nivel hospitalario, los gérmenes más frecuentes son bacilos entéricos gram negativos.

La segunda situación es la que puede ocurrir tras un síndrome de Mendelson, en el que el pulmón dañado representa un terreno abonado para la sobreinfección; las bacterias que a él llegan vehiculizadas por el paso del contenido gástrico a través de la orofaringe, o por sondas de aspiración, o por un aire contaminado que fluye libremente a través de un tubo endotraqueal (lo que representa un cortocircuito de los filtros de protección y una imposibilidad de aclaramiento mucociliar), generarán neumonías, frecuentemente por Pseudomona aeruginosa o staphylococcus. A modo de ejemplo, y variando según las series, de un 35-96 % de los pacientes que precisan intubación van a presentar una neumonía, siendo esta infección pulmonar la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la intoxicación barbitúrica⁶⁹.

Un último aspecto a considerar dentro de la patología respiratoria por aspiración, es la traqueobronquitis producida por la reiterada aspiración de pequeñas cantidades de

contenido gástrico o alimentos, y que es muy frecuente en personas que se nutren a través de una sonda nasogástrica (aunque vayan correctamente intubados), o tras una reciente extubación⁸⁸.

Otro tipo de complicaciones respiratorias que pueden verse en los intoxicados son las secundarias a problemas en otros órganos; por ejemplo, una sobredosis de tricíclicos o antiarrítmicos, puede generar un fallo ventricular izquierdo y un edema pulmonar; un fracaso renal agudo tras la inhalación o ingesta de tetracloruro de carbono, puede contribuir a una situación de hipervolemia y por tanto de edema pulmonar; un shock en el curso de una intoxicación barbitúrica grave, - con gasto cardíaco bajo y aporte de expansores plasmáticos, - puede favorecer la trasudación pulmonar; una sobredosificación de estimulantes del sistema nervioso central, puede producir hipertensión arterial y arritmias cardíacas, que conducen al edema pulmonar.

2.9.5 Yatrogenia sobre el aparato respiratorio. El último aspecto que queda por considerar dentro de la patología respiratoria que puede aparecer en el intoxicado, es aquella generada por el médico y sus actitudes terapéuticas. Ya se han hecho algunas consideraciones al hablar de las neumonías por aspiración.

Otro aspecto que también se ha insinuado previamente es el de los edemas pulmonares que aparecen por sobrehidratación, en un intento de mejorar la hemodinámica del paciente o de forzar la eliminación renal del tóxico. Ello es particularmente frecuente en pacientes de edad avanzada, nefrópatas o cardiopatas, o en aquellos que tienen una lesión pul-

monar ya sea por efecto del tóxico (paraquat) o de alguna com
plicación (Mendelson). De hecho, se ha demostrado que in-
cluso en individuos jóvenes y sanos, una sobrecarga oral de -
sodio es capaz de inducir cambios radiológicos, ecocardiográ-
ficos y hemodinámicos compatibles con una insuficiencia car-
díaca congestiva⁹¹.

Otro gran grupo de patología respiratoria yatrógena,
es la asociada a la intubación traqueal y ventilación mecáni-
ca, e incluye atelectasias por tapones de moco o intubación -
selectiva, neumotórax por barotrauma, o intubaciones traumáti-
cas con daño en las cuerdas vocales, epistaxis, hemoptisis e
incluso estenosis traqueales⁶⁹. Jay et al⁹², revisan las -
complicaciones respiratorias en 195 IMA admitidas en UCI, de
las cuales el 77 % precisaron intubación; un 11 % de los pa-
cientes tuvieron una intubación traumática o selectiva del -
bronquio principal derecho; un 21 % presentaron broncoaspira-
ciones; un 10 % tuvieron una obstrucción del tubo endotraqueal,
dificultades postextubación en las vías aéreas, o estenosis -
subglótica, aunque para entender estas complicaciones secunda-
rias a la intubación, debe referirse que se usaban tubos de -
bajo volumen y alta presión. Tres pacientes hicieron un -
neumotórax.

Taveira es una serie análoga de 131 pacientes⁶⁹, in-
tuba al 25 % y aplica ventilación mecánica al 15 %. Siete
hicieron atelectasias, seis neumonías, cuatro edema pulmonar,
dos intubación selectiva del bronquio principal derecho, un -
neumotórax y un caso de edema subglótico por intubación trau-
mática; el 66 % de los intubados no hizo ninguna patología -
respiratoria. Esta menor patología respiratoria, en compa-
ración a la serie ya mencionada de Jay, es atribuida a una me-

jora en los cuidados generales del paciente y al uso de tubos endotraqueales de alto volumen y baja presión⁶⁹.

- 3 Parte práctica.
- 3.1 Pacientes y método.
- 3.2 Resultados en la Intoxicación Medicamentosa Aguda Grave (IMAG).
- 3.3 Resultados en la Intoxicación No Medicamentosa - Aguda Grave (INMAG).

3.1 Pacientes y método.

3.1.1 Pacientes.

Este estudio se basa en el análisis de las intoxicaciones medicamentosas agudas que han requerido ingreso en la Area de Vigilancia Intensiva del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (A.V.I.) entre el 1 de Enero de 1978 y el 31 de Diciembre de 1984. A efectos comparativos se analizan también algunos aspectos de las intoxicaciones no medicamentosas que ingresaron en la misma Unidad y período de tiempo.

La intoxicación medicamentosa aguda se definió como la ingesta y/o absorción en una sola toma, de una cantidad de fármaco superior a la que se estima como dosis terapéutica máxima diaria⁵⁴.

La A.V.I. es una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente, adscrita al Servicio de Urgencias del Hospital. Los criterios generales para el ingreso de los pacientes no difieren de los habitualmente reconocidos para este tipo de Unidades, y se basan en la presencia o sospecha de presentación de un fallo orgánico vital, en un paciente con capacidad de recuperación y calidad de vida previa aceptable⁹⁵. Estas características son generalmente reunidas por los intoxicados agudos graves.

Todos los pacientes recibieron los cuidados propios de un enfermo grave ingresado en una Unidad de Intensivos, y que incluye la monitorización de sus funciones vitales, y el tratamiento sintomático y etiológico de sus diversas manifestaciones clínicas⁵².

Cuando se necesitó la intubación traqueal, se realizó por vía nasal u oral (esta última preferentemente), siempre con tubos de alto volumen y baja presión (Shiley o Portex) y si era posible con un diámetro interior mínimo de 8,5 mm - que permitiera realizar broncoscopias en caso necesario.

La Unidad dispone de equipos de ventilación asistida, unos de presión (PR-2 Bennett) y otros de volumen (MA-1B Bennett, 900-B Servo), que se aplicaron en función de las disponibilidades en el momento de ser preciso su uso, eligiendo si era posible un equipo de volumen.

De cada paciente se recogieron tal y como se irá mostrando en el apartado de resultados, sus datos personales (sexo, edad), antecedentes (tentativas previas de suicidio), intencionalidad de la intoxicación (suicidio, accidental, yatrógena), intervalo asistencial (o tiempo transcurrido entre la ingesta y la llegada al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital), motivo de ingreso en la Unidad (coma, insuficiencia respiratoria), fármaco/s ingerido/s, tóxicos no medicamento--sos asociados, índice de gravedad inicial de acuerdo con el sistema de clasificación SAPS, patología respiratoria y de otros órganos y sistemas, tratamiento sintomático y específico, y evolución de los enfermos.

3.1.2 Índice de gravedad.

La necesidad de un índice que exprese la gravedad de los enfermos que ingresan en cuidados intensivos, con el fin de establecer comparaciones entre diversas patologías y distintas UCIs, y poder ser utilizado como un predictor de mortalidad, fue satisfecha por Knaus en 1981⁹⁶ al describir -

un sistema de evaluación de los enfermos críticos basado en el estado fisiológico actual y en el de salud previa (APACHE); la situación fisiológica actual se valora a través de 34 parámetros (frecuencia cardíaca, presión arterial, presión venosa central, CPK-MB, arritmias, lactacidemia, pH, frecuencia respiratoria, gradiente alveolo-arterial, diuresis, BUN, creatinina, amilasas, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GOT, test cutáneos de anergia, hematocrito, leucocitos, plaquetas, protrombina, cultivos de sangre y LCR, temperatura, calcio, glucosa, sodio, potasio, bicarbonato, osmolaridad y escala de Glasgow), concediéndose a cada uno de ellos una puntuación entre 0 y 4 puntos según se encuentre dentro de la normalidad o en progresivo alejamiento, escogiéndose siempre la peor puntuación de cada parámetro en las 32 horas que siguen a la admisión del paciente; en condiciones óptimas la puntuación total sería de 0 puntos (34 x 0) mientras que el estado clínico de mayor gravedad posible sería de 136 puntos (34 x 4). El estado previo de salud es valorado a través de la existencia de enfermedades en los 6 meses precedentes a la admisión (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, trastornos hemorrágicos, anemia crónica, neoplasias, etc...), puntuándose con las letras A, B, C o D, en función de la inexistencia de las mismas o de una progresiva incapacidad, de modo que la asignación ideal es la A y la peor la D.

El propio Knaus⁹⁷ y también Le Gall⁹⁸, han propuesto con posterioridad, un sistema simplificado para valoración de la situación fisiológica actual del enfermo crítico (SAPS), y que ha sido adaptado para este trabajo con algunas variantes (tabla VIII), y que consiste en la puntuación de 14 variables entre 0 y 4 puntos para cada una de ellas, con una puntuación máxima total que debe oscilar pues entre 0 (los 14 parámetros

TABLA VIII

SISTEMA DE CLASIFICACION DE LA GRAVEDAD DE LOS INTOXICADOS, EVALUADO A SU INGRESO EN LA UNIDAD (modificado de Knaus y Le Gall).

	4	3	2	1	0	1	2	3	4
EDAD (años)	>75	66 75	56 65	41 55	≤ 40	-	-	-	-
FRECUENCIA CARDIACA (x minuto)	≥ 180	140 179	110 139	-	70 109		56 69	41 55	≤ 40
PRESION SISTO- LICA (mm Hg)	≥ 190	150 189	130 149	-	80 129	-	55 79	-	< 55
FRECUENCIA RES- PIRATORIA(x minuto)	≥ 50	35 49	-	25 34	12 24	10 11	6 9	V.M.	< 6
BUN (mg %)	>150	101 150	81 100	80 26	25 4	-	< 4	-	-
GLICEMIA (mg %)	>800	500 799	251 499	108 250	107 64	-	63 50	30 49	< 30
Na _p (mEq/l)	≥ 180	161 179	156 160	146 155	135 145	-	134 120	119 110	< 110
K _p (mEq/l)	≥ 7,2	6,2 7,1	5,6 6,1	4,6 5,5	3,5 4,5	3,4 3	2,9 2,6	-	< 2,6
pH (arterial)	≥ 7,7	7,60 7,69	-	7,51 7,59	7,33 7,50	-	7,25 7,32	7,15 7,24	< 7,15
HEMATOCRITO (%)	≥ 60	-	50 59	46 49,9	30 45,9	-	26 29,9	-	< 26
LEUCOCITOS (miles/mm ³)	≥ 40	-	20 39,9	15 19,9	3 14,9	-	2 2,9	-	< 2
TEMPERATURA AXILAR (°C)	R < 34	< 35	35 36	-	36,1 37,9	-	38 39	39,1 40	> 40
COMA	IV	II III	I	T.C.	N	-	-	-	-
FiO ₂ ≥ 50: GRADIENTE mm Hg	> 500	351 500	201 350	100 200	< 100	-	-	-	-
FiO ₂ < 50: pO ₂ mm Hg	-	-	-	-	> 70	61-70	-	55-60	< 55

están dentro de la normalidad) y 56 (situación más crítica en la que puede hallarse un paciente); si se desconoce el valor de alguna variable (por ejemplo el pH) se le asigna una puntuación de 0, es decir, se le supone normal; y si una variable adquiere diferentes valores a lo largo de las 24 horas iniciales de la estancia del paciente en la UCI, se escoge la peor puntuación.

3.1.3 Clasificación del coma.

Aunque tanto Knaus como Le Gall, utilizan la escala de Glasgow⁹⁹ para la valoración del coma, en este estudio, el coma se ha puntuado en base a la clasificación de Matthew y Lawson¹⁰⁰, modificada del siguiente modo: Grado 0, representa la normalidad de la conciencia y de la conducta. Grado 1, cuando hay trastornos de la conducta (agitación o desorientación) sin disminución del nivel de conciencia. Grado 2, cuando está somnoliento, estuporoso y obnubilado, pero es capaz de responder verbalmente si se le estimula. Grado 3, cuando está en coma, sin respuesta verbal pero reactivo a los estímulos, conservando los reflejos, y sin depresión cardiorespiratoria; este grado equivale al que en otras clasificaciones se identifica como II o III¹⁰¹. Grado 4, cuando está en coma profundo, con pérdida de reflejos, y necesidad de asistencia respiratoria o apoyo hemodinámico.

Esta clasificación es la que se ha utilizado como variable núm. 13 al calcular el índice de gravedad (tabla VII).

3.1.4 Depresión respiratoria central (DRC).

La existencia de DRC fue evaluada a través de 3 parámetros: 1) clínico, cuando se constataba la presencia de una intensa bradipnea, respiración muy superficial, o incluso un paro respiratorio; estas circunstancias fueron puestas en evidencia en varias ocasiones al llegar el enfermo al Servicio de Urgencias, y motivaron la intubación traqueal y ventilación asistida sin mayores exploraciones complementarias. 2) Espirométrico, cuando las condiciones del paciente permitían realizar una espirometría y se evidenciaban volúmenes corrientes inferiores a 200 ml o volumen minuto inferior a 4 litros. 3) Gasométricos, cuando la gasometría arterial mostraba una $pCO_2 \geq 50$ mm Hg (excluyendo aquellos enfermos portadores de una neumopatía crónica).

Se ha considerado como DRC, la existencia de uno o varios de estos parámetros.

3.1.5 Gradiente alveolo-arterial y Cociente arteriolo-alveolar.

Uno de los parámetros fundamentales en este estudio sobre la patología respiratoria de los intoxicados medicamentosos, ha sido la valoración de las dificultades en la difusión del oxígeno a través de la membrana alveolo-capilar; ello ha precisado, excluir a los enfermos que fueran portadores de una patología respiratoria o cardíaca, así como una valoración cuidadosa de aquellos enfermos en los que este parámetro pudiera estar alterado por motivos no inherentes a una patología parenquimatosa pulmonar, como por ejemplo, un estado de shock.

La medida de este parámetro se ha efectuado en cada enfermo, de dos modos diferentes, con el fin de estudiar cual de los dos podía reflejar mejor la existencia de una patología respiratoria: el gradiente alveolo-arterial, y el cociente - arteriolo-alveolar.

El gradiente alveolo-arterial o $D(A-a) O_2$ se define como la diferencia entre la pO_2 alveolar y arterial; para ello, tanto al ingreso como por lo menos una vez cada 24 horas (salvo raras excepciones) se practicó una gasometría arterial; si se disponía de varias, se ha utilizado aquella realizada a la menor fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) calculándose el gradiente de acuerdo con esta fórmula:

$$D(A-a) O_2 = FiO_2 \times 713 - \frac{pCO_2}{0,8} - pO_2$$

donde FiO_2 expresa la fracción inspiratoria de oxígeno (que puede ir de 0,21 respirando aire ambiente, hasta un máximo de 1 respirando oxígeno al 100 %), y pO_2 y pCO_2 sus respectivos valores en mm Hg en sangre arterial; se considera como normal aquel gradiente que no supera un límite preestablecido en función de la edad del paciente, calculado de acuerdo con la fórmula propuesta por Morris¹⁰²:

$$D(A-a) O_2 = - 0,725 \times \text{Edad} + 0,0001 \times \text{Edad}^2 \times 10,67 + 1,054 \times \text{Edad},$$

y que a partir del supuesto de una presión barométrica de -- 760 mm Hg, da un límite máximo normal de gradiente de 14 mmHg

para un individuo de 10 años, o de 41 para un paciente de 90 años.

De acuerdo con West¹⁰³ consideramos que el utilizar FiO_2 mayores de 21 % no altera estos límites; sin embargo, - en la práctica, al encontrarse los electrodos calibrados para lecturas alrededor de los 100 mm Hg de pO_2 , a medida que sube la pO_2 arterial, se realiza una lectura progresivamente inferior a la real, lo que se puede traducir en la práctica por - falsos aumentos del gradiente; por ello, siempre que fue posible, se realizaron los cálculos con una FiO_2 del 21 %, y si - existían varias determinaciones seriadas, se escogía la realizada con la menor FiO_2 y sin presión positiva espiratoria final. Así mismo, en caso de hipotermia, se hicieron las correcciones oportunas¹⁰⁵ para evitar cometer errores de apreciación.

Por otro lado, las gasometrías se calculan con los electrodos calibrados a 37°C, por lo que un paciente hipotérmico (complicación frecuente en la intoxicación medicamentosa grave) no está realmente como indica el resultado de la gasometría, sino que está más alcalótico, hipóxico e hipocápnico¹⁰⁵. Este hecho ha sido tenido en cuenta en el momento de considerar los gradientes y los cocientes como normales o patológicos; sin embargo, 9 pacientes que tenían el gradiente y/o el cociente normal y que estaban aparentemente hipotérmicos (temperatura axilar inferior a 35°C), al no haberseles determinado la temperatura central (rectal o esofágica), no se han podido hacer las correspondientes correcciones, calculándose por ello el gradiente y el cociente a partir de las cifras dadas por el laboratorio, por lo que pudiera haber algún caso patológico más.

El cociente arteriolo-alveolar fue propuesto por Gilbert y Keighley en 1974, como un índice muy simple del intercambio gaseoso, con la ventaja adicional de que es aplicable independientemente de la FiO_2 ¹⁰⁴. Se calcula de acuerdo con esta fórmula:

$$\frac{a}{A} pO_2 = \frac{pO_{2a}}{pO_{2A}} ;$$

en ella la pO_{2A} se calcula a su vez, como en el caso anterior, a través de la siguiente fórmula:

$$pO_{2A} = FiO_2 \times 713 - \frac{pCO_2}{0,8} ;$$

se considera que el límite inferior de la normalidad es 0,75.

3.1.6 Radiología torácica.

Es otro parámetro fundamental en la valoración de la patología respiratoria de estos enfermos.

Tanto al ingreso del paciente como por lo menos una vez cada 24 horas y durante todos los días que permaneció en la Unidad (salvo muy raras excepciones), se le practicó una radiografía ánteroposterior de tórax con un aparato portátil. La valoración de estas radiografías ha sido realizada por tres observadores independientes: un radiólogo (C.C.M), un neumólogo

logo (C.P.V.) y un intensivista (P.N.T. o A.B.G.), quienes revisaron todas las radiografías de tórax obtenidas durante la estancia del enfermo en la A.V.I.

Los lectores clasificaron (conociendo únicamente la edad y el sexo) a cada enfermo en uno de estos 2 grupos: a) todas sus radiografías son normales, y b) por lo menos una de sus radiografías es anormal; en caso de no unanimidad, se le clasificó definitivamente según la opinión de 2 de los observadores.

En una segunda fase, en las radiografías consideradas como anormales, se valoró el tipo de patrón radiológico - predominante (alveolar, intersticial o mixto), así como el - grado de extensión de las lesiones; para ello se dividió imaginariamente a los pulmones en 12 áreas iguales (6 en cada hemitórax: 2 para los vértices, 2 para los campos medios y 2 para las bases), contabilizando cuales de ellas eran las primordialmente afectadas.

Finalmente, revisando la evolución de estas radiografías anormales, se estableció una hipótesis respecto al posible mecanismo etiopatogénico responsable de las mismas, basada en la experiencia de los lectores y ajustándola a patrones clásicos¹⁰⁶.

3.1.7 Método estadístico.

Para la valoración estadística de los resultados, - se ha utilizado el equipo informático del centro de cálculo - de la Universidad de Barcelona, dotado de un procesador IBM y de un programa BMDP (Biomedical Statistical Software).

Las estimaciones numéricas se expresan en porcentaje o como la media aritmética \pm la desviación standard.

El punto de significación estadística, se ha fijado en $p < 0,05$.

- 3.2 Resultados en la intoxicación medicamentosa aguda grave (IMAG).
 - 3.2.1 Epidemiología medicamentosa del intoxicado grave.
 - 3.2.2 Índice de gravedad.
 - 3.2.3 Grado de coma.
 - 3.2.4 Gradiente alveolo-arterial.
 - 3.2.5 Patología respiratoria.
 - 3.2.5.1 Depresión ventilatoria central.
 - 3.2.5.2 Trastornos gasométricos.
 - 3.2.5.3 Alteraciones radiográficas del tórax.
 - 3.2.5.4 Intervención terapéutica sobre el aparato respiratorio.
 - 3.2.5.5 Sobreinfección pulmonar.
 - 3.2.5.6 Yatrogenia pulmonar.
 - 3.2.6 Otras afectaciones orgánicas.
 - 3.2.7 Tratamiento específico.
 - 3.2.8 Evolución.

3.2 Resultados en la intoxicación medicamentosa aguda grave.

Entre el 1 de Enero de 1978 y el 31 de Diciembre de 1984, ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos 2.148 pacientes; de ellos, 360 (el 16,7 %) presentaban una intoxicación aguda: el 83 % (300) eran intoxicaciones medicamentosas (asociadas o no al etanol) y el 17 % eran no medicamentosas. Todos los resultados que se expresan a continuación van a referirse a estas 300 intoxicaciones medicamentosas.

La tabla IX muestra la distribución de estos intoxicados a lo largo de estos 7 años, destacando el progresivo - descenso en su número, de modo que los 3 últimos años representan sólo el 29 % de la serie total.

La distribución por edad y sexo se refleja en la figura 1 y en la tabla X; se observa que predominan las muje-- res (63 %), no habiéndose observado diferencias de edad entre hombres y mujeres. En uno y otro sexo las décadas de má-- xima prevalencia son la 3ª y la 4ª de modo que el 48 % de los casos estaban entre los 20 y los 39 años. Los intoxicados por benzodiazepinas fueron el único grupo de fármacos que tuvo una edad significativamente mayor respecto a los otros me-- dicamentos, y en particular respecto a los antidepresivos -- ($p < 0,025$).

La tabla XI ofrece la intencionalidad de la intoxicación; vemos en ella el predominio absoluto de las tentati-- vas de suicidio (95 %). Hubo 7 intoxicaciones medicamentosas que se podrían calificar de accidentales: en 6 casos se - trataba de drogadictos que, o bien con la intención de poten-

ciar el efecto de otras drogas, o bien para prevenir o tratar un síndrome de abstinencia, realizaron una sobredosificación farmacológica; el otro caso se trató de la ingesta accidental, por error, de una solución oftálmica que contenía tetraborato sódico. La intoxicación yatrógena se produjo intrahospitalariamente en una paciente transplantada de médula ósea, en la que se sobredosificó la ciclosporina que recibió como inmunosupresor, abocando a un status epiléptico que motivó su ingreso en la Unidad. En otros 6 casos no pudo precisarse con exactitud la intencionalidad de la intoxicación.

Entre los 286 intoxicados por tentativa de suicidio, el 49 % habían realizado ya anteriores intentos; de hecho, estos 286 ingresos correspondían sólo a 267 pacientes distintos, ya que durante el período de estudio 19 reingresaron por el mismo motivo, y 4 de ellos en 2 ocasiones. La prevalencia de intentos previos entre los intoxicados con antidepresivos y fenotiacinas, era estadísticamente superior a la que tenían las benzodiacepinas y los barbitúricos.

La vía de entrada del fármaco en el organismo fue siempre oral, excepto en 6 casos de los cuales 4 se autoadministraron insulina subcutánea, 1 se inyectó anfetaminas por vía endovenosa y el ya mencionado caso de la administración e.v. de ciclosporina.

La figura 2 muestra el intervalo asistencial en aquellos casos (233) en que pudo ser precisado, es decir, el tiempo aproximado transcurrido entre la ingesta y la llegada al Servicio de Urgencias, y que osciló entre menos de una y más de 35 horas. Más de la mitad de los pacientes estaban ya en el Hospital en un tiempo igual o inferior a 3 horas, -

TABLA IX

DISTRIBUCION A LO LARGO DE 7 AÑOS DE 300 IMAG, Y PORCENTAJE DE INGRESOS QUE HAN REPRESENTADO EN RELACION AL TOTAL DE ADMISIONES EN LA UNIDAD.

1978:	52 IMAG	(20,3 %)
1979:	60 IMAG	(18,8 %)
1980:	61 IMAG	(16,8 %)
1981:	41 IMAG	(11,8 %)
1982:	40 IMAG	(12,7 %)
1983:	24 IMAG	(8,9 %)
1984:	22 IMAG	(8 %)

TABLA X

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD

	Número de casos	Edad (años)
Hombres	110 (36,7 %)	36,7 ± 17,3
Mujeres	190 (63,3 %)	36,9 ± 16,7
TOTAL	300	36,8 ± 17,0

TABLA XI

INTENCIONALIDAD DE LA INTOXICACION

Tentativa de suicidio:	286 (95,3 %)
Accidental:	7 (2,3 %)
Yatrógena:	1 (0,3 %)
No precisable:	6 (2 %)

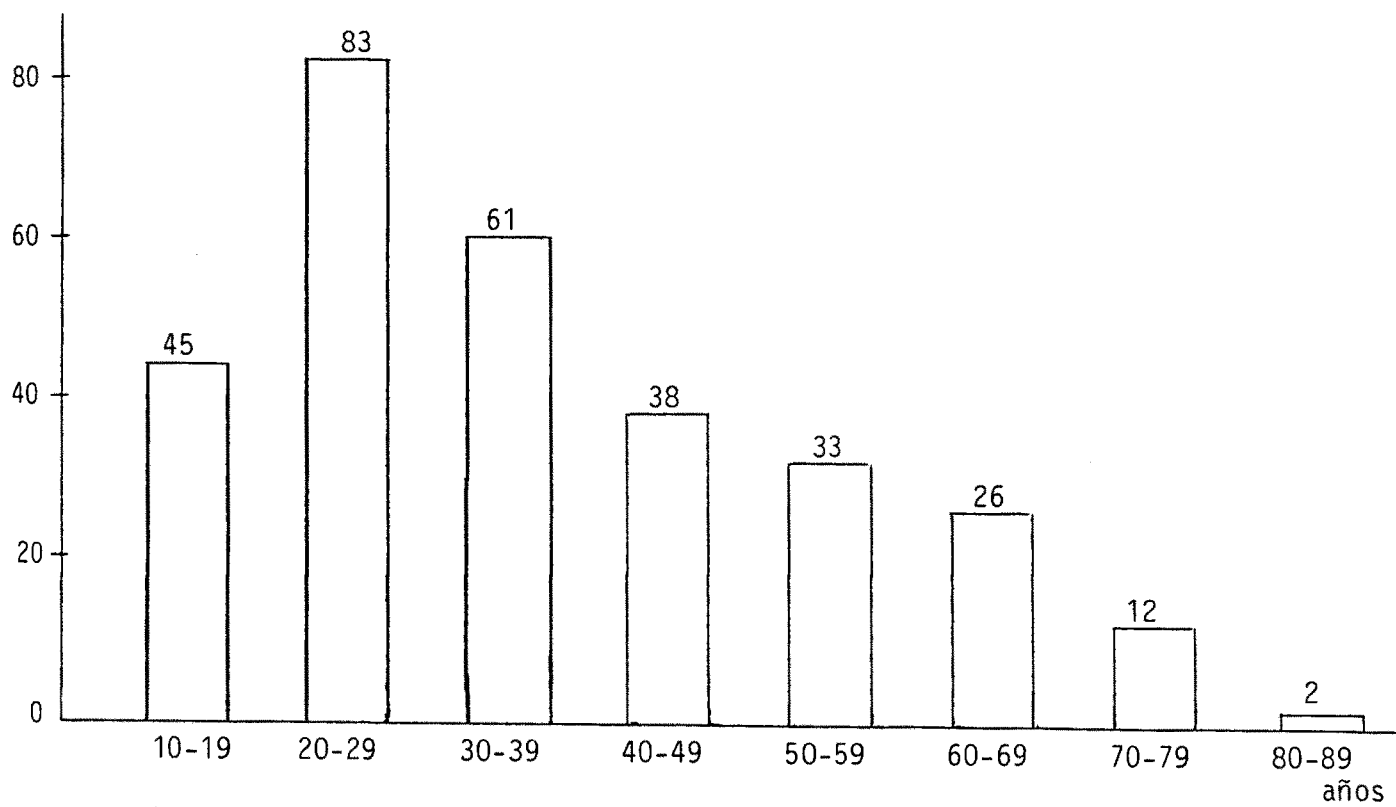


Figura 1

Distribución por edades

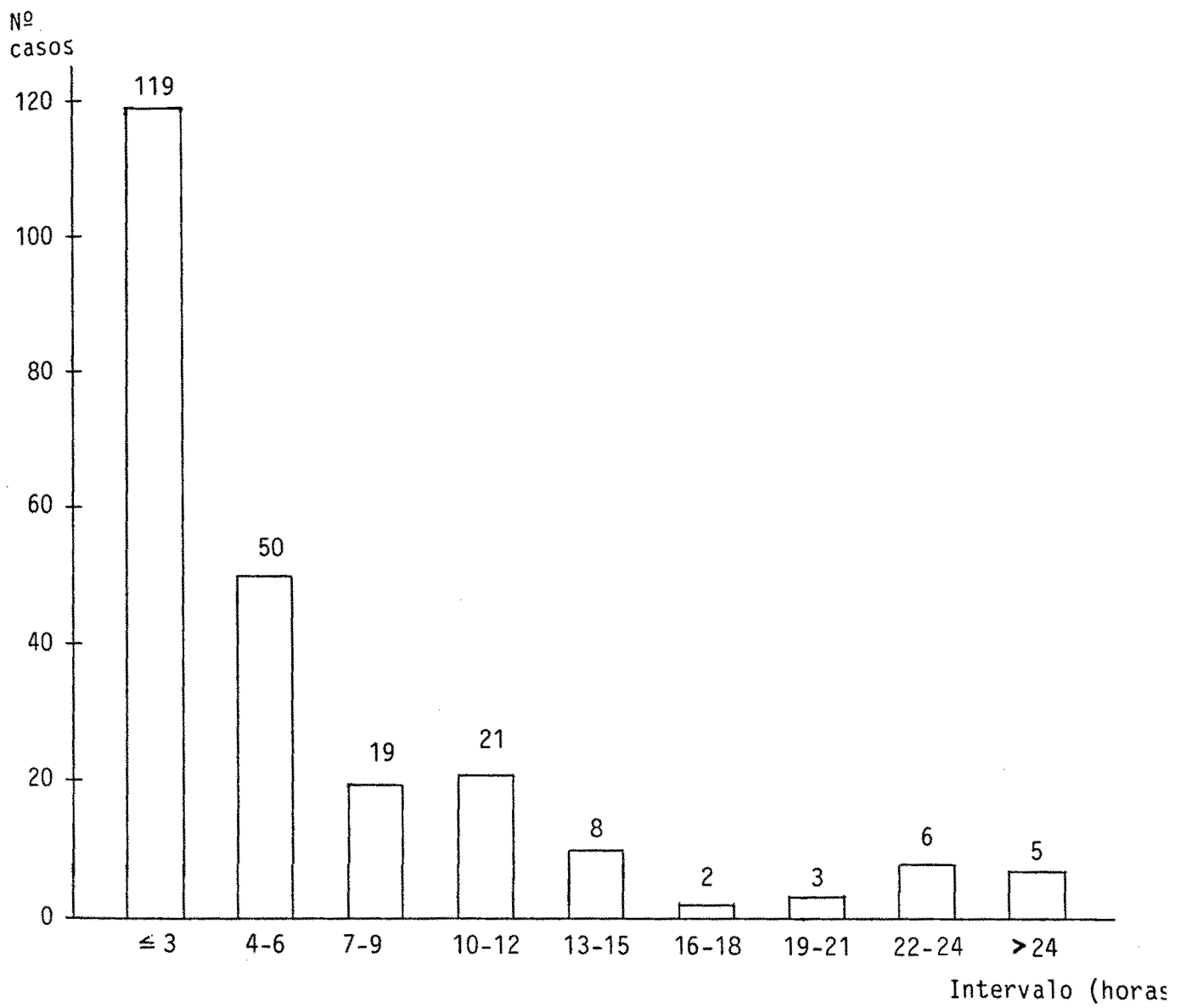


Figura 2

Intervalo asistencial

mientras que sólo un 10 % tardó más de 12 horas en ingresar en Urgencias. Sólo los pacientes que habían asociado barbitúricos y benzodiazepinas, tuvieron un intervalo significativamente superior al resto de intoxicados.

En la tabla XII se identifica el principal motivo de ingreso del intoxicado en cuidados intensivos, de acuerdo con la afectación de uno o varios de los órganos o sistemas principales del organismo. Figura en primer lugar el sistema nervioso, ya que como luego se verá la alteración del estado de conciencia en forma de coma más o menos profundo fue el hallazgo más habitual, al que se asoció en 15 pacientes las convulsiones. En segundo lugar consta el aparato cardiovascular, y ello es debido a la elevada prevalencia de intoxicación por antidepresivos tricíclicos que en determinadas situaciones justificaba per se el ingreso en UCI para monitorización electrocardiográfica, dada la cardiotoxicidad de los citados fármacos. En tercer lugar aparece el aparato respiratorio, ya que en ocasiones la patología a dicho nivel, en particular la neumonía por aspiración, era capaz de colocar al paciente en una situación crítica que obligaba a su ingreso en intensivos. La depresión respiratoria de origen central está incluida dentro del sistema nervioso.

En general era solamente uno el órgano que se encontraba comprometido y que justificaba el ingreso en UCI, pero en el 41 % de los casos eran 2 o más, como sucedía por ejemplo en los intoxicados en coma profundo, con trastornos electrocardiográficos, y que habían hecho una neumonía por aspiración. Ya fuera de forma aislada o en combinaciones diversas, la implicación del sistema nervioso, el cardiocirculatorio o el respiratorio, estuvo presente en el 99 % de los ingresos.

TABLA XII

MOTIVO PRINCIPAL DE INGRESO EN UCI, SEGUN EL COMPROMISO ORGANICO

<u>Organo o sistema</u>	<u>Nº de casos</u>
Neurológico	276
Cardiocirculatorio	113
Respiratorio	30
Metabólico	6
Digestivo	3
Hematológico	2
Renal	1
 <u>Asociaciones</u>	
Neurológico + Cardiocirculatorio	87
Neurológico + Respiratorio	24
Neurológico + Cardiocirculatorio + Respiratorio	3
Neurológico + Cardiocirculatorio + Metabólico	3
Neurológico + Metabólico	3
Neurológico + Cardiocirculatorio + Hematológico	1
Renal + Digestivo + Hematológico	1
Neurológico + Digestivo	1

Menos frecuente fue la afectación de otros sistemas orgánicos básicos, como el metabólico (hipoglicemias en intoxicados por insulina o antidiabéticos orales, acidosis metabólica en una intoxicada por ácido nalidíxico, hipotermia profunda en una ingesta polimedamentosa), el digestivo (por hemorragia, o por causticación digestiva como ocurrió en la paciente que ingirió alcohol yodado), el hematológico (en una enferma que tomó anticoagulantes, o en la ya mencionada ingesta de yodo en la que presumiblemente se produjo una hemólisis) o el renal (sólo un paciente ingresó con fracaso renal agudo establecido).

Pero no todos estos 300 pacientes estaban intoxicados sólo con medicamentos (tabla XIII): 83 presentaban simultáneamente una intoxicación por productos no medicamentosos; en 78 de ellos fue el etanol, en 4 el monóxido de carbono, en 3 sustancias alucinógenas, en 2 la heroína y en 1 caso el aguarrás. La asociación con el alcohol etílico fue particularmente frecuente en los intoxicados por benzodiazepinas - (45 %) y antidepresivos (40 %).

TABLA XIII

PRODUCTOS ASOCIADOS A LOS MEDICAMENTOS

Pacientes con intoxicación medicamentosa pura (IM):	217 (72,3 %)
IM asociada sólo con alcohol etílico	73 (24,3 %)
IM asociada con etanol y alucinógenos	3 (1 %)
IM asociada sólo con monóxido de carbono	3 (1 %)
IM asociada con etanol y monóxido de carbono	1 (0,33 %)
IM asociada sólo con heroína	1 (0,33 %)
IM asociada con etanol y heroína	1 (0,33 %)
IM asociada con aguarrás	1 (0,33 %)

3.2.1 Epidemiología medicamentosa del intoxicado grave.

La tabla XIV muestra las principales especialidades farmacéuticas implicadas e identificadas en las 300 intoxicaciones medicamentosas.

Alguna de las 6 primeras (Optalidón^R, Nobritol^R, - Tryptizol^R, Valium^R, Tranxilium^R y Rohipnol^R) estaba involucrada en el 70 % de todos los pacientes; 5 de ellas (excepción del Nobritol^R) se encontraban dentro de la clasificación de especialidades más vendidas en España en 1980, en los lugares siguientes: 2, 22, 44, 220 y 268. Por contra, de las 6 especialidades más vendidas a lo largo de ese año, sólo las 2 primeras (Aspirina^R y Optalidón^R) figuran entre la larga serie de 130 especialidades distintas con las que se intoxicaron estos pacientes.

Sólo 2 pacientes tomaron medicamentos en forma de fórmula magistral: un farmacéutico que se preparó 25 g en polvo de fenobarbital en una tentativa de suicidio, y una mujer que ingirió una solución alcohólica de yodo con finalidad presumiblemente abortiva.

La tabla XV muestra los principales fármacos implicados en esta serie. En ella destaca en primer lugar la amitriptilina, que estuvo presente en el 25 % de los intoxicados; en segundo lugar se encuentra un grupo de fármacos formado por el butalbital, la propifenazona y la cafeína, que estuvo presente en más del 20 % de los casos, debidos a la ingesta del mencionado Optalidón^R; en tercer lugar destaca la presencia del diacepán que de entre las múltiples benzodiace-

TABLA XIV

ESPECIALIDADES Y NUMERO DE VECES (mínimo 3) IMPLICADAS EN 300 IMAG (1978-1984)

Optalidón ^R	60
Nobritol ^R	40
Tryptizol ^R	34
Valium ^R	33
Tranxilium ^R	24
Rohipnol ^R	19
Oasil Relax ^R	14
Somatarax ^R	12
Aneuro ^R	10
Luminal ^R	10
Diazepan ^R	8
Mogadón ^R	8
Dormodor ^R	7
Sinogán ^R	7
Aspirina ^R	6
Cemidón ^R	6
Epilantín ^R	6
Pallidán ^R	6
Akineton ^R	5
Comital L ^R	5
Halción ^R	5
Largactil ^R	5
Tofranil ^R	5
Torinal ^R	5
Anafranil ^R	4
Digoxina ^R	4
Meleril ^R	4
Surmontil ^R	4
Centramina ^R	3
Haloperidol ^R	3
Gardenal ^R	3
Isoamitil sedante ^R	3
Librium ^R	3
Ludiomil ^R	3
Nocturnol relax ^R	3
Orfidal ^R	3

TABLA XV

FARMACOS Y NUMERO DE VECES (mínimo 5.) IMPLICADOS EN 300 IMAG (1978-1984).

Amitriptilina	77
Butalbital	68
Cafeína	67
Propifenazona	66
Diacepam	54
Fenobarbital	47
Medazepam	40
Cloracepato	25
Meprobamato	22
Flunitrazepam	19
Vitamina B ₆	19
Secobarbital	18
Clorprofenpiridamina	14
Vitamina B ₁	14
Bralobarbital	13
Difenilhidantoína	13
Hidroxicina	13
Metacualona	11
Nitrazepam	9
Acido acetil salicílico	8
Amobarbital	7
Clorpromacina	7
Fluracepam	7
Levomepromacina	7
Difenhidramina	6
Isoniazida	6
Biperideno	5
Ergotamina	5
Imipramina	5
Prominal	5
Triazolam	5

pinas fue la más utilizada. La lista se extiende hasta - 134 fármacos diferentes que se han incluido en tanto en cuanto formaban parte de la especialidad comercializada, lo que - ha dado lugar a la inclusión de sustancias que se reconocen atóxicas, como es el caso de algunas vitaminas.

Es útil agrupar todos estos fármacos en grupos, para obtener una mejor visión de conjunto (tabla XVI). A - destacar la presencia de los barbitúricos en poco más de la - mitad de los intoxicados (154/300); en general pudo precisarse el tipo de barbitúrico implicado, que correspondía en el - 13,8 % de los casos a barbitúricos de acción corta (prototipo: secobarbital), en el 57,2 % a los de acción intermedia (prototipo: butalbital), y en el 28,9 % a los de acción larga (prototipo: fenobarbital).

Casi emparejadas a los barbitúricos se encuentran - las benzodiazepinas (149/300), cuya participación relativa en las intoxicaciones ha ido aumentando con los años, de modo - que en los 3 primeros años del estudio, las benzodiazepinas - intervenían en el 42 % de los intoxicados, mientras que durante los 3 últimos años el porcentaje ha sido del 60 %.

En tercer lugar se encuentran los antidepresivos - (95/300), que correspondieron en su inmensa mayoría a tricíclicos (93 %). No hubo intoxicaciones por inhibidores de la monoamino-oxidasa ni por litio.

A continuación se encuentran los analgésicos (75/300). Ocho pacientes habían tomado más de un analgésico, y de entre ellos el implicado más a menudo (80 %) fue la propifenazona,-

TABLA XVI

GRUPOS FARMACOLOGICOS IMPLICADOS EN 300 IMAG.

Barbitúricos	154
Benzodiacepinas	149
Antidepresivos	95
Analgésicos	75
Xantinas	66
Fenotiacinas	24
Vitaminas	24
Meprobamato	23
Antihistamínicos	22
Otros anticonvulsionantes	17
Antibióticos, quimioterápicos, antiparasitarios o antisépticos	14
Hidroxizina	13
Metacualona	12
Anfetaminas	11
Insulina y antidiabéticos orales	8
Anticolinérgicos	6
Ergotamina	6
Digitálicos	5
Hipotensores	5
Otros hipnóticos, sedantes o tranquilizantes	5
Diuréticos	3
Antitumorales e inmunodepresores	2
Antianginoso	1
Antigotoso	1
Disulfiram	1
Hormona	1
Laxante	1

lo cual es debido a su presencia en el Optalidón^R. Hubo 8 intoxicados por ácido acetilsalicílico y 4 por paracetamol; el año 1981 marca la transición entre ambos analgésicos ya - que con anterioridad a esta fecha no hubo ningún intoxicado - con paracetamol, y con posterioridad no ha habido ninguno por salicilatos. Obviamente, si la Unidad admitiera niños, es ta casuística serie probablemente muy diferente.

Las xantinas estuvieron presentes en 66 de los 300 pacientes, pero en el 91 % de los casos, ello era debido a la cafeína contenida en el Optalidón^R.

Los antihistamínicos se encontraban en 21 pacientes, lo cual fue en la mayoría de los casos por su presencia en es pecialidades hipnóticas (como el Oasil relax^R, o el Pallidán^R).

Se intoxicaron con fenotiacinas 24 enfermos, con me probamato 23, con hidroxizina 13, con metaqualona 12 y con an fetaminas 11. Con otras sustancias anticonvulsionantes - 17, que correspondían en su mayoría a la difenilhidantoína.

Se han incluido también fármacos considerados generalmente como atóxicos, como es el caso de las vitaminas (24) y los antibióticos y sustancias afines (14), aunque entre és tos ya se mencionará más adelante la patología peculiar derivada de la sobreingesta de isoniazida (6 casos).

También se comentarán más adelante los problemas planteados por otros grupos de fármacos menos numerosos como la insulina y los antidiabéticos orales (8), los digitálicos (5) o los hipotensores (5).

De estas 300 IMAG, en el 91,66 % de los casos han participado los barbitúricos (BA), las benzodiazepinas (BZD), los antidepresivos (A) o las fenotiacinas (FT); la forma en que se combinaron estos 4 principios activos y el número de casos fue el siguiente: BA (90), BA + BZD (45), A + BZD (45), BZD (34), A (22), BZD + BA + A (16), FT (9), BZD + FT + A (4), BZD + FT (4), BZD + FT + BA (3), BZD + BA + FT + A (2), BA + FT (1) y FT + A (1); pero 151 de estos pacientes, habían asociado a estos 4 otros principios activos.

Si se restringe la selección a los 124 pacientes - que sólo tomaron uno o varios de estos 4 principios, las combinaciones y el número de casos fueron las siguientes: BZD + A (39), BZD (20), BA (19), A (15), BZD + BA (9), BZD + BA + A (8), FT (6), BZD + FT (4), BZD + BA + FT (2), BA + FT (1) y BZD + BA + FT + A (1).

Un problema muy importante que se ha planteado al analizar los resultados y tratar de establecer correlaciones entre el tipo de medicamento y la patología de los pacientes, ha sido esta gran disparidad de fármacos, con 111 (sic) combinaciones diferentes. Aún cogiendo sólo los 124 enfermos - que sólo tomaron uno o varios de los 4 principios activos más frecuentes y de interés toxicológico (barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos y fenotiacinas), se obtienen 11 combinaciones diferentes. Por todo ello, y a efectos sólo de cálculo estadístico, se han considerado únicamente estas 10 - posibilidades con sus correspondientes número de casos: BZD + A (39), BZD (20), BA (19), A (15), BZD + BA (9), BZD + BA + A (8), FT (6), BZD + FT (4), BA + FT + BZD + A (4) y el resto - de combinaciones (176).

3.2.2 Indice de gravedad.

Tal y como se ha explicado en la metodología, es de sumo interés evaluar el nivel de gravedad de los pacientes - que ingresaban de acuerdo con unos parámetros objetivos, por lo que se ha utilizado el diseño SAPS propuesto por Knaus y - La Gall, con algunas modificaciones adaptadas a nuestro medio (tabla VIII).

El resultado global de estos 14 parámetros (edad, - frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, frecuencia - respiratoria, BUN, glicemia, sodio y potasio plasmáticos, pH arterial, hematocrito, leucocitos, temperatura, nivel de conciencia y gradiente alveoloarterial) se muestra en la figura 3, en la que se observa como entre un margen teórico de puntuación SAPS entre 0 y 56, el 100 % de los enfermos se hallan entre 2 y 29, y un 74 % entre 5 y 14 puntos. La puntuación media fue de 11,2. Durante los 4 primeros años del estudio, el promedio es de 10,66, mientras que en los 3 últimos (coincidiendo con el menor número de ingresos) es de 11,91, lo que podría traducir un criterio más riguroso de gravedad o de afectación orgánica para la admisión de estos pacientes, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Entre los diversos grupos de fármacos, no existe - ninguna diferencia significativa en la puntuación SAPS total; sin embargo, cuando se analizan los 14 parámetros por separado se encuentran diferencias en sólo 2 de ellos: la edad (los intoxicados con benzodiazepinas son mayores que los intoxicados por otros grupos, en particular por antidepresivos), y - los niveles de glicemia (los intoxicados con barbitúricos tie

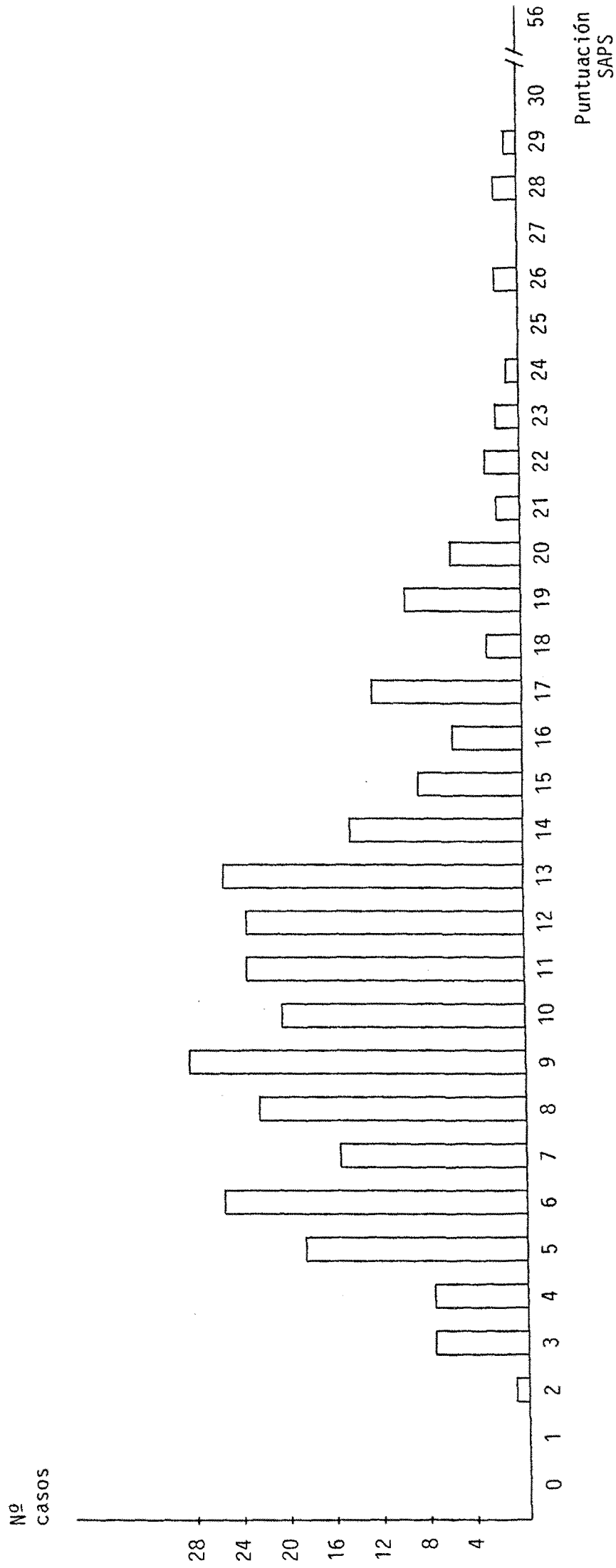


Figura 3

Distribución de 1a gravedad

nen mayores desviaciones de los valores normales, en particular frente a las benzodiazepinas y las fenotiacinas).

3.2.3 Grado de coma.

La valoración neurológica es una de las más importantes en el contexto de las intoxicaciones medicamentosas, por ser el sistema que se afecta con mayor frecuencia, siendo su forma de expresión habitual la depresión de conciencia.

De acuerdo con la clasificación expuesta anteriormente (3.1.3), los enfermos se agruparon tal y como muestra la figura 4. En ella se aprecia que el 78,6 % de los pacientes presentaban una alteración de conciencia calificada como de nivel 3 y que correspondería al coma grado II/III de otras clasificaciones; sólo 9 pacientes ingresaron con un estado mental normal, mientras que 18 estaban en coma muy profundo. El promedio de puntuación fue de 2,86; en los 4 primeros años ese promedio fue de 2,91 mientras que en los 3 últimos ha sido de 2,8 (diferencia no significativa), de lo cual se deduce que el descenso en el número de ingresos en los 3 últimos años no se ha realizado tampoco por cambios en la situación neurológica de estos enfermos.

Otro aspecto neurológico de interés ha sido la presencia de convulsiones en 16 pacientes (5,3 %), aunque uno de ellos presentó convulsiones en la fase de resolución de su intoxicación, como consecuencia de un síndrome de abstinencia a barbitúricos, mientras que en otro caso las convulsiones fueron debidas a un accidente vascular cerebral intercurrente. Los fármacos implicados en los 14 casos restantes se muestran

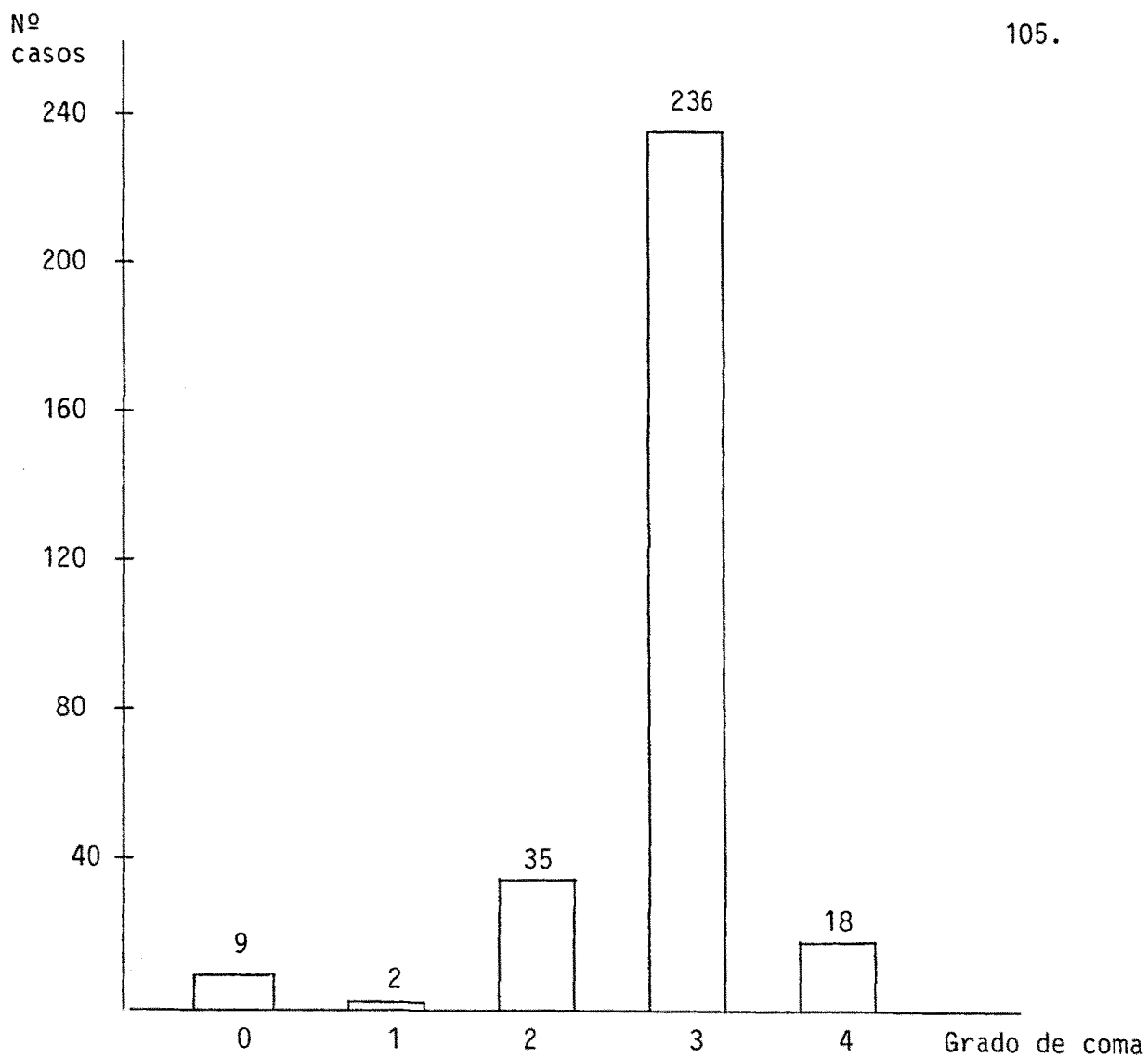


Figura 4

Distribución por el nivel de conciencia

en la tabla XVII; destaca en ella la presencia de la isoniazida, ya que de los 6 intoxicados por este fármaco ingresados - en la Unidad, los 6 presentaron esta complicación; destacan también los antidepresivos tricíclicos con 3 casos con convulsiones de los 88 ingresados, aunque en uno de ellos la intoxicación era mixta con anfetaminas por lo que es difícil saber cuál de los fármacos fue el responsable.

3.2.4 Valoración del gradiente alveolo-arterial.

Uno de los parámetros importantes para la valoración de la gravedad de los enfermos es el gradiente alveolo-arterial o diferencia entre la concentración de oxígeno en los alveolos y en la sangre arterial; este gradiente, en condiciones normales, no debe superar los 20 mm Hg aunque esta cifra es variable en función de la edad y de acuerdo con la fórmula que se ha expuesto con anterioridad (3.1.5).

Para poderlo integrar como una de las variables del índice de gravedad SAPS, se ha calculado el gradiente de estos 300 enfermos, seleccionándose el peor valor (es decir, el más alto) dentro de las 24 horas siguientes a su ingreso, al cual se le asignó una puntuación de 0 a 4 según el intervalo en que se encontraba (tabla VIII). De acuerdo con Knaus⁹⁷, cuando la FiO_2 era inferior al 50 % hemos valorado sólo la pO_2 arterial. Sólo en 12 pacientes no se dispuso de estos valores, debido a que el buen estado clínico no justificaba la práctica de una gasometría, considerándose entonces a estos enfermos como portadores de un gradiente normal. La figura 5 muestra como se distribuyeron estos gradientes en los 300 intoxicados.

TABLA XVII

FARMACOS IMPLICADOS EN 14 IMAG CONVULSIONANTES.

Isoniazida	6
Antidepresivos tricíclicos	4
Benzodiacepinas	2
Anfetaminas	1
Antihistamínicos	1
Butalbital	1
Cafeína	1
Ciclosporina	1
Fenotiacinas	1
Propifenazona	1
Teofilina	1
Distraneurine	1
Insulina	1
<u>Asociaciones.</u>	
Butalbital + Propifenazona + Cafeína	1
Tricíclicos + Insulina	1
Tricíclicos + Anfetamina	1
Tricíclicos + Benzodiacepinas	1
Isoniazida + Benzodiacepina + Teofi- lina + Distraneurine	1

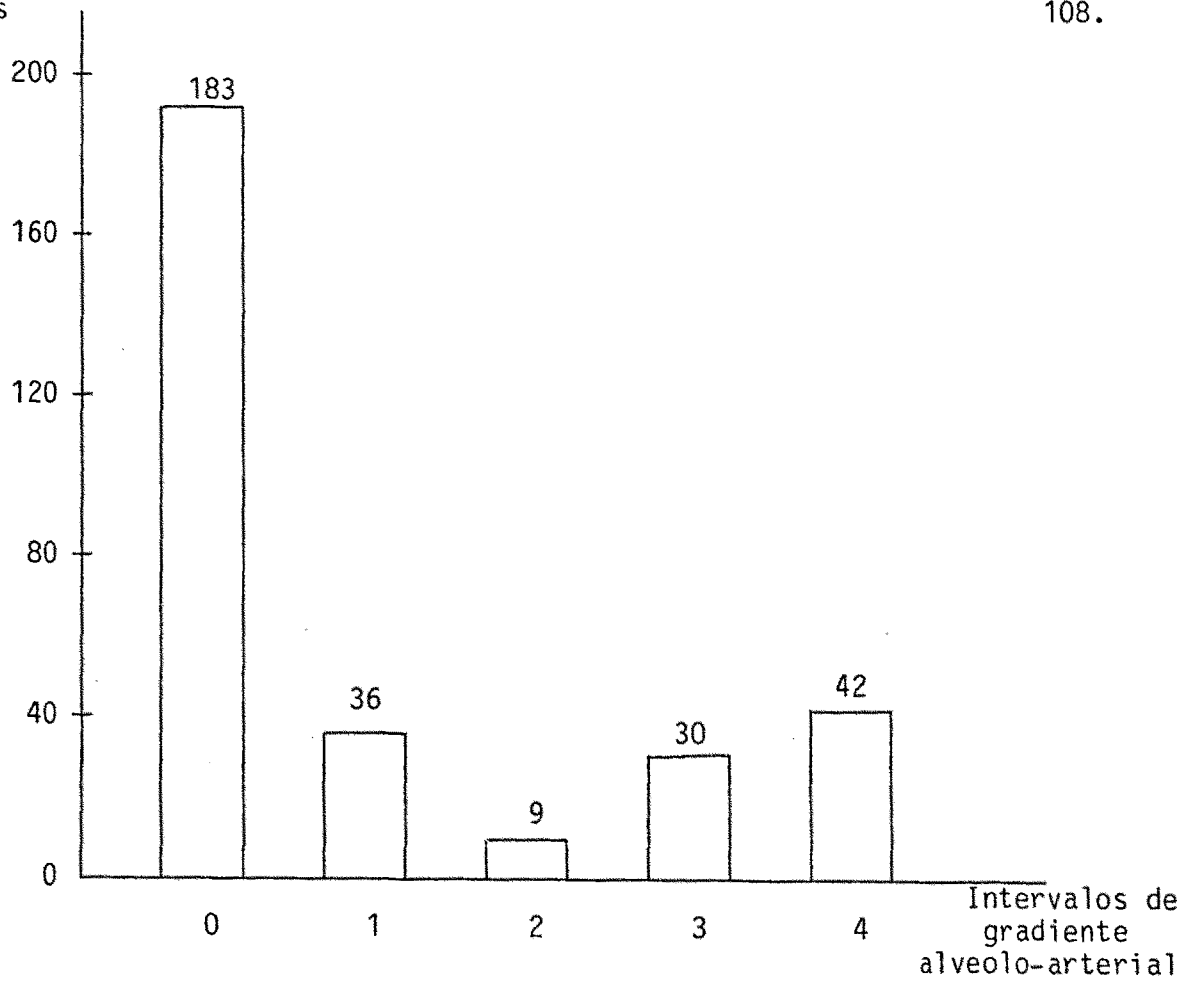


Figura 5

Distribución por el gradiente alveolo-arterial

El 61 % de los enfermos tenían un gradiente normal al ingreso (puntuación 0), entendiéndose por normal los límites mencionados en la tabla VIII, lo que indica obviamente que no era éste el motivo de su ingreso en la Unidad; en cambio un 24 % tenían una puntuación de 3 o 4 como índice de gravedad, expresión por tanto de un trastorno grave de la difusión pulmonar.

La puntuación promedio del gradiente para estos enfermos fue relativamente baja: 1,04; si comparamos la de los 4 primeros años (0,86) con la de los 3 últimos (1,44), se comprueba un aumento de los gradientes sugestivo de que para los ingresos se han seleccionado en los últimos años enfermos con más patología respiratoria, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

3.2.5 Patología respiratoria.

Hay que considerar en este momento varios aspectos desglosables de esta patología respiratoria: la depresión ventilatoria de origen central, los trastornos gasométricos y las alteraciones radiológicas. Con el fin de homogeneizar la muestra, se ha decidido a partir de aquí hacer 4 tipos de exclusiones:

- a) Los pacientes afectados simultáneamente de intoxicaciones no medicamentosas con la excepción del alcohol etílico (heroína, monóxido de carbono, alucinógenos o aguarrás): 9 casos.
- b) Los pacientes en los que el medicamento se absorbió por vía endovenosa (anfetaminas, ciclosporina): 2 casos.
- c) Los pacientes en los que el medicamento era de uso tópico - (solución alcohólica de yodo, colirio): 2 casos.

d) Así mismo se han excluido aquellos portadores de una patología cardiorrespiratoria grave, del tipo de la insuficiencia respiratoria o cardíaca previa con limitaciones funcionales o episodios frecuentes de descompensación, neoplasias de pulmón, tuberculosis pulmonar activa en el momento del ingreso, o intervenidos previamente de pulmón o corazón: 11 casos.

Restan pues 276 pacientes y sobre ellos van a continuar los resultados a partir de ahora; en 268 (97 %) de estos intoxicados quedó plenamente establecida la intencionalidad (más o menos seria) de suicidio; otros 4 pacientes presentaron la intoxicación en relación a una drogadicción preexistente (por miedo a la presentación de un síndrome de abstinencia, o buscando un efecto alucinógeno), mientras que en los otros 4 casos no pudo establecerse la intencionalidad de la intoxicación.

3.2.5.1 Depresión respiratoria.

La depresión respiratoria central se evaluó por medio de los 3 parámetros ya mencionados con anterioridad (3.1.4): clínico, espirométrico y gasométrico.

Con uno o varios de estos criterios había 76 pacientes (27,5 %), precisando todos ellos intubación traqueal y asistencia respiratoria mecánica.

Durante los 4 primeros años, la prevalencia de esta complicación fue del 28 % y en los 3 últimos del 26 %, de modo que no ha sido la depresión respiratoria un factor determinante de la variación en el número de intoxicaciones medicamentosas ingresadas en la Unidad a lo largo de los años.

Entre los intoxicados por barbitúricos y por benzodiazepinas, la incidencia de DRC fue del 41 y 33 % respectivamente, mientras que entre los que sólo se habían intoxicado con antidepresivos o fenotiacinas, la incidencia fue del 7 y 0 %.

Los pacientes con DRC tuvieron una incidencia de gradiente patológico significativamente superior ($p < 0,01$) a los otros casos.

3.2.5.2 Trastornos gasométricos.

Se han valorado con 2 parámetros, el gradiente alveolo-arterial y el cociente arteriolo-alveolar.

El gradiente pudo ser determinado en 266 pacientes por lo menos en una ocasión durante su estancia en la Unidad; de ellos, en 193 (72,5 %) hubo alguna determinación anormal; sólo en 2 de ellos coexistía una situación de shock que podría justificar un aumento del shunt derecha izquierda, con el correspondiente aumento del gradiente y en ausencia de una patología pulmonar intrínseca.

Hubo más gradientes patológicos entre los hombres que entre las mujeres, pero las diferencias no fueron significativas.

Durante los primeros 4 años la prevalencia del gradiente patológico fue del 74,7 % y en los 3 últimos ha sido del 67,1 % (diferencia estadísticamente no significativa) de modo que aparentemente tampoco se habrían seleccionado en los

últimos 3 años a los pacientes para su ingreso por una mayor prevalencia de gradiente anormal. Esta afirmación debe ser sin embargo matizada, puesto que aquí se están considerando como límite de normalidad cifras realmente muy bajas que - aún siendo anormales desde el punto de vista fisiológico, pueden carecer de trascendencia clínica, como puede ser por ejemplo una pO_2 de 80 mm Hg en un individuo de 25 años respirando aire ambiente; por eso, en la práctica tiene mayor interés fijarse en los individuos que tienen un gradiente claramente alterado como son los que se englobarían en la clasificación de gravedad con la puntuación 3 o 4, y así, con esta consideración vemos como durante los 4 primeros años el porcentaje de pacientes con gradiente muy afectado (3 o 4) era del 19,6 % - mientras que en los 3 últimos años ha sido del 34,9 %.

Los antidepresivos y las fenotiacinas fueron los grupos de fármacos que con menor frecuencia se asociaron a trastornos graves del gradiente alveolo-arterial, mientras que el 25 % de los intoxicados por barbitúricos o benzodiazepinas, tuvieron alteraciones del gradiente cuantificadas como 3 o 4.

Existe una relación altamente significativa ($p < 0,025$) entre el gradiente patológico y el intervalo asistencial, de modo que aquellos pacientes que tardaron más de 6 horas en llegar al Hospital, tuvieron una prevalencia mucho mayor de gradientes anormales (85 vs 67 %).

Un gradiente patológico se asoció significativamente a los siguientes factores: riesgo clínico de broncoaspiración, intervalo asistencial prolongado (más de 6 horas), coma profundo y presencia de depresión respiratoria central; y se

acompañó significativamente de mayores trastornos de la frecuencia respiratoria, elevación del BUN, leucocitos y temperatura, mayores alteraciones radiológicas, más yatrogenia y - peor cociente alveolo-arteriolar.

En cambio, el gradiente patológico no se pudo relacionar estadísticamente con el sexo, ni con los intentos previos de suicidio, ni con la asociación al alcohol etílico, ni con la presencia de convulsiones, ni con la hipotermia, ni - con el tipo de fármaco, ni con los días de estancia en la AVI, ni con la evolución mortal.

El cociente fue determinado en por lo menos una ocasión durante su estancia en la UCI en 266 pacientes; de ellos, en 168 (63 %) hubo por lo menos una determinación que fue anormal, y sólo en 1 caso coexistía una situación de shock que pudiera justificar per se este bajo cociente. Durante los 4 primeros años la prevalencia de un cociente patológico fue del 63 %, exactamente igual a la de los 3 últimos años, aunque se puede repetir aquí una consideración análoga respecto a la que se ha hecho con el gradiente en relación al mayor o menor grado de cociente patológico.

La asociación con el etanol, aumentó (aunque de forma no significativa) la incidencia de gradientes patológicos.

Hubo una estrecha relación ($p < 0,001$) entre un gradiente anormal y la existencia de radiografías patológicas.

3.2.5.3 Alteraciones radiológicas del tórax.

De los 276 pacientes que se están considerando, en 273 se dispuso de por lo menos una radiografía antero-posterior de tórax, resultando que 117 pacientes (42,9 %) tenían por lo menos una radiografía patológica a juicio de 2 de los 3 observadores independientes (tabla XVIII); se excluyen de esta consideración de alteradas, aquellas radiografías que - mostraban imágenes no relacionables con la enfermedad actual (calcificaciones ganglionares, fracturas costales antiguas, etc...).

Dado que un mismo enfermo podía presentar más de - un tipo de alteración radiológica (por ejemplo una atelectasia y una neumonía por aspiración), se llegaron a obtener 18 combinaciones diferentes; a efectos de cálculo estadístico, éstas se han reducido a 6, que engloban a los pacientes que sólo tuvieron un tipo de alteración, y que fueron estos casos: neumonía por aspiración (43), atelectasia (32), edema pulmonar (13), neumonía bacteriana (2), radiografías normales (154) y combinaciones diversas de alteraciones (28).

Entre estos hallazgos patológicos cabe destacar 4 casos de neumotórax yatrógeno, todos ellos asociados al uso de ventilación mecánica (en 2 de ellos con ventiladores volumétricos) y en 2 de los casos (uno ventilado con aparato de presión y otro ventilado con aparato de volumen) asociado - también a la colocación de un catéter de subclavia con el - neumotórax ipsilateral. Un paciente presentaba al ingreso fracturas costales y enfisema subcutáneo a consecuencia de una caída accidental en su domicilio, con traumatismo to-

TABLA XVIII

ALTERACIONES RADIOGRAFICAS EN 273 PACIENTES.

Radiografías normales:	156 (57,14 %)
Por lo menos una radiografía patológica:	117 (42,86 %)
Hallazgos patológicos:	
Neumotórax	4
Fracturas costales y enfisema subcutáneo	1
Imágenes de condensación	116
- Predominio patrón alveolar	71
- Predominio patrón intersticial	11
- Patrón mixto	34
Pacientes con patrón alveolar (71):	
Broncoaspiración	41
Atelectasias	36
Edema pulmonar	5
Neumonía bacteriana	9
Pacientes con patrón intersticial (11):	
Broncoaspiración	4
Atelectasias	2
Edema pulmonar	5
Pacientes con patrón mixto (34):	
Broncoaspiración	20
Atelectasias	12
Edema pulmonar	5
Neumonía bacteriana	3

rácico, en la fase incipiente del deterioro de conciencia secundario a su intoxicación medicamentosa.

Entre las imágenes de condensación (116 pacientes), predominó el patrón alveolar en un 61,2 % de los casos y el intersticial en un 9,5 %. Entre los pacientes con patrón alveolar dominante, las imágenes fueron interpretadas como de broncoaspiración en el 58 % de los casos y como atelectasias en un 51 %; entre los pacientes con patrón intersticial dominante hubo un 36 % de broncoaspiraciones y un 18 % de atelectasias.

Las imágenes de broncoaspiración, definidas como aquellas imágenes de condensación segmentaria y no atelectásica presentes al ingreso o en las 48 horas siguientes, y en franca resolución en un máximo de 2-3 días, se observaron en 65 pacientes (24 % del total de la serie analizada), en un 51 % en el lado derecho, en un 12 % en el izquierdo, y en el 37 % bilaterales. Dividiendo imaginariamente al pulmón en 12 segmentos, se comprueba que los más afectados fueron los parahiliares y las bases pulmonares, sobre todo la derecha, de modo que si consideráramos 2 triángulos con vértice en el hilio y base en la cúpula diafragmática, excepto en un caso, todos los pacientes con broncoaspiración tendrían afectado algún segmento incluido en esa zona (figura 6).

Se ha confrontado la sospecha clínica de broncoaspiración, con la presencia de imágenes radiológicas de broncoaspiración; para ello se ha cuantificado el riesgo de broncoaspiración de acuerdo con la siguiente graduación: riesgo 0 (pacientes con conservación de la conciencia, sin convulsiones,

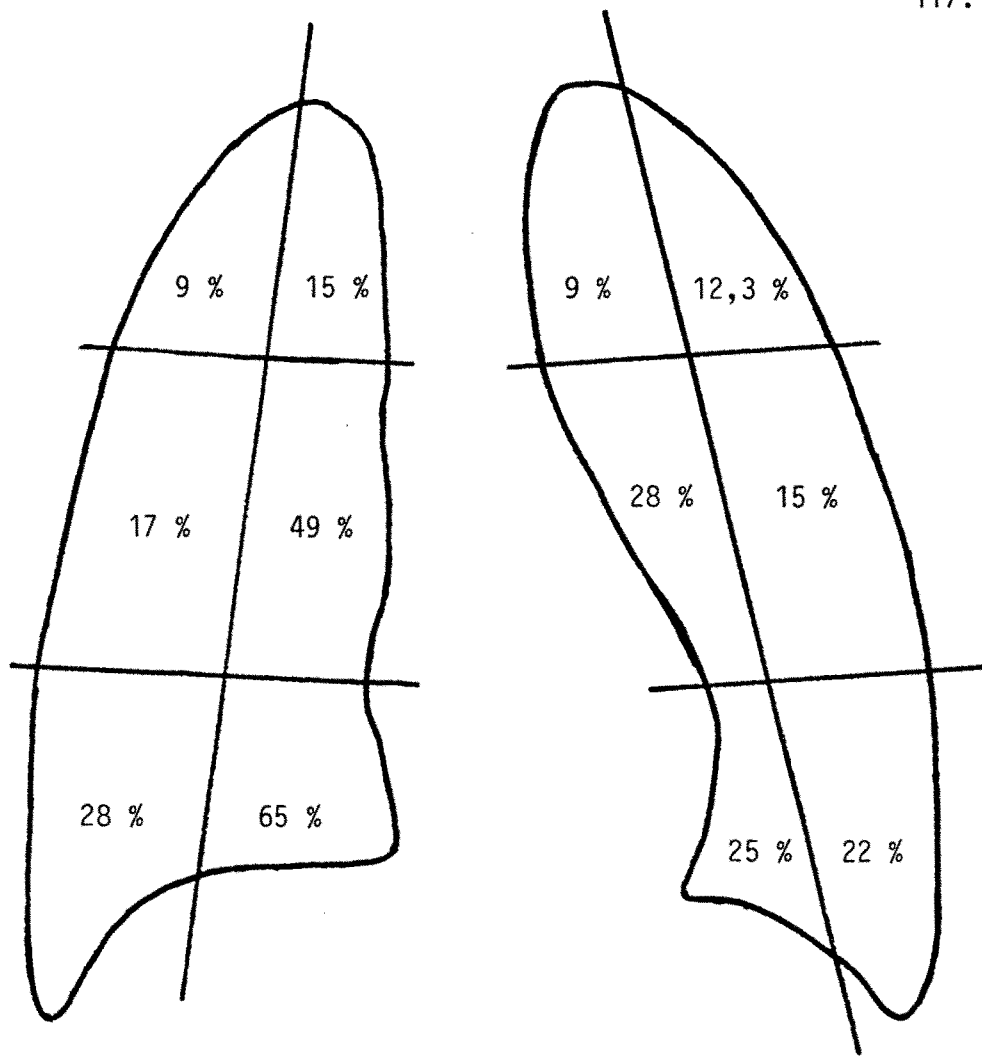


Figura 6

Afectación por segmentos en los 65 casos de broncoaspiración

a los que no se han realizado maniobras para provocar el vaciado gástrico), riesgo 1 (pacientes en coma o con convulsiones, a los que se protege la vía aérea en caso de practicar vaciado gástrico), riesgo 2 (pacientes en coma, a los que no se protege la vía aérea en caso de practicar el vaciado gástrico, o que presentan signos de insuficiencia respiratoria coincidiendo con dicha maniobra, o que son remitidos en coma con restos de vómitos en cavidad bucal) y riesgo 3 (cuando se observa material gástrico en la vía aérea). Se observa entonces (tabla XIX) que a medida que aumenta el riesgo de broncoaspiración, disminuye el porcentaje de pacientes con radiografías normales y va aumentando de forma estadísticamente significativa el porcentaje de portadores de imágenes de broncoaspiración y el de pacientes con atelectasias pulmonares. Llama también la atención, que en los pacientes con broncoaspiración comprobada (riesgo 3), un 13 % (2/16) van a conservar radiografías normales, mientras que ninguno de ellos desarrollará imágenes de edema pulmonar o un distress respiratorio (Síndrome de Mendelson).

También se ha confrontado este riesgo de broncoaspiración con el gradiente y con el cociente arteriolo-alveolar (tabla XIX) y así vemos como a medida que aumenta este riesgo, disminuye de forma significativa ($p < 0,0025$) la frecuencia de pacientes con difusión alveolar normal, lo que sugiere una relación entre ambos hechos, aunque es evidente la coexistencia de otros factores causales.

Se ha investigado también, si existía alguna relación entre el tipo de fármaco y el riesgo de broncoaspiración tal y como aquí ha sido definido; no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

TABLA XIX

RIESGO DE BRONCOASPIRACION, IMAGENES RADIOLOGICAS Y DIFUSION ALVEOLAR.

	Nº de casos	% con radiografía normal	% con imágenes de bronco aspiración.	% con imágenes atelectásicas.	% con imágenes de edema pulmonar no cardiogénico.	% de cociente arteriolo-alveolar patológico	% de gradiente alveolo-arterial patológico
Riesgo 0	4	75	0	0	25	33	0
Riesgo 1	230	60	22	16	4	61	70
Riesgo 2	23	52	26	30	9	75	91
Riesgo 3	16	13	56	31	0	94	100

TABLA XX

IMAGENES DE ATELECTASIA (50 pacientes)

Lóbulo superior derecho	8
Lóbulo medio	1
Lóbulo inferior derecho	21
Lóbulo superior izquierdo	3
Lóbulo inferior izquierdo	32

Las imágenes atelectásicas se observaron en 50 pacientes (tabla XX), la mayoría de ellas en lóbulos inferiores, de modo que el 90 % de los pacientes que presentaron atelectasias las hicieron en por lo menos uno de estos 2 lóbulos. - Seis de estos intoxicados presentaron atelectasias yatrógenas del lóbulo inferior izquierdo, por excesiva introducción del tubo endotraqueal, lo que representa (6/168) el 3,6 % de los enfermos que fueron intubados. En los 44 enfermos restantes se ha investigado la presencia de atelectasias en relación al tipo de fármaco, la profundidad del coma y las maniobras terapéuticas.

Quince pacientes presentaron imágenes de edema pulmonar, uni (5/15) o bilateral (10/15) comportándose 3 de ellos desde el punto de vista clínico, gasométrico y radiológico como un distress respiratorio. Estos edemas fueron considerados no cardiogénicos en 13 casos en base a la información proporcionada por un catéter de Swan Ganz (3 casos), al balance de líquidos negativo (4 casos), o a la ausencia de signos clínicos y radiológicos de fallo cardíaco (6 casos). En sólo 2 casos había signos radiológicos que sugerían el fallo cardíaco acompañante al edema, uno de ellos había recibido además una pauta de diuresis forzada alcalina y el otro había realizado un balance de líquidos muy positivo, lo que favorecería sin duda la presentación del edema. De los 15 edemas pulmonares, sólo en 4 existía la sospecha de que hubieran realizado una broncoaspiración como factor justificante del edema; si dejamos aparte los 2 casos en los que se sospechó el factor cardiogénico, y otros 5 que hicieron un balance de líquidos positivo (en general por la diuresis forzada), nos quedan 4 pacientes en los que el edema sólo puede relacionar-

se "per se" con la intoxicación medicamentosa; no hubo ningún fármaco común en los 4 casos, pero sí barbitúricos en 2 de ellos.

El último aspecto a considerar desde el punto de vista radiológico es la presencia de una neumonía bacteriana. Esta fue definida como la presencia de una imagen de condensación aparecida con posterioridad a las 48 horas del ingreso y persistente por lo menos 4 días, con síndrome febril y expectoración purulenta. Tan sólo 12 pacientes reunieron esta característica. Otro hecho diferente fue la presencia de fiebre y secreciones purulentas en pacientes sin nuevas imágenes radiológicas, y que hemos considerado como una sobreinfección bacteriana bronquial o de una lesión previa (atelectasia, aspiración) pero que no se han considerado como neumonía bacteriana a menos que persistiera con estas características por más de 4 días. Más adelante se realizan unas consideraciones bacteriológicas sobre estos casos.

Estas neumonías bacterianas asentaron en general sobre un pulmón patológico (en 6 casos con signos radiológicos de broncoaspiración previa, en 3 casos con signos atelectásicos, y en otro caso en 1 paciente portador de un distress respiratorio). A destacar también el hecho de que, de 65 pacientes con imágenes de broncoaspiración, sólo 6 evolucionaron hacia la neumonía bacteriana (9,2 %).

Ningún paciente presentó un derrame pleural aislado, como única manifestación radiológica anormal, aunque en algunas ocasiones estuvo presente acompañando a las neumonías bacterianas.

Se investigó la asociación de estas alteraciones radiológicas con el tipo de fármaco o con la presencia de etanol; las diferencias no fueron significativas, pero se observó que los antidepresivos fueron los que conservaron con mayor frecuencia las radiografías normales, y que cuando éstas se alteraron lo hicieron con imágenes de broncoaspiración; los barbitúricos fueron los que proporcionalmente se asociaron más a la presencia de atelectasias o edema pulmonar, mientras que las fenotiacinas fueron las que tuvieron mayor número de hallazgos patológicos combinados.

Consideradas en su conjunto, la presencia de alteraciones radiológicas se asoció significativamente con un riesgo clínico de broncoaspiración más elevado, con un intervalo asistencial largo (más de 6 horas), con una edad más avanzada (más de 40 años), con un coma más profundo y con la existencia de depresión respiratoria de origen central; estas radiografías patológicas también se asociaron estadísticamente a mayores trastornos de la frecuencia respiratoria, mayor elevación del BUN, leucocitos y temperatura, mayor alteración del gradiente y del cociente, mayor yatrogenia, y una estancia más prolongada tanto dentro de la A.V.I. como del Hospital.

En cambio, no hubo relación estadística entre las radiografías patológicas y el sexo, tentativa previa de suicidio, asociación con alcohol etílico, convulsiones, hipotermia, tipo de fármaco o mortalidad.

Si se agrupan todos los pacientes en 2 grupos, uno formado por aquellos pacientes que a lo largo de su estancia en la A.V.I. han conservado siempre la radiografía de tórax y el gradiente alveolo-arterial dentro de los límites de la nor

malidad, y otro grupo en el que están aquellos intoxicados - que por lo menos en alguna ocasión han tenido alguna de estas dos variables anormales, en el primer grupo (de "normales") encontramos una asociación estadística con los siguientes factores: menor riesgo clínico de broncoaspiración, intervalo asistencial inferior a 6 horas, edad inferior a 40 años, coma menos profundo, gradiente, cociente y radiología menos patológica, menor prevalencia de depresión respiratoria central, menos yatrogenia y puntuación SAPS más pequeña, en comparación con el otro grupo.

En cambio no existen diferencias en relación al sexo, a la tentativa previa de suicidio, a la asociación con alcohol etílico, a la presencia de convulsiones, hipotermia, días de estancia en la A.V.I. o en el Hospital, y mortalidad.

3.2.5.4 Intervención terapéutica sobre el aparato respiratorio.

De los 276 pacientes a que nos estamos refiriendo, 168 (61 %) precisaron intubación traqueal, ya fuera por la profundidad del coma y/o por los signos de insuficiencia respiratoria. La duración de esta intubación fue generalmente (54 %) inferior a 24 horas, mientras que sólo el 18 % precisaron una intubación prolongada (> 48 horas), y que correspondió en su mayoría a pacientes con complicaciones respiratorias.

Comparando los 4 primeros años con los 3 últimos, vemos una prevalencia de pacientes intubados del 62 y del 57%, es decir, que la restricción de ingresos no vino dada por una

mayor selección de pacientes con necesidad de intubación.

La ventilación mecánica fue requerida por 79 pacientes (29 %) ya fuera por una depresión respiratoria central o por la severidad de la insuficiencia respiratoria. La duración de la ventilación mecánica fue habitualmente inferior a las 24 horas (53 %) y sólo en el 22 % hubo de prolongarse - más de 48 horas, casi siempre por complicaciones respiratorias.

La intubación y ventilación mecánica más prolongada, hubo de realizarse en un joven de 20 años intoxicado con dextropropoxifeno y benzodiazepinas, que hizo un distress respiratorio que obligó a mantener la ventilación asistida durante 41 días, evolucionando posteriormente bien.

También se ha comparado la frecuencia de utilización de la ventilación mecánica entre la primera y la segunda parte del tiempo de estudio, sin que tampoco se observen diferencias significativas (27 y 33 % respectivamente).

Se ha comprobado también que, en general, la indicación para la intubación y ventilación mecánica obedeció más a la presencia de un coma profundo que a signos o síntomas de - insuficiencia respiratoria.

La presencia de atelectasias pulmonares con compromiso respiratoria importante o sin respuesta a las medidas de fisioterapia, obligó a la práctica de broncoscopias en 9 pacientes lo que representa usar esta técnica en el 3,26 % de - la serie o en el 18 % de los pacientes que presentaron atelec_{tasias}; uno de ellos, intoxicado con barbitúricos y con una broncoaspiración, presentó atelectasias sucesivas en todos -

los lóbulos pulmonares, llegando a precisar 4 broncoscopias.

3.2.5.5 Sobreinfección pulmonar.

La presencia de signos clínicos de sobreinfección - broncopulmonar en forma de secreciones purulentas en los 276 enfermos que se están considerando, fue observada en 110 pacientes (40 %), de los cuales sólo 80 presentaron en algún momento temperaturas iguales o superiores a los 38°C, y de los cuales a su vez sólo 12 tuvieron imágenes radiológicas compatibles con una neumonía bacteriana.

A 48 de estos pacientes con signos clínicos de sobreinfección, se les practicó uno o más cultivos de las secreciones bronquiales, casi siempre a través del tubo endotraqueal, y que fueron siempre positivos. La tabla XXI muestra los gérmenes hallados, destacando la presencia del estreptococo alfa hemolítico en más de la mitad de las muestras.

Obviamente esta lista que incluye un mínimo de 12 - bacterias diferentes no puede establecer su real carácter patógeno, excepto en 2 tipos de ocasiones: aquella en la que se logra aislar por 2 veces un cultivo puro a la misma bacteria, o aquella en la que coincide el resultado del cultivo de las secreciones con el de la sangre; esta última circunstancia se dió en 3 pacientes en los que se halló estreptococo alfa - hemolítico, estafilococo plasmacoagulasa negativo y Enterobacter Serratia.

De estos 110 pacientes con signos clínicos de sobre

TABLA XXI

GERMENES AISLADOS EN CULTIVOS DE SECRECIONES BRONQUIALES DE 48 PACIENTES
CON SIGNOS DE SOBREINFECCION

<u>Estreptococos</u>	41
Estreptococo alfa hemolítico (27)	
Neumococo (6)	
Enterococo (1)	
No filiados (7)	
<u>Estafilococos</u>	15
Estafilococo plasma coagulasa po- sitivo (8)	
Estafilococo plasma coagulasa ne- gativo (3)	
No filiados (4)	
<u>Neisserias</u>	14
<u>Proteus</u>	5
Proteus mirabilis (4)	
No filiado (1)	
<u>Enterobacter</u>	3
Enterobacter Serratia (2)	
No filiado (1)	
<u>Klebsiella Enterobacter</u>	1
<u>Hemophilus</u>	1
<u>Otros</u>	6
Bacilo gram positivo difteromorfo (2)	
Bacilo gram positivo no filiado (1)	
Bacilo gram negativo no filiado (2)	
Micrococo no filiado (1)	

infección pulmonar, a 61, todos ellos con síndrome febril, se les practicó 1 o más hemocultivos, siendo todos negativos excepto en 7 pacientes (tabla XXII). A otro paciente se le aisló una *Escherichia Coli*, pero el punto de partida de su sepsis fue una infección urinaria.

3.2.5.6 Yatrogenia pulmonar.

La yatrogenia sobre el aparato respiratorio ha sido también analizada (tabla XXIII).

Cuatro pacientes presentaron un neumotórax, uno de ellos de forma bilateral. Los cuatro estaban intubados y sometidos a ventilación asistida, hecho de por sí asociado a un riesgo de barotrauma, pero a dos de ellos se les había canalizado la vena subclavia del mismo lado del que presentaron el neumotórax, por lo que se sobreañadió un nuevo factor de riesgo. En los 4 casos hubo que colocar sondas de drenaje pleural, y uno de ellos presentó un paro cardíaco en relación a un neumotórax hipertensivo.

Seis pacientes presentaron una atelectasia del lóbulo inferior izquierdo debido a una excesiva introducción del tubo endotraqueal cuyo extremo distal quedó de este modo ubicado en el bronquio principal derecho, impidiendo así una correcta ventilación del hemitórax izquierdo. El problema se resolvió con la simple retirada del tubo endotraqueal y medidas de fisioterapia respiratoria.

TABLA XXII

GERMENES AISLADOS EN HEMOCULTIVOS DE 61 PACIENTES CON SIGNOS DE SOBREENFECCION BRONCOPULMONAR.

Estafilococo plasmacoagulasa negativo	3
Estafilococo plasmacoagulasa positivo	1
Enterobacter Serratia	1
Estreptococo alfa hemolítico	1
Klebsiella Occitónica	1

TABLA XXIII

YATROGENIA PULMONAR

Atelectasias del lóbulo inferior izquierdo	6 casos
Neumotórax	4 casos
Broncoaspiraciones	2 + ? casos
Edema pulmonar	2 casos
Obstrucción del tubo endotraqueal	1 caso

Por lo menos 2 pacientes broncoaspiraron con seguridad contenido gástrico en relación a las maniobras del lavado gástrico o de la administración de adsorbentes, aún a pesar de ir ambos con un tubo endotraqueal de protección; esta certeza viene derivada de la objetivación de material gástrico en la vía aérea. Ambos casos desarrollaron imágenes pulmonares compatibles con una neumonía por aspiración.

Se ha sospechado también que otros pacientes hayan podido presentar complicaciones respiratorias en relación a las maniobras terapéuticas (lavado gástrico, carbón activado, lavado intestinal con purgantes). Para investigar la posible veracidad de este hecho, los 273 pacientes en los que se disponía de imágenes radiológicas, han sido divididos en dos grupos: uno portador de imágenes de broncoaspiración y/o edema pulmonar no cardiógeno (77 pacientes) y el otro con radiografía normal (156 pacientes). En el primer grupo - el uso del lavado gástrico (59,7 vs 49,3 %), del carbón activado (32,5 vs 30,1 %) o de los purgantes (26 vs 24,3 %) - fue mayor que en el segundo, sin embargo antes de intentar establecer una relación causal entre estas terapéuticas y las imágenes de broncoaspiración, hay que tener en cuenta la coexistencia de otros factores como por ejemplo el intervalo asistencial (7,09 vs 4,49 horas) o la profundidad del coma (3,02 vs 2,73).

3.2.6 Otras afectaciones orgánicas.

Aún no siendo el objetivo principal de la tesis, es preciso un breve repaso de la patología presente en otros órganos o sistemas de esta serie de 300 intoxicaciones medicamentosas, para comprender mejor el papel jugado por la patología respiratoria.

a) NEUROLOGICO: De hecho fue el sistema afectado con mayor frecuencia, ya que de los 300 pacientes, 291 presentaban alguna alteración a nivel del sistema nervioso central, que podía ir desde los trastornos de conducta, el estupor o la obnubilación, hasta el coma más o menos profundo (figura 4). Resulta evidente que esta alta prevalencia de alteraciones neurológicas debe relacionarse con el tipo de tóxico, es decir, con el hecho de que la inmensa mayoría fueran psicofármacos. Los antidepresivos fueron los fármacos asociados con menor frecuencia al coma profundo.

Otro dato destacable fue la presencia de convulsiones en la fase aguda de la intoxicación en 14 pacientes (4,67 %); los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron la isoniazida (6 casos) y los antidepresivos tricíclicos (4 casos).

b) CARDIOCIRCULATORIO: El problema de las arritmias cardíacas ya había sido objeto de otro estudio por nuestra parte¹⁰⁸; considerando sólo los fármacos más frecuentemente implicados (barbitúricos, benzodiacepinas y antidepresivos), un 69 % de estos pacientes evidenciaban alteraciones electrocardiográficas, aunque sólo en la mitad de ellos estas alteraciones eran atribuibles al tóxico; las anomalías más frecuentes fueron -

la taquicardia sinusal y los trastornos de la repolarización, y el fármaco más a menudo implicado en estas anomalías fueron los antidepresivos tricíclicos; en esta serie que iba desde 1977 a 1980 y que incluía 80 pacientes, hubo un 2,5 % de mortalidad, pero sólo en 1 caso pudo atribuirse el éxitus a la cardiotoxicidad (una paciente intoxicada por tricíclicos).

En la serie actual de 300 casos, las arritmias, desde el punto de vista cualitativo, tuvieron poca relevancia ya que por ejemplo (y esto puede ser considerado como un índice de su gravedad) sólo 12 de estos pacientes (4 %) precisaron el uso de antiarrítmicos en perfusión endovenosa continua (generalmente lidocaína o aleudrina) o la colocación de un marcapasos. Además de los pacientes que fallecieron, otros 3 presentaron un paro cardíaco que pudo ser recuperado con las habituales maniobras de reanimación, aunque lo más destacable en 2 de ellos fue su relación con maniobras terapéuticas (un barotrauma y una obstrucción del tubo endotraqueal).

58 pacientes (19 %) presentaron episodios de hipotensión (definida ésta como la constatación de una presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg), 18 de los cuales tuvieron un estado de shock que no respondió a la perfusión de expansores plasmáticos (suero fisiológico en general) y que obligó a instaurar una perfusión de drogas vasoactivas (habitualmente dopamina); en 16 de estos enfermos en shock, pudo establecerse un mecanismo etiopatogénico fundamentalmente neu-rógeno, mientras que en los otros 2 se trataba probablemente de un shock cardiogénico (un intoxicado por reserpina, y otro en el que había asociado el monóxido de carbono).

c) RENAL: 29 intoxicados (10 %) presentaron ascensos de BUN o de la creatinina por encima de los límites de la normalidad; se trató casi siempre de insuficiencias renales, que respondieron bien a la corrección de la hipovolemia. Sólo 4 de ellos superaron un BUN de 50 mg % o una creatinina de 2,6 mg%; en 3 de estos casos se asoció un proceso séptico, mientras - que el cuarto paciente estaba intoxicado por un medicamento - nefrotóxico (yodo) siendo el único caso que precisó hemodiálisis, aunque posteriormente recuperaría la función renal. - Otro paciente intoxicado con butalbital, presentó, un fracaso renal agudo, con shock y distress respiratorio por broncoaspiración, siendo éxitus a las pocas horas del ingreso mientras se le practicaba una hemodiálisis y hemoperfusión combinada.

d) APARATO DIGESTIVO: Tras excluir aquellos pacientes que - presentaron un sangrado naso u orofaríngeo coincidente con las maniobras de intubación traqueal o de colocación de una sonda gástrica, 19 intoxicados (6 %) presentaron signos de hemorragia digestiva alta exteriorizada a través de un aspirado hemático. En ningún caso la hemorragia digestiva obligó a la transfusión de sangre, y sólo en 1 caso, al persistir más de 24 horas motivó la práctica de una fibrogastroscoopia que mostró la presencia de lesiones agudas de la mucosa gástrica.

Sólo 1 paciente portador de un cirrosis y complicada su intoxicación con un proceso séptico, mostró signos clínicos de insuficiencia hepática en forma de encefalopatía y flapping tremor. El tiempo de protrombina fue determinado en 217 pacientes, siendo en 27 de ellos (12 %) inferior al - 80 %, aunque estos descensos no tuvieron trascendencia clínica excepto en el caso que se acaba de citar.

Las transaminasas se determinaron en 258 pacientes, resultando normales en 154 casos, superando sólo en 48 enfermos (19 %) la cifra de 80 u.i. Predominó el ascenso de las GOT sobre las GPT (68 pacientes frente a 36), pero el 79 % de los pacientes que tenían incremento de la GOT y determinaciones de la CPK, ésta se hallaba también elevada, por lo que la prevalencia de citolisis hepática debe ser inferior a lo supuesto inicialmente.

La colestasis intrahepática definida como el incremento de la fosfatasa alcalina, se observó en 37 de los 255 casos en que fue determinada, pero en sólo 5 pacientes (2 %) superaba el doble de los valores considerados como límite alto de la normalidad (actualmente 280 u.i.). Si estas consideraciones las hacemos con la bilirrubina, ésta se elevó en 33 de 244 pacientes en los que se investigó, pero sólo en 7 (3 %) superó el doble del valor normal (1 mg %).

Las amilasas en sangre fueron investigadas en sólo 70 intoxicados, encontrándose en el 80 % de los casos en los límites de la normalidad (150 u.i.) y en sólo 4 enfermos superando el doble de ese valor.

e) EPIDERMO Y RABDOMIOLISIS: La epidermólisis, término que aquí se va a utilizar como sinónimo de ampolla o necrosis de las glándulas sudoríparas ecrinas¹⁰⁹, ha sido considerada un signo clásico y casi específico de algunas intoxicaciones como por ejemplo los barbitúricos y el monóxido de carbono. En esta serie, el espectro de tóxicos asociados a este fenómeno es más amplio (tabla XXIV): de los 23/300 casos en que fue

TABLA XXIV

TOXICOS IMPLICADOS EN 23 CASOS DE EPIDERMOLISIS

Barbitúricos	16
Benzodiacepinas	12
Analgésicos	5
Cafeína	5
Antihistamínicos	5
Etanol	4
Tricíclicos	3
Meprobamato	2
Monóxido de carbono	2
Fenotiacinas	1
Hidantoínas	1
Antitumorales	1
Antibióticos	1
Antidiabéticos orales	1

observada, en el 70 % estaban implicados los barbitúricos y - en el 52 % las benzodiazepinas; la presencia de analgésicos (propifenazona) y la cafeína, es debida a que 5 de estos pacientes se habían intoxicado con Optalidón^R. El monóxido de carbono sólo estuvo presente en 2 de estos intoxicados con epidermólisis, mientras que otros 2 intoxicados con CO no presentaron esta alteración de la piel, como tampoco otros 138 - intoxicados con barbitúricos.

Para el análisis de la rabdomiólisis, el parámetro objetivo que se ha escogido ha sido la cifra de CPK, que fue determinada en 136 pacientes de los cuales en 58 (43 %) se encontró en los límites de la normalidad (140 u.i.); del resto de casos con cifras patológicas, sólo 39 tenían valores cinco veces superiores a la normalidad que cabe considerar ya como un diagnóstico seguro de rabdomiólisis. Los tóxicos implicados en estos 39 casos (29 %) se muestran en la tabla XXV; - vemos en ella, que en el 72 % de los casos están implicados - los barbitúricos y en un 54 % las benzodiazepinas; se encuentran también 2 de los 4 intoxicados por monóxido de carbono. La rabdomiólisis es también un proceso muy asociado en la literatura a las intoxicaciones por monóxido de carbono y por - barbitúricos, pero aquí sólo la han presentado el 50 % de los CO y el 18 % de los barbitúricos.

De los 39 pacientes con rabdomiólisis, 11 (28 %) - tenían epidermólisis, mientras que de los 16 casos de epidermólisis que tenían determinaciones de CPK, 12 (75 %) reunían criterio biológico estricto de rabdomiólisis.

TABLA XXV

TOXICOS IMPLICADOS EN 39 CASOS DE RABDOMIOLISIS

Barbitúricos	28
Benzodiacepinas	21
Analgésicos	15
Cafeína	15
Tricíclicos	8
Fenotiacinas	5
Hidantoínas	5
Antihistamínicos	2
Antiparkinsonianos	2
Otros antidepresivos	2
Monóxido de carbono	2
Anfetaminas	1
Antidiabéticos orales	1
Acido acetil salicílico	1
Distraneurine	1
Haloperidol	1

Estos datos sugieren que la rabdomiólisis es un fenómeno más frecuente de lo que habitualmente se piensa en la intoxicación medicamentosa, en particular si se detecta la presencia de epidermólisis.

3.2.7 Tratamiento específico.

Al referir la patología respiratoria, ya se han descrito algunas de las medidas terapéuticas utilizadas (intubación traqueal y ventilación asistida) en caso de coma profundo o insuficiencia respiratoria. Otros tratamientos fueron los que corresponden a las atenciones habituales que se prestan a los enfermos graves en Unidades de Intensivos (cambios posturales, fisioterapia respiratoria, etc...).

Otro tipo de medidas terapéuticas de interés toxicológico se han reflejado en la tabla XXVI. La más utilizada fue el lavado gástrico (52 %) seguida de la diuresis forzada (46 %) y de la administración de adsorbentes (32 %) y purgantes (24 %). A la vista del protocolo terapéutico que se utiliza en la actualidad (1985), la medida más erróneamente aplicada fue la diuresis forzada, ya que en el 57 % de los casos no existía justificación para su uso desde el punto de vista toxicocinético; cuantitativamente, el mayor responsable de este error fue el uso de la diuresis forzada alcalina en la intoxicación por Optalidón^R, ya que en el anterior protocolo se consideraba la intoxicación por butalbital tributario de este tratamiento.

TABLA XXVI

TRATAMIENTOS PARA DISMINUIR LA ABSORCION, AUMENTAR LA EXCRE-
CION, O NEUTRALIZAR LOS PRODUCTOS TOXICOS EN 300 IMAG.

Lavado gástrico	155
Diuresis forzada	138
Carbón activado	96
Lavado intestinal	73
Antídotos	41
Hemoperfusión	3
Eméticos	3
Hemodiálisis	2

El adsorbente utilizado fue siempre el carbón acti-
vado, mientras que para hacer el lavado intestinal se ha uti-
lizado indistintamente tres tipos de purgantes: el sulfato -
sódico, el sulfato magnésico y el manitol. De acuerdo con
el actual protocolo (1985) estas medidas han sido utilizadas
en menos ocasiones de las que estaba indicado.

Entre los antídotos, el más utilizado ha sido la fi
sostigmina o la prostigmina (15 casos) ya fuera en intoxicacio
nes por anticolinérgicos o por tricíclicos, aunque actualmen-
te se han restringido sus indicaciones hacia situaciones muy
concretas. La naloxona se utilizó en 9 casos por conocer-
se o sospecharse una intoxicación por heroína o por medicamen
tos opiáceos. La vitamina B₆ en 6 ocasiones, como antído-
to específico de la intoxicación por isoniazida. El lacta

to sódico en 5 ocasiones, como antídoto de la cardiotoxicidad de los tricíclicos. Y finalmente la oxígeno terapia como un tratamiento específico en aquellas intoxicaciones medicamentosas en las que se asoció el monóxido de carbono.

En cuanto a las técnicas de depuración extra-renal, se han utilizado en sólo 4 pacientes: un intoxicado por butalbital en coma profundo, distress respiratorio, shock y fra caso renal agudo, recibió simultáneamente hemodiálisis y hemoper fusión, falleciendo durante la realización de la técnica. Dos pacientes recibieron sesiones de hemoperfusión (1 intoxicado por fenobarbital y otro por digoxina). Al cuarto paciente se le aplicaron sesiones de hemodiálisis por su fracaso renal agudo transitorio, secundario a una intoxicación por yodo. El análisis retrospectivo muestra también que la in dicación de hemoperfusión en la intoxicación por digoxina fue errónea.

El 15 % de las 300 IMAG no recibieron tratamiento específico alguno, ingresando en la Unidad para el control ge neral y apoyo si precisara de las funciones vitales (método - Escandinavo).

3.2.8 Evolución.

La duración de la estancia de los pacientes en la - Unidad fue en promedio de 2,81 días, con mínimos inferiores a 24 horas y un máximo de 45 días en un paciente cuyo curso clí nico se complicó con un distress respiratorio (figura 7). - Durante la primera parte del estudio (1978-1980) el promedio

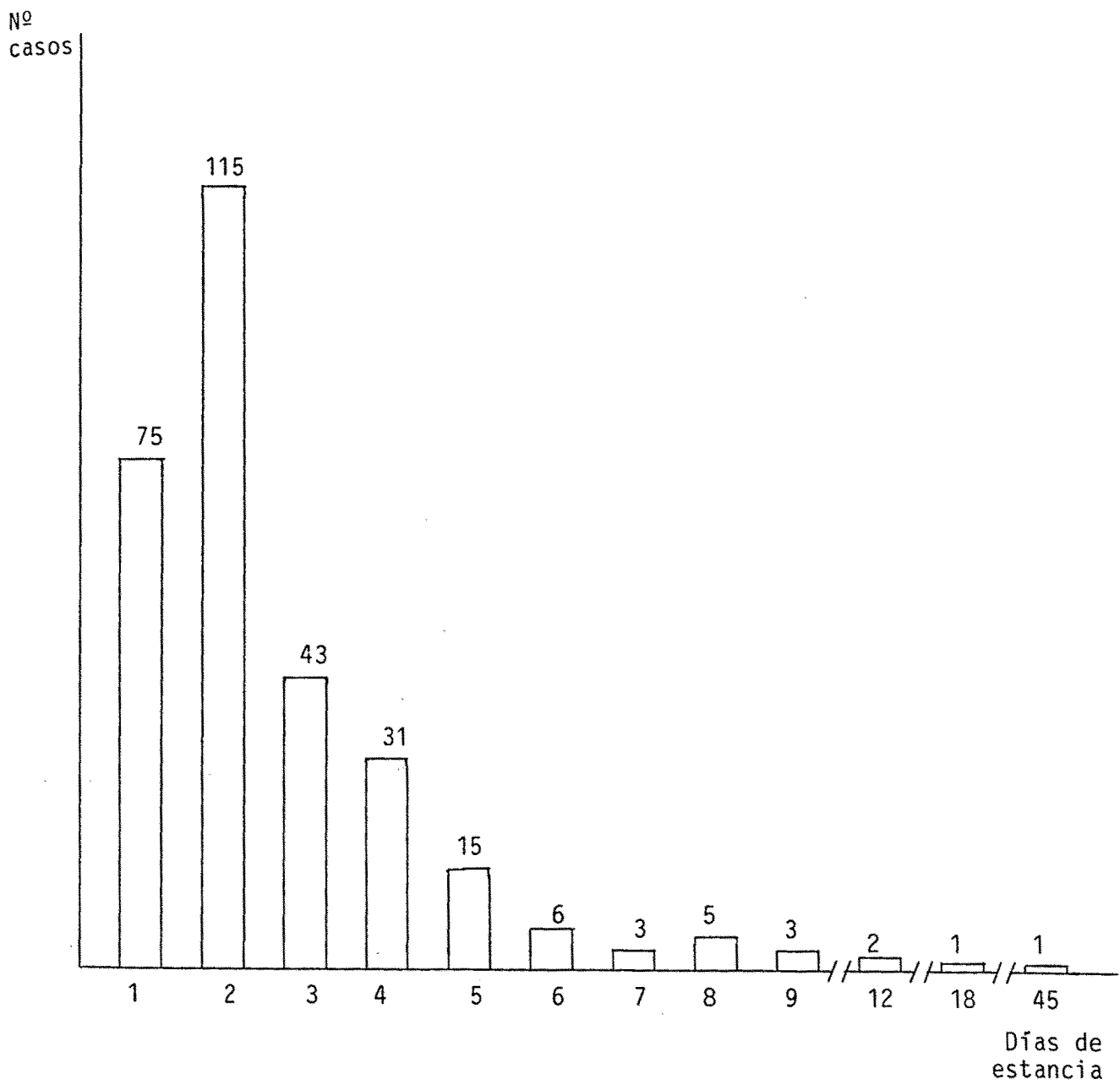


Figura 7

Período de estancia en la Unidad.

fue de 2,47 días mientras que en los 3 últimos años ha sido - de 3,67; a este respecto, no aparece claro cuál ha sido la - causa de este retraso de 24 horas en los últimos años, puesto que la gravedad de los enfermos ha sido prácticamente la misma según se ha visto con anterioridad; probablemente el factor que más debe haber influido en ello es extramédico, como consecuencia de la reorganización del Servicio de Urgencias, y la pérdida de un área próxima geográficamente a la Unidad - en la que los enfermos pudieran haber sido seguidos por el - mismo equipo de la Unidad, en colaboración con el Servicio de Psiquiatría o el de otras Especialidades.

Analizando por separado los distintos grupos de fármacos, sólo se ha encontrado una ligera pero significativa - prolongación de su estancia en la A.V.I., de aquellos intoxicados por benzodiazepinas (asociadas a barbitúricos o fenotiacinas) frente a los antidepresivos (solos, o asociados a las benzodiazepinas).

De los 294 enfermos que fueron dados de alta de la Unidad, se siguió el curso hospitalario en 253, siendo 2 de - ellos éxitus. El promedio de estancia hospitalaria tras - salir de Intensivos fue de 7, 62 días; durante los cuatro primeros años del estudio, el promedio fue de 6,27 mientras que en los 3 últimos ha sido de 10,63; estas estancias prolongadas, que han llegado incluso a los 100 días han sido motivadas fundamentalmente por la patología psiquiátrica de estos enfermos que ha justificado su ingreso en el Servicio de Psiquiatría - donde estos últimos años ha habido un cambio en el tipo de - abordaje terapéutico de la idea suicida, y que ha motivado la prolongación de la estancia de los enfermos.

Entre los diversos grupos de fármacos, los que tuvieron estancia hospitalaria más prolongada fueron las benzodiazepinas, los barbitúricos y las fenotiacinas, frente a los otros grupos en general y en los antidepresivos en particular.

La mortalidad global de la serie es del 2,66 % --- (8/300) pero la participación de los medicamentos en esta mortalidad debe matizarse (tabla XXVII). En primer lugar, uno de los casos estaba también intoxicado por monóxido de carbono (con una carboxihemoglobina del 47 %), y el mecanismo de muerte a través de una muerte cerebral induce a pensar que fue el monóxido y no los medicamentos, el responsable del desenlace. En segundo lugar una paciente ya recuperada de la fase aguda de la intoxicación, consumó sus ideas suicidas por medio de una defenestración. Un tercer paciente con una intoxicación barbitúrica, y que además se había seccionado las venas del antebrazo, presentó un infarto isquémico masivo del hemisferio cerebral izquierdo, probablemente relacionado con un shock hipovolémico, y que evolucionó hacia la muerte cerebral y posterior éxitus. Otros dos pacientes fallecieron por complicaciones respiratorias (distress respiratorio) secundarias a una broncoaspiración y a una sobreinfección pulmonar. Finalmente quedan 3 pacientes en los que sí puede establecerse una relación directa entre la muerte y el efecto del fármaco: 2 por cardiotoxicidad, en un intoxicado por tricíclicos y otro por reserpina, y 1 por los efectos neurológicos de una hipoglicemia profunda y prolongada tras la ingesta de antidiabéticos orales.

De los 60 pacientes cuya ingesta fue únicamente de uno de los 4 principios activos (BA, BZD, FT o A), sólo falle

TABLA XXVII

MORTALIDAD

	Sexo	Edad	Tóxicos implicados	Mecanismos de muerte
Intra UCI: 6/300	H	52	Benzodiazepinas + Fenotiacinas	Neumonía bacteriana. Distress respiratorio
	H	65	Benzodiazepinas + Barbitúricos + Tricíclicos.	Cardiotoxicidad por tricíclicos.
	V	24	Benzodiazepinas + Barbitúricos + Cafeína + Propifenazona	Neumonía por aspiración. Distress respiratorio
	V	85	Benzodiazepinas + Reserpina + Dihydroergotoxina + Clopamida.	Cardiotoxicidad por reserpina.
	H	36	Benzodiazepinas + Barbitúricos + Tricíclicos + Antihistamínicos + CO	Muerte cerebral por neurotoxicidad del monóxido de carbono.
	V	24	Barbitúricos	Muerte cerebral por infarto isquémico - del hemisferio izquierdo, tras shock hipovolémico.
Extra UCI: 2/253	H	26	Sulpiride + Cloropropamida.	Secuelas neurológicas de la hipoglicemia.
	H	59	Barbitúricos + Antihistamínicos	Defenestración.

ció uno (1,6 %); de los 176 enfermos en los que se asociaron estos y/u otros principios activos, fallecieron 6 (3,4 %). - No ha podido, en definitiva, establecerse ninguna relación - significativa entre el grupo de fármaco y la evolución mortal.

- 3.3 Resultados en relación a la intoxicación no medicamentosa aguda grave (INMAG).
- 3.3.1 Epidemiología.
- 3.3.2 Valoración de la gravedad.
- 3.3.3 Valoración del coma.
- 3.3.4 Valoración del gradiente alveolo-arterial.
- 3.3.5 Patología respiratoria.
 - 3.3.5.1 Depresión respiratoria de origen central.
 - 3.3.5.2 Trastornos gasométricos.
 - 3.3.5.3 Alteraciones radiológicas.
 - 3.3.5.4 Intervención terapéutica sobre el aparato respiratorio.
 - 3.3.5.5 Sobreinfección pulmonar.
 - 3.3.5.6 Yatrogenia pulmonar.
- 3.3.6 Otros tratamientos.
- 3.3.7 Evolución.

3.3 Resultados en relación a la Intoxicación No Medicamentosa Aguda Grave (INMAG).

Entre el 1 de Enero de 1978 y el 31 de Diciembre de 1984, ingresaron en el A.V.I. 65 INMA, lo que representa el 18% de los intoxicados, o el 3 % de todos los ingresos en la Unidad.

La distribución a lo largo de estos 7 años, se muestra en la tabla XXX, en la que se comprueba a lo largo de este período un descenso en cifras absolutas, pero mucho menos acusado que el observado en la intoxicación medicamentosa; los 3 últimos años suponen, por ejemplo, el 35 % de toda la serie (frente al 29 % - en la serie de IMAG), aunque en cifras relativas, la INMAG a pasado a representar del 3,2 al 2,7 % de todos los ingresos en la Unidad (cuando en la IMAG se había pasado del 16,9 al 9,9 %). La tabla XXX muestra también que la INMAG es mucho menos frecuente que la IMAG (proporción de 2:9).

La distribución por edad y sexo, se muestra en la Figura 10 y en la tabla XXXI. La media de edad es de 36 años (exactamente igual que en la IMAG), aunque el predominio es del sexo masculino (54 %) y la década de máxima incidencia entre los 20 y los 29 años (engloba al 38 % de toda la serie); destaca en la Figura 10 el casi 10 % de pacientes con edades comprendidas entre los 70 y los 79 años, la mitad de los cuales correspondían a accidentes con el monóxido de carbono, y la otra mitad a tentativas de suicidio con productos caústicos o herbicidas.

La tabla XXXII muestra la intencionalidad de estas INMAG, destacando el notable descenso en la ideación suicida (cuando se compara frente a la IMAG: 42 % vs 95 %) o si se prefiere el aumento de las intoxicaciones "accidentales" (fundamentalmente a expensas de intoxicaciones alcohólicas y sobredosis de heroína). El 100 % de las ingestas de caústicos fueron por tentativas de suicidio. Entre los pacientes que intentaron suicidarse con productos no medicamentosos, el 34,6 % ya habían realizado tentativas -

TABLA XXX

DISTRIBUCION A LO LARGO DE 7 AÑOS DE 65 INMAG, Y PORCENTAJE DE INGRESOS QUE HAN REPRESENTADO EN RELACION AL TOTAL DE ADMISIONES EN LA UNIDAD.

1978:	6 INMAG	(2,3 %)
1979:	10 INMAG	(3,1 %)
1980:	13 INMAG	(3,6 %)
1981:	13 INMAG	(3,7 %)
1982:	7 INMAG	(2,2 %)
1983:	8 INMAG	(3 %)
1984:	8 INMAG	(2,9 %)

TABLA XXXI

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD (INMAG)

	Número de casos	Edad (años)
Hombres	35 (54 %)	34,46
Mujeres	30 (46 %)	30,07
TOTAL	65	36,58

TABLA XXXII

INTENCIONALIDAD DE LA INTOXICACION (INMAG)

Accidental	36 (55,4 %)
Tentativa de Suicidio:	27 (41,5 %)
No precisable:	2 (3,1 %)

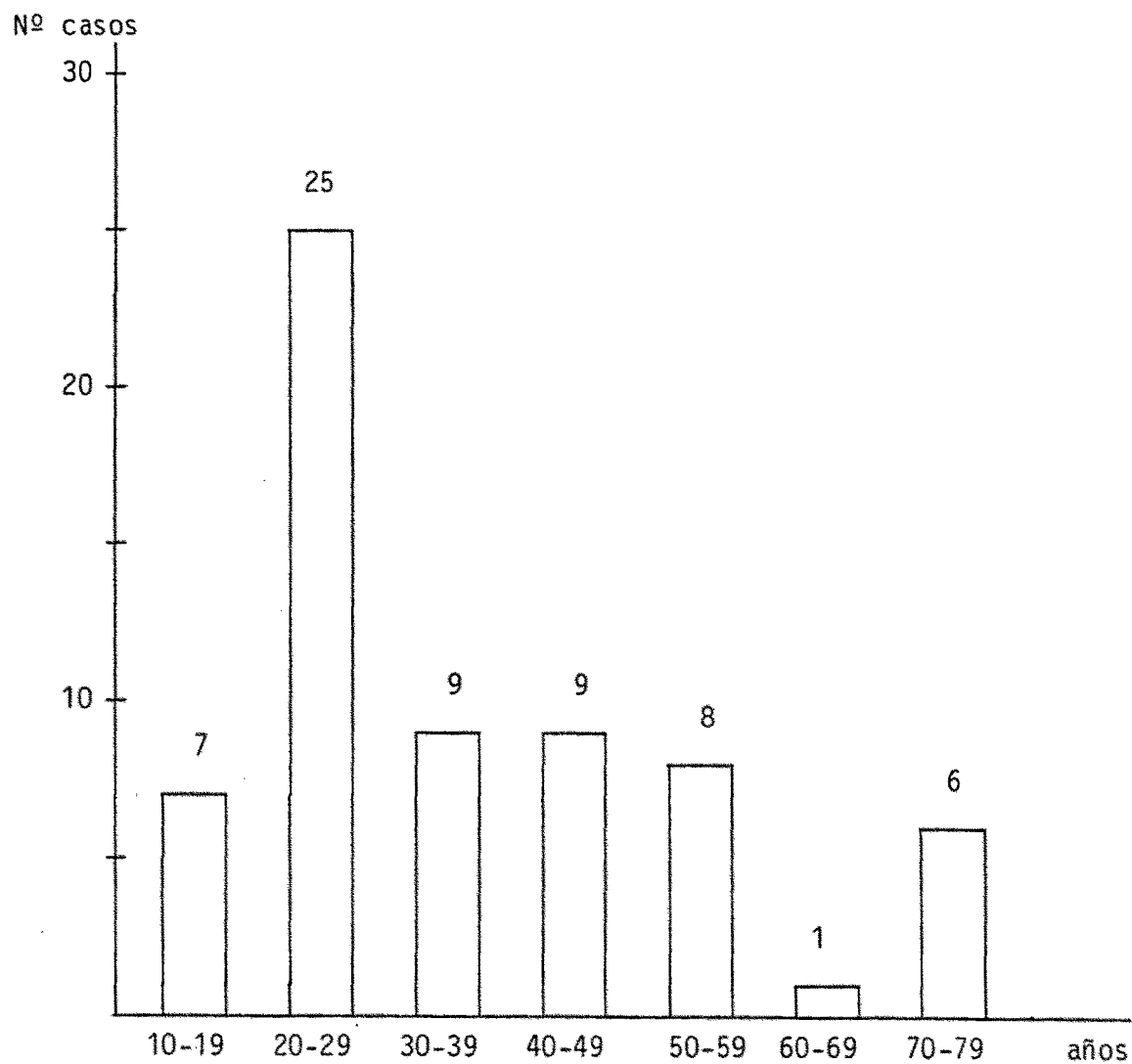


Figura 10

Distribución por edades (INMAG)

previas (cuando con las intoxicaciones medicamentosas, el porcentaje de reincidencia era del 49 %).

La vía de entrada del tóxico fue casi siempre oral (58 %); el 21 % lo hicieron a través del pulmón (inhalación de gases) y otro 21 % por vía parenteral (drogas de abuso, o mordedura de víbora).

El intervalo entre la intoxicación y la llegada al Servicio de Urgencias del Hospital (Figura 11) fue en promedio de 6,53 horas (en los 44 casos en que pudo ser precisado), con unos extremos muy distantes que van desde menos de una hora (en algunos causticados o sobredosis de heroína) hasta incluso 78 horas (en un intoxicado por paraquat). De hecho, el 57 % de los casos estaban ya en el Hospital en un tiempo igual o inferior a 3 horas, y sólo el 9 % tardó más de 12 horas en llegar a Urgencias. En comparación a la intoxicación medicamentosa, estos intervalos son menores, pero las diferencias no son significativas.

En relación al motivo de ingreso de estos intoxicados en la U.C.I. (tabla XXXIII), hay una mayor heterogeneidad de las afecciones orgánicas que justifica el ingreso en UCI; en la IMAG, el sistema nervioso, el cardiocirculatorio, el respiratorio y el digestivo, representaban el 92, 38, 10 y 1 % respectivamente, mientras que para la INMAG estos mismos órganos representan el 67, 8, 29 y 25 %.

El compromiso neurológico provino casi siempre de una situación de coma (intoxicación por alcoholes, sobredosis de heroína), el respiratorio de edemas pulmonares (heroína, gases irritantes), el gastrointestinal de corrosión digestiva (productos cáusticos) y el metabólico (que fue el 4º motivo de ingreso, en orden de frecuencia) por detectarse acidosis metabólicas rebeldes al tratamiento y con $\text{pH} < 7,20$ (metanol, etilenglicol).

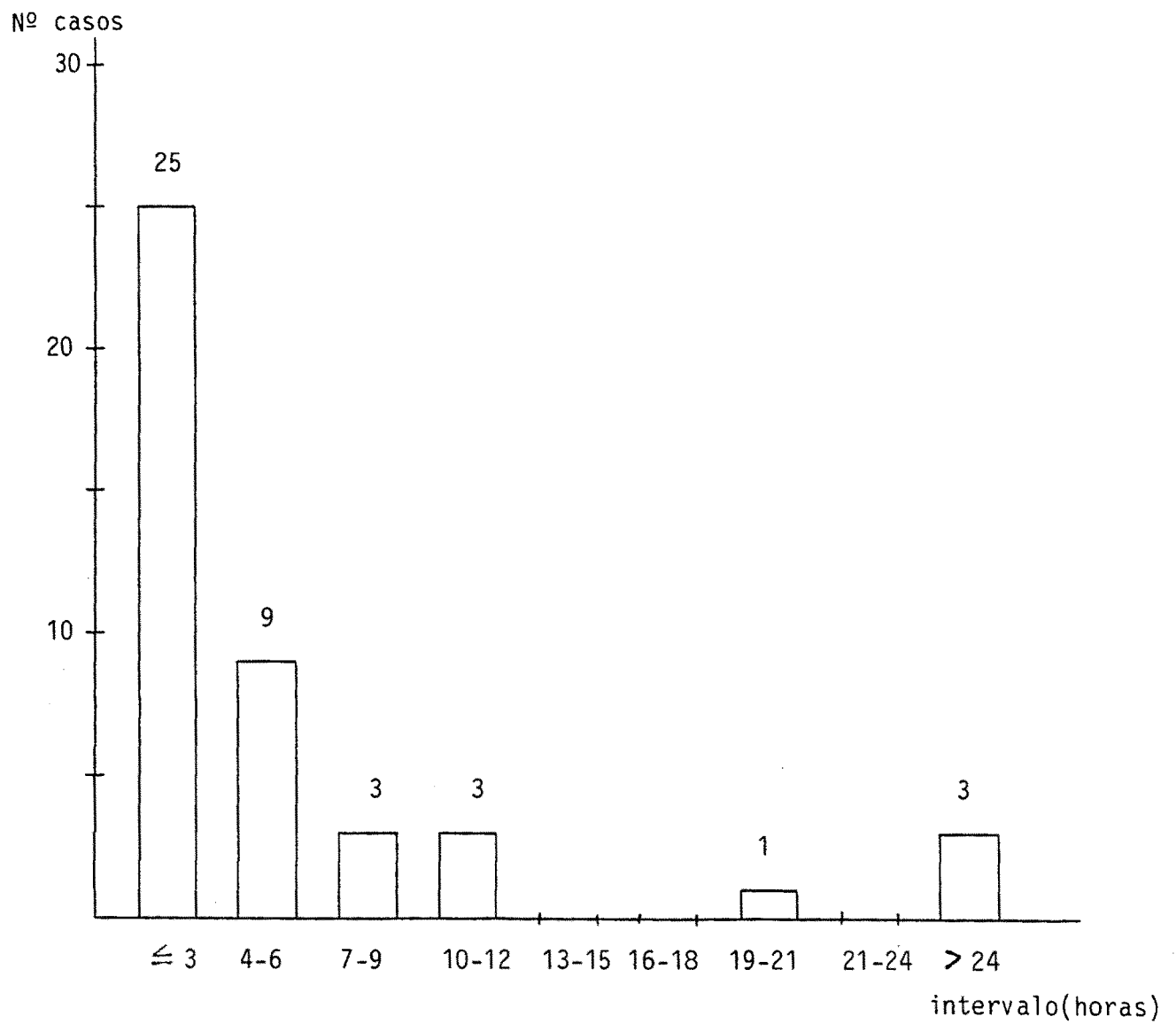


Figura 11

Intervalo asistencial (INMAG)

TABLA XXXIII

MOTIVO PRINCIPAL DE INGRESO EN UCI DE LAS INMAG, SEGUN EL COM-
PROMISO ORGANICO.

<u>Organo o sistema</u>	<u>Nº de casos</u>
Neurológico	42
Respiratorio	19
Gastrointestinal	16
Metabólico	6
Cardiocirculatorio	5
Renal	1
Hematológico	1
 <u>Asociaciones</u>	
Neurológico + Respiratorio	12
Neurológico + Metabólico	5
Neurológico + Cardiocirculatorio	2
Neurológico + Cardiocirculatorio + Gastrointestinal	1
Respiratorio + Gastrointestinal	1
Respiratorio + Renal	1

Ninguno de estos pacientes estaba intoxicado con medicamentos (condición sine qua non para ser incluido) y sólo uno de ellos asoció 2 tóxicos simultáneamente: etanol y heroína, - lo cual contrasta con la serie de IMAG en la que era habitual la ingestión de varios fármacos simultáneamente o de etanol.

3.3.1 Epidemiología de la intoxicación no medicamentosa aguda grave.

La tabla XXXIV, muestra los productos implicados en - estas 65 intoxicaciones no medicamentosas. Destaca en ella - la presencia de los alcoholes en general (25 %) y del etílico en particular (18 %); dicho de otro modo, cada 7 meses ingresó en el A.V.I. un paciente con una intoxicación alcohólica aguda como único factor etiológico responsable de su admisión; la presencia del metanol y del etilenglicol tiene interés epidemiológico pues refleja en ocasiones el uso de productos domésticos (alcohol de quemar) para las tentativas de suicidio, o el uso de los mismos (sobre todo del metílico) como sustituto del etanol en los alcohólicos crónicos.

Destaca también la importancia de los productos caústicos (22 %) y en particular del sulfamant doméstico (17 %), - que se asocia a una elevada mortalidad; no hay en esta serie - ingestas de lejía, y en todos los casos la ingesta de caústicos fue con ánimo suicida.

El 20 % de los casos de esta serie fueron "accidentes" en el curso de una drogadicción parenteral: 11 casos de heroína y 2 por sustancias anticolinérgicas (datura de estramonio).

Las intoxicaciones por pesticidas fueron siempre suicidas, y asociadas a elevada mortalidad (3/5).

TABLA XXXIV

TOXICOS IMPLICADOS EN 65 CASOS DE INTOXICACION AGUDA GRAVE NO
MEDICAMENTOSA.

ALCOHOLES (ingesta)		16 casos
Etanol:	12	
Metanol:	3	
Etilenglicol:	1	
CAUSTICOS (ingesta)		14 casos
Acido clorhídrico (Salfumant) :	11	
Acido sulfúrico:	1	
Acido acético:	1	
Sosa cáustica:	1	
GASES (inhalación)		14 casos
CO:	8	
Cloro:	2	
Sulfhídrico:	2	
Tricloroetileno:	1	
Cloruro de metileno:	1	
DROGAS DE ABUSO (sobredosis e.v.)		13 casos
Heroína:	11	
Daturó de estramonio:	2	
PESTICIDAS (ingesta)		5 casos
Insecticida (OC, OF):	2	
Rodenticida (estricnina, talio):	2	
Herbicida (paraquat):	1	
OTROS PRODUCTOS		4 casos
Taladrina:	1	
Borato sódico:	1	
Mordedura de víbora:	1	
Agua:	1	

Hubo también un 22 % de intoxicaciones por gases, que en más de la mitad de los casos (8/14) correspondió al monóxido de carbono; de este último gas, sólo el 25 % fueron por tentativa de suicidio siendo el 75 % restante, como todas las o--tras inhalaciones de gases, de origen accidental.

A destacar por último un ingreso por mordedura de víbora, y otro por coma hipoosmolar secundario a la ingesta intencionada de grandes cantidades de agua en una paciente de 38 años ingresada en una institución psiquiátrica.

3.3.2 Valoración de la gravedad en la INMAG.

Aplicando los mismos criterios propuestos por Knaus y Le Gall, y que ya se han utilizado en la IMAG (tabla VIII), se ha realizado el estudio de gravedad en las 63 INMAG de las - que se disponía de la información suficiente; el resultado se muestra en la Figura 12, en la que se observa como entre unos márgenes teóricos de 0 a 56 puntos, todos los enfermos se en--contraban entre 5 y 30; el 71 % de los casos tenían entre 15 y 26 puntos, es decir, una agrupación más estrecha y desplazada hacia la derecha cuando se compara con la intoxicación medica--mentosa (Figura 3) o dicho de otro modo, pacientes homogénea--mente más graves. La puntuación media fue de 18,35. Durante los 4 primeros años del estudio, con una media de ingresos de 10,25 INMAG/año, la puntuación media fue de 17,56, mientras - que en los 3 últimos, con una media de ingresos de 7,33 INMAG/año, la media fue de 19,82 puntos; aunque las diferencias entre uno y otro período de tiempo no son significativas, da la impre--sión también aquí (como ya ocurría con la IMAG) de que se han seguido unos criterios más rigurosos de gravedad, para el ingre--so de los pacientes.

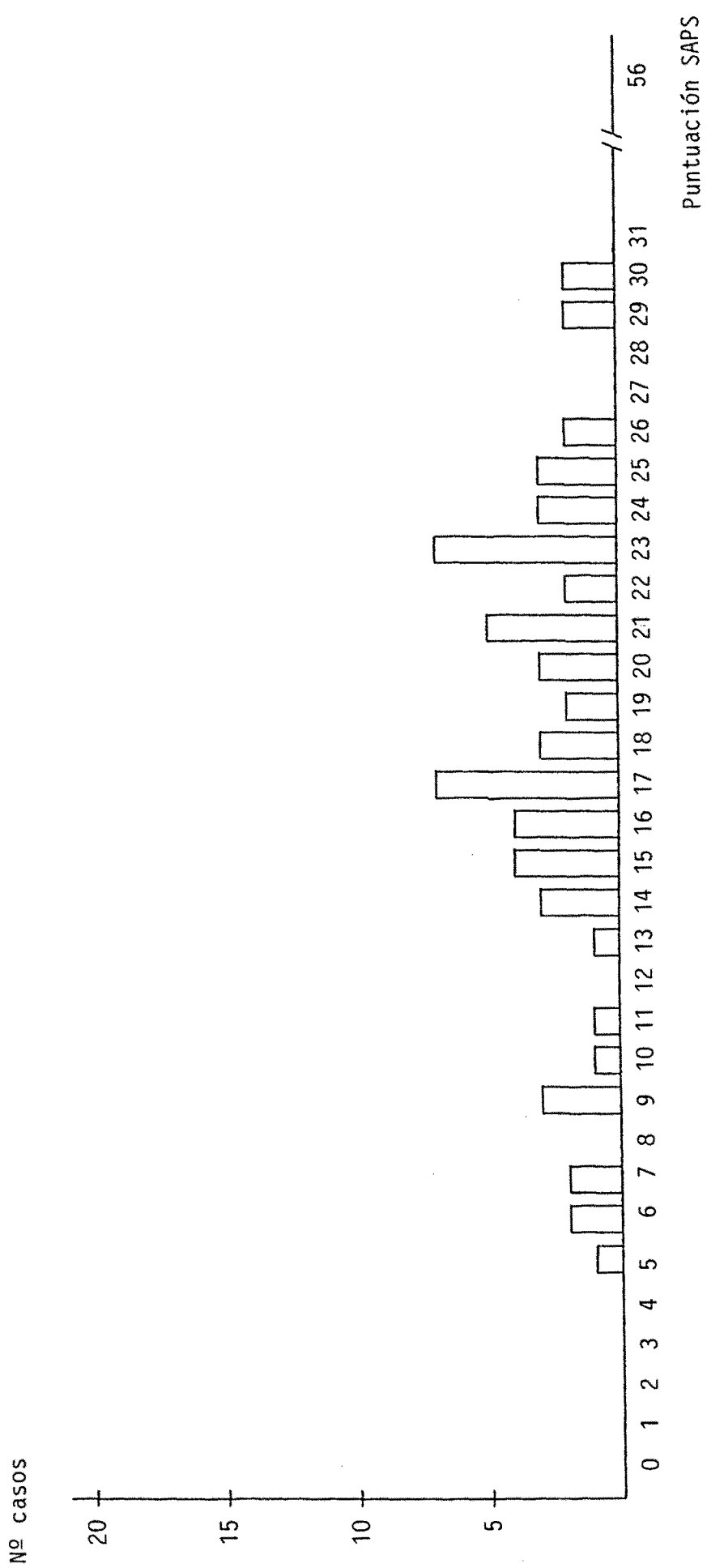


Figura 12

Distribución de la gravedad en la INMAG (n= 63)

3.3.3 Valoración del coma en la INMAG.

La agrupación de los 63 enfermos por el grado de coma (Figura 13) es algo más homogénea que la que se presentaba con la IMAG (Figura 4); todas las posibilidades están presentes, desde el estado normal de la conciencia y de la conducta (16%) hasta el coma más profundo (8 %). El promedio de puntuación es de 2,27; en los 4 primeros años fue de 2,22, mientras que en los 3 últimos ha sido de 2,36. Era lógico suponer, dado el tipo de tóxico (ausencia de psicofármacos), que la puntuación del coma iba a ser inferior a la obtenida con las IMAG; sin embargo la diferencia no es significativa, como tampoco lo es entre los dos períodos de este estudio, es decir, que no se puede argumentar un menor grado de coma para explicar el descenso en el número de ingresos.

Nueve pacientes presentaron convulsiones (14 %), estando intoxicados por los siguientes productos: tricloroetileno, -estricnina, endrin, etanol, sulfhídrico, metanol, agua, y 2 casos de monóxido de carbono.

3.3.4 Valoración del gradiente alveolo-arterial en la INMAG.

Siguiendo análogos criterios a los que se han utilizado para la valoración de este gradiente en la IMAG, se ha obtenido el peor gradiente registrado durante las primeras 24 horas de estancia en la UCI, reflejándose su distribución en los 63 enfermos en que pudo valorarse en la figura 14, en la que se observa un reparto mucho más homogéneo si se compara con la IMAG (Figura 5).

Sólo el 30 % de estos pacientes tenían a su ingreso -

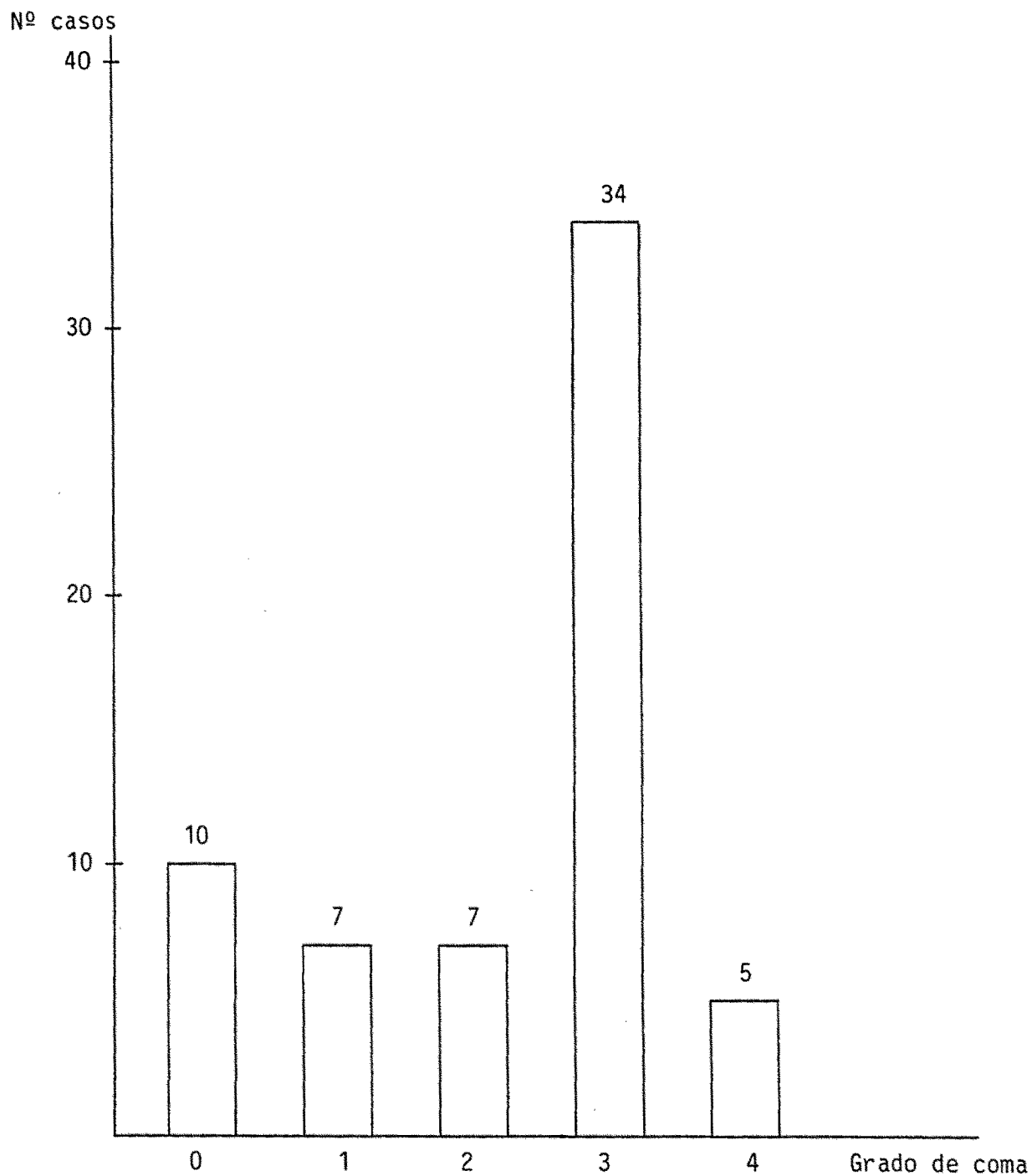


Figura 13.

Distribución por el nivel de conciencia (INMAG, n= 63)

un gradiente normal, mientras que el 43 % tenían un serio trastorno de la difusión de oxígeno a través de la membrana alveolo-capilar (puntuación 3 o 4). En la primera parte del estudio, el porcentaje de pacientes con puntuación 3 o 4 era del 46 %, mientras que en la 2ª parte fue del 32 %.

La puntuación promedio fue de 1,94 , siendo de 2,10 - para los cuatro primeros años, y de 1,64 para los 3 últimos. - La puntuación global es pues bastante superior a la obtenida - en la IMAG, pero en cambio durante los últimos años ha descendido aparentemente el nivel de gravedad respiratoria (por lo - menos juzgado a través de este parámetro, de modo que el descenso en el número de ingresos, no puede tener nada que ver - con aquél).

3.3.5 Patología respiratoria en la INMAG.

De los 65 pacientes que formaban inicialmente el estudio, se han excluido a partir de este momento 3 pacientes, por los siguientes motivos:

- a) un paciente que tenía simultáneamente un politraumatismo - por precipitación (además de su ingesta de ácido sulfúrico);
- b) un paciente causticado tras la ingesta de sulfumant, y para el que no se dispuso en el momento de valorar su patología de los datos necesarios;
- c) un paciente portador de una insuficiencia respiratoria crónica muy evolucionada.

3.3.5.1 Depresión respiratoria.

La depresión respiratoria central, evaluada su presencia con análoga metodología a la descrita en el apartado 3.2.5.1,

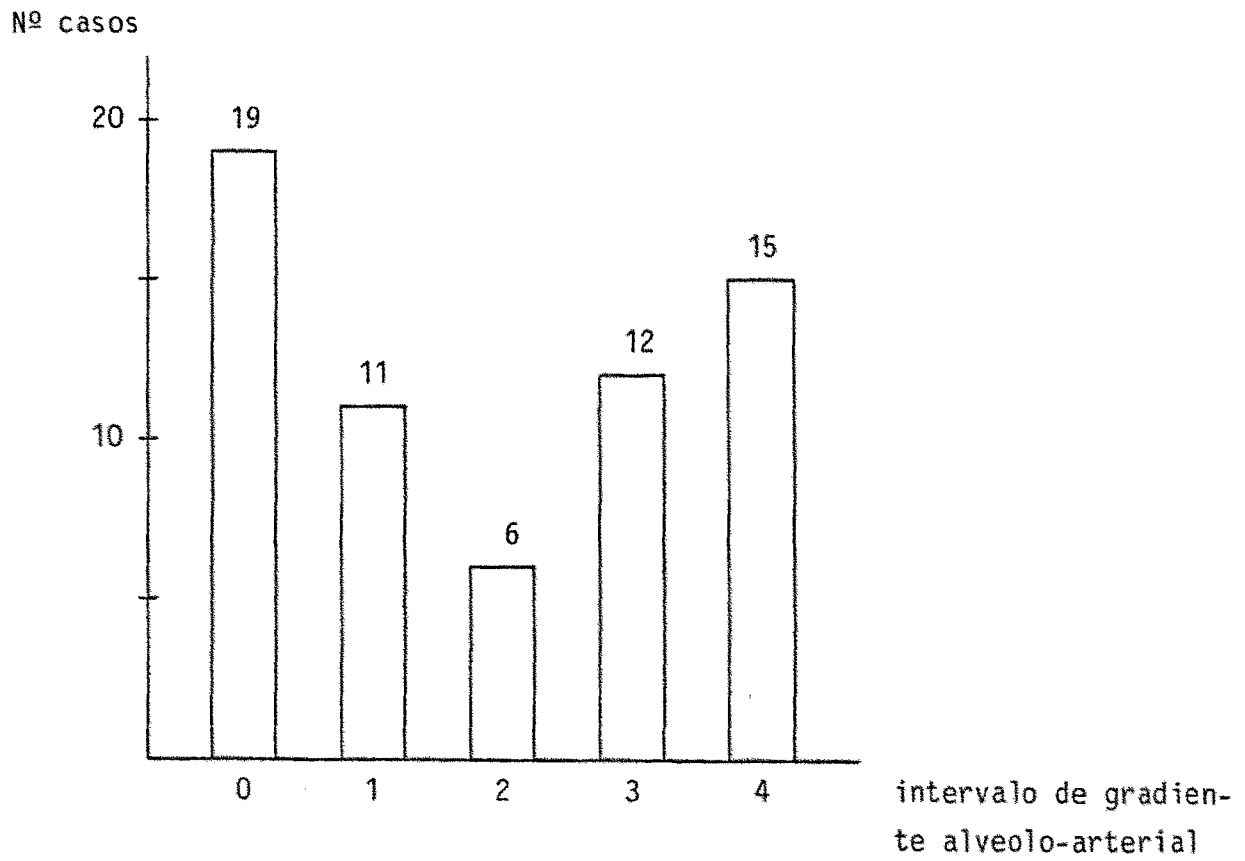


Figura 14

Distribución por el gradiente alveolo-arterial (INMAG; n= 63)

estuvo presente en 18 pacientes (29 %), todos los cuales, excepto uno, fueron intubados, y la mayoría conectados a ventilación mecánica; en algunos intoxicados por heroína con depresión respiratoria central, la naloxona evitó el uso de estas medidas terapéuticas.

Los productos asociados a esta depresión respiratoria fueron: la heroína (9), el etanol (5), el metanol (2), la taladrina, el tricloroetileno y el monóxido de carbono.

Durante los 4 primeros años, la incidencia de estas depresiones fue del 25 %, mientras que en los 3 últimos ha sido del 36 %; la explicación para esta diferencia puede estar en la mayor incidencia de intoxicaciones por heroína (18,2 vs 17,5 %) y por alcoholes (40,9 vs 17,5 %) durante el segundo período del estudio.

3.3.5.2 Trastornos gasométricos en la INMAG.

Aplicando también la misma metodología usada con la INMAG se encuentra que con respecto al gradiente alveolo-arterial, éste pudo ser determinado en por lo menos una ocasión durante su estancia en el AVI a 61 pacientes, de los cuales en 54 (88,5 %) había por lo menos una determinación patológica en base a la edad del paciente, siendo estos hallazgos patológicos más frecuentes en la 2ª parte (95 %) que en la primera (85 %), lo que podría traducir como se ha comentado en el apartado anterior (3.3.4) una mayor selección de los pacientes en base a un compromiso gasométrico, y en definitiva en base a una insuficiencia respiratoria aguda. Sin embargo, y como se ha relatado antes, los gradientes más intensamente patológicos se dieron con mayor frecuencia en la primera serie, por lo que en definitiva no creemos que este gradiente actuara como un factor decisivo en la selección de los enfermos.

El cociente arteriolo-alveolar fue también determinado en 61 pacientes, encontrando en el 84 % de estos intoxicados, alguna determinación patológica; ello ocurrió por igual - tanto en la primera como en la segunda parte de la serie de INMAG, confirmando la escasa influencia de este factor en el momento de seleccionar ingresos.

En cualquier caso, las cifras obtenidas en esta serie de INMAG respecto a los trastornos gasométricos son mucho más altas que las obtenidas con las IMAG, tanto si se mira el gradiente (88,5 vs 72,5 %) como el cociente (84 vs 63 %). Dicho de otro modo, lo que sí se puede afirmar es que los trastornos gasométricos son más frecuentes entre las INMAG que entre las IMAG. Más adelante se intentará encontrar una justificación para ello.

3.3.5.3 Alteraciones radiológicas.

Se han podido valorar las radiografías de 60 pacientes. De ellos, 32 (53 %) han mantenido todos las placas que se les realizaron en la unidad, dentro de los límites de la normalidad.

El resto (28 casos) han presentado una o más radiografías patológicas; el tipo de alteración se muestra en la tabla XXXV. El hallazgo más destacable son los edemas agudos de pulmón (15 casos), 5 de los cuales llegaron a reunir criterios de distress respiratorio del adulto; los tóxicos que con mayor frecuencia se asociaron a estos edemas fueron el monóxido de carbono (4), la heroína (3) y los cáusticos (2); 5 de estos edemas llegaron a reunir criterios clínicos radiológicos y gasométricos de distress respiratorio del adulto, y que se asociaron a intoxicaciones diversas: heroína, endrin, paraquat, etanol y ácido clorhídrico.

TABLA XXXV

ALTERACIONES RADIOLOGICAS DEL TORAX EN LA INMAG (n= 60)

Radiografías normales	32 (53 %)
Radiografías patológicas	28 (47 %)
Edema agudo de pulmón (15)	25 %
Barotrauma (7)	12 %
Neumonía bacteriana (7)	12 %
Atelectasia (6)	10 %
Neumonía por aspiración (3)	5 %

El segundo hallazgo en orden de frecuencia, han sido los barotraumas: 7 pacientes han presentado un neumotórax y/o neumomediastino, en ocasiones con enfisema subcutáneo palpable; los 7 precisaron intubación traqueal, 6 de ellos estuvieron con ventilación mecánica y de los cuales a 5 se les aplicó además presión positiva espiratoria final; de los 5 neumotórax, 3 llevaron un catéter de subclavia en el mismo lado, de los cuales sólo 2 habían estado con ventilación mecánica, lo cual significa que sólo 1 neumotórax ha podido asociarse directamente a la colocación del catéter y que sólo 2 se han asociado directamente a la ventilación mecánica, mientras que en los otros 2 casos, han coexistido ambos factores etiológicos.

También en segundo grado se encuentran las neumonías bacterianas, de adquisición intrahospitalaria (7 casos), que se detectaron entre el 5º y el 24º día de estancia en la Unidad. Sólo en 1 de estos casos pudo establecerse la identidad etiológica, al encontrar por 2 veces un cultivo puro de neisserias en muestras de secreciones bronquiales. La mortalidad entre estos pacientes con neumonía bacteriana fue del 86 %.

El cuarto patrón radiológico patológico, fue la atelectasia pulmonar (6 casos); sólo en un caso se estableció el carácter yatrógeno (el tubo endotraqueal muy introducido, generó una atelectasia del lóbulo superior derecho). Los otros 5 casos fueron pacientes con intubación y ventilación mecánica, intoxicados con diversos productos (2 por cáusticos, 2 por gases y uno por insecticida organoclorado) y que en su mayoría (60 %) tuvieron una evolución mortal.

Tres pacientes desarrollaron imágenes radiológicas compatibles con una neumonía por aspiración: uno de ellos presentó la neumonía tras una broncoaspiración de gastrografin (substancia osmóticamente activa), por lo que no puede estable

cerse con precisión si fue sólo éste el mecanismo patogénico; los otros dos eran pacientes en coma profundo, intoxicados con sulfhídrico y etanol.

3.3.5.4 Intervención terapéutica sobre el aparato respiratorio.

De los 62 enfermos que se están considerando, 45 (74 %) precisaron intubación traqueal, ya fuera por los signos clínicos de insuficiencia ventilatoria y/o respiratoria, o por la profundidad del coma. La duración de esta intubación fue generalmente (54 %) superior a las 24 horas (al contrario de lo que ocurría con la IMAG), llegando a precisar el 41 % intubaciones prolongadas (más de 48 horas). Durante los cuatro primeros años del estudio, la incidencia de pacientes intubados fue del 70 %, mientras que en los tres últimos ha sido del 82 %, lo que podría traducir una mayor gravedad.

La ventilación mecánica fue utilizada en 33 pacientes (53 %); la duración de esta asistencia respiratoria fue en general (58 %) superior a las 24 horas (al contrario también de lo que ocurría en la IMAG), precisando el 48 % ventilación mecánica prolongada (más de 48 horas). Durante los cuatro primeros años, la incidencia de la asistencia respiratoria fue del 48 %, mientras que en los tres últimos ha sido del 64 %, lo que podría también traducir su mayor gravedad.

La intubación traqueal más prolongada se realizó a una paciente de 51 años, intoxicada por etilenglicol y que precisó incluso la traqueotomía por las graves e irreversibles secuelas neurológicas de su intoxicación, y que condujeron a su muerte; la ventilación mecánica más prolongada (48 días) se practicó a una enferma de 53 años, causticada con sulfumant, y

que desarrolló un distress respiratorio y una sepsis de la que falleció 7 semanas después de su ingreso.

3.3.5.5 Sobreinfección pulmonar.

La presencia de secreciones bronquiales de aspecto pu rulento, fue objetivada en 24 pacientes (39 %), de los cuales sólo 20 presentaron en algún momento temperaturas iguales o su periores a los 38°C, y de los cuales a su vez sólo 7 tuvieron imágenes radiológicas compatibles con una neumonía bacteriana.

A 16 de estos pacientes con secreciones purulentas se les practicaron uno o más cultivos de las secreciones bronquial es, que fueron positivos siempre, excepto en 2 casos; la ta--bla XXXVI muestra los gérmenes hallados en estos cultivos, entre los que destaca el predominio absoluto de los diversos tipos - de estreptococos (lo mismo que ocurrió en las IMAG). Cultivos puros en 2 muestras diferentes, sólo se aislaron en 2 pacientes, uno con Neisserias y otro con Pseudomonas.

A 14 de los 20 pacientes con signos clínicos de sobrein fección bacteriana pulmonar, y fiebre mayor de 38°C, se les practicaron uno o más hemocultivos, que fueron negativos excepto en cuatro casos en los que se aislaron 2 Estafilococos plasma coagulasa negativos, 1 Coli, 1 Proteus y 1 Neumococo, sin - que en ningún caso coincidiera el resultado de estos hemocultivi vos con los gérmenes hallados en las secreciones bronquiales, por lo que no ayudaron a establecer el real carácter patógeno de las bacterias encontradas en los cultivos de las secrecio--nes bronquiales.

TABLA XXXVI

GERMENES AISLADOS EN LOS CULTIVOS DE SECRECIONES BRONQUIALES
DE 14 PACIENTES CON SIGNOS DE SOBREENFECCION.

<u>Streptococos</u>	14
Streptococo alfa hemolítico (9)	
Neumococo (2)	
Streptococo pyogenes (2)	
Enterococo (1)	
<u>Neisserias</u>	4
<u>Klebsiella</u>	3
Klebsiella enterobacter (1)	
Klebsiella occitócica (1)	
No filiada (1)	
<u>Estafilococos</u>	3
Estafilococo plasmacoagulasa positivo (3)	
<u>Pseudomonas</u>	3
<u>Hemophilus</u>	2
<u>Proteus</u>	2
Proteus mirabilis (1)	
No filiado (1)	
<u>Enterobacter</u>	1
<u>Coli</u>	1

3.3.5.6 Yatrogenia pulmonar.

Desde el punto de vista cualitativo, no fue diferente a la que se observó en los pacientes con IMAG (tabla XXXVII):

Siete pacientes presentaron un barotrauma (en forma de neumotórax y/o enfisema subcutáneo), aunque en 3 de ellos se asoció la colocación de un catéter de subclavia en el mismo lado del neumotórax, por lo que es difícil atribuir a uno u otro o a ambos a la vez, la patogenia de esta yatrogenia.

Sólo se constató una atelectasia por mala ubicación del tubo endotraqueal (yatrogenia que fue más frecuente en la serie de IMAG).

Dos pacientes broncoaspiraron material de contraste radiográfico (Gastrografín) cuando se intentaba conocer las consecuencias de una ingesta de productos cáusticos; uno de ellos desarrolló a continuación imágenes compatibles con una neumonía por aspiración, mientras que el otro falleció a las pocas horas, sin haberse podido obtener un nuevo control radiológico.

La incidencia global de yatrogenia es superior a la observada en la IMAG (10 vs 5 %), pero en ningún caso tuvo consecuencias graves, mientras que en la otra serie, 3 pacientes presentaron paros cardíacos relacionables con la misma.

3.3.6 Otros tratamientos.

Aparte de las medidas utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, y que ya han sido descritas en

TABLA XXXVII

YATROGENIA PULMONAR EN LA INMAG

Barotrauma	7 casos
Broncoaspiración de gastrografín:	2 casos
Atelectasia del L.S.D.	1 caso

TABLA XXXVIII

TRATAMIENTOS ESPECIFICOS UTILIZADOS EN 64 PACIENTES CON INMAG.

Antídotos	30 pacientes
Nalorfina/Naloxona (11)	
Oxígeno (8)	
Etanol (4)	
Fisostigmina (2)	
Agua albuminosa (1)	
Atropina (1)	
Azul de metileno (1)	
Azul de Prusia + DTC + DTZ (1)	
Suero antiofídico (1)	
Cirugía	14 pacientes
Depuración extrarrenal	7 pacientes
Hemodiálisis (6)	
Hemoperfusión (2)	
Diálisis peritoneal (1)	
Lavado gástrico	3 pacientes
Carbón activado	2 pacientes
Diuresis forzada neutra	1 paciente

el apartado 3.3.5.4, se refieren ahora otras medidas de interés toxicológico y que han sido también empleadas en el tratamiento de estos intoxicados (tabla XXXVIII).

Destaca por un lado el frecuente uso de los antídotos (en el 47 % de los pacientes): la naloxona (y cuando no se disponía de ella, la nalorfina) para las sobredosis de heroína; la oxígeno terapia a elevada concentración para el monóxido de carbono (aunque nuestra tendencia actual es a derivar estos enfermos hacia donde se les pueda aplicar cámara hiperbara); el etanol como antídoto específico de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol; la fisostigmina para las sobredosis de anti colinérgicos (datura de estramonio), el agua albuminosa para neutralizar el efecto de los cáusticos, la atropina a altas dosis en las intoxicaciones por organofosforados; el azul de metileno para las metahemoglobinemias; el azul de Prusia, combinado con el ditiocarb y la ditizona para la talitoxicosis; y el suero antiofídico en una intoxicación por mordedura de víbora.

La cirugía fue un instrumento necesario en todos los casos de esta serie en la que se ingirieron cáusticos, como signo de su gravedad; el tipo de intervención realizada estuvo en relación a las lesiones sobre el esófago y el estómago.

La depuración extrarrenal se utilizó en 7 casos (índice de uso del 11 %, frente a sólo el 2 % en la INMAG), y el predominio de la hemodiálisis (HD) sobre la hemoperfusión se debió al uso de la HD en los intoxicados por metanol (3) y etilenglicol (1); las otras hemodiálisis se utilizaron para el talio y el paraquat, y las hemoperfusiones para el organoclorado y el paraquat.

Tan sólo a 3 enfermos se les hizo un lavado gástrico (un intoxicado por organoclorado, otro por organofosforado y otro por etanol; a 2 se les dió carbón activado (los intoxicados

por organoclorado y por organofosforado) y en sólo un caso se utilizó la diuresis forzada neutra (la taliotoxicosis).

Diecinueve pacientes (29 %) no recibieron tratamiento específico alguno: 10 de los intoxicados por etanol, los que inhalaron gas cloro o sulfhídrico o cloruro de metileno, o los que ingirieron borato sódico o estriquina, optándose en todos estos casos por las medidas de apoyo a las funciones vitales.

3.3.7 Evolución.

La duración de la estancia de los pacientes en la Unidad fue de 6,58 días, con mínimos inferiores a las 24 horas y un máximo de 48 días en una causticada con complicaciones sépticas y un distress respiratorio. Durante la primera parte del estudio, el promedio fue de 5 días, mientras que en los 3 últimos ha sido de 9,48 días, diferencia muy significativa - si se tiene en cuenta que el índice de gravedad para ambos períodos era prácticamente igual.

De los 49 enfermos que pudieron ser dados de alta de la Unidad, se siguió el curso hospitalario en 43; el promedio de estancia en el hospital tras haber salido de la UCI fue de 12,9 días.

La mortalidad global de la serie es del 30,77 % (20/65); fallecieron 11 de los 14 causticados (78 %), 3 de los 8 monóxidos de carbono (37,5 %), y uno para cada uno de estos tóxicos: estriquina, organoclorado, paraquat, metanol, etanol y etilenglicol. Agrupando los mecanismos de muerte encontraríamos un grupo de complicaciones postoperatorias (causticados),

otro de lesiones neurológicas irreversibles (monóxido de carbono, organoclorado, metanol y etilenglicol) y otro de complicaciones respiratorias (distress respiratorio en el intoxicado por paraquat y etanol, e insuficiencia respiratoria aguda en el intoxicado por estri^cnicina).