

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

4. Comentarios y conclusiones en relación a la Intoxicación Medicamentosa Aguda Grave (IMAG).
 - 4.1 Análisis de la epidemiología de la IMAG.
 - 4.2 Análisis de la gravedad de los pacientes.
 - 4.3 Análisis de la patología respiratoria.
 - 4.4 Análisis de la intervención terapéutica y de la yatrogenia sobre el aparato respiratorio.
 - 4.5 Análisis de la patología orgánica extra-respiratoria.
 - 4.6 Análisis del tratamiento específico.
 - 4.7 Análisis de la evolución.

4.1 Análisis de la epidemiología de la intoxicación medicamentosa.

4.1.1 Aspectos cuantitativos.

El primer dato llamativo (tabla IX) es el descenso progresivo en el número de intoxicaciones medicamentosas que han sido ingresadas en la Unidad. La explicación para ello parece, a priori, triple: a) un descenso en el número de intoxicados que han acudido a Urgencias durante este período de estudio, y por tanto un lógico descenso proporcional en el número de los que han precisado ingreso en Intensivos; b) un criterio más riguroso de selección para la admisión de estos pacientes, escogiendo los casos de mayor gravedad; c) un cambio en la dinámica del Servicio de Urgencias o de la Unidad de Intensivos, que pudiera afectar a estos pacientes con período de recuperación muy rápido.

a) Admisiones de intoxicados en Urgencias (tabla XXVIII): datos recogidos en el Servicio de Urgencias de nuestro Hospital demuestran que no sólo no ha disminuido el número de admisiones por esta patología en cifras absolutas, sino que incluso ha aumentado. Así por ejemplo, Millá et al.⁵⁰ en un estudio realizado durante el año 1975 recogen 918 intoxicaciones agudas admitidas en el Servicio de Urgencias (2,4 % de todas las Urgencias, y el 5,47 % de las urgencias médicas) de las cuales el 46 % (420) eran intoxicaciones medicamentosas. Entre 1979 y 1981 Camp¹¹⁰ ha recogido 214.730 Urgencias de las cuales el 1,9 % eran urgencias toxicológicas (lo que viene a representar 1.388 intoxicaciones agudas/año) que representan a su vez el 1,94 % de las Urgencias y el 3,87 %

TABLA XXVIII

EVOLUCION DE LAS ADMISIONES POR INTOXICACION AGUDA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL CLINICO DE BARCELONA.

	1.975	1.979-80-81 (Promedio/año)	1.985 (Estimación)
Total de Urgencias	38.250	71.577	124.236
Total de Urgencias médicas	16.789	35.826	33.716
Total de Intoxicaciones			
Agudas	918	1.388	2.020
Total de Intoxicaciones			
Medicamentosas	420	433	792
Total de intoxicados que fueron ingresados en UCI	-	55	48

de las urgencias médicas; el 31 % (433) fueron intoxicaciones medicamentosas. Recientemente (Nogué et al)⁶⁵ hemos realizado un estudio a lo largo de 3 meses del año 1985, a partir del cual pueden hacerse estas estimaciones aproximadas para dicho año: 2.020 urgencias toxicológicas, lo que representa el 1,63 % de las Urgencias y el 5,99 % de las urgencias médicas: el 39 % (792) serían intoxicaciones medicamentosas.

Queda pues bien demostrado, y en contra de la sensación que tiene la mayoría del personal que trabaja en el Servicio de Urgencias de nuestro Hospital, que la urgencia toxicológica ha aumentado en cifras absolutas a lo largo de estos años, aunque sí debe reconocerse que cuantitativamente ha disminuido en relación al ascenso geométrico de otros tipos de urgencia¹¹⁰.

Este aumento de la urgencia toxicológica ha sido puesto también de manifiesto al comparar los datos epidemiológicos ya sea en otros Hospitales de nuestra propia ciudad^{49,51,53,55}, de España^{57,58,60,113}, o del resto del mundo^{67,111}.

Es pues evidente que el progresivo descenso de los ingresos por intoxicación medicamentosa, no ha obedecido a una disminución en el número de intoxicados que acudieron a Urgencias.

b) Gravedad de los intoxicados que ingresaron en la Unidad: para estudiar si este factor ha sido el determinante, nos hemos basado en el análisis del índice SAPS que ha sido calcu-

lado para todos los enfermos que ingresaron en la Unidad. - La evolución de este índice a lo largo de estos 7 años ha sido la siguiente: 10'01, 9'98, 11'67, 11, 10'78, 12'41 y 12'53; si la comparamos con la evolución en el número de los ingresos (tabla IX) se observa una correlación significativa tan sólo en los 2 últimos años, en los que los enfermos que ingresaban tenían mayor gravedad.

Otro modo más parcial de observar la gravedad de estos enfermos es por el grado de coma o la alteración del cociente alveolo-arterial. Para el primer caso, la evolución del índice de coma a lo largo de estos años fue: 2'80, 2'71, 2'93, 3'21, 2'85, 2'83 y 2'72; no hay pues relación entre un mayor deterioro de conciencia y el hecho de decidirse por el ingreso en Intensivos. En relación al gradiente - su evolución fue: 0'88, 0'53, 1'05, 1'05, 1'72, 1'21 y 1'18, si se toma en consideración la escala propuesta por Knaus; - sin embargo, si consideramos la prevalencia de pacientes que tenían un gradiente muy elevado (clasificados como 3 o 4), - el cual tiene trascendencia clínica ya que significa un serio deterioro de la capacidad de difusión pulmonar, vemos que su evolución durante estos años fue de 21'2, 10, 26'2, 22, 40 y 31'8 % respectivamente.

De estos datos se deduce pues que por lo menos en los 2 últimos años del estudio ha habido un criterio de selección para el ingreso de estos enfermos basado en su mayor gravedad general (índice SAPS) y en particular en un mayor deterioro del funcionalismo respiratorio.

c) Cambios en la dinámica del Servicio de Urgencias y/o de la Unidad de Intensivos: el último tercio del período considerado en nuestro estudio (a partir del mes de Febrero de 1.982) ha coincidido con modificaciones estructurales y funcionales que han afectado a ambos Servicios, y derivadas fundamentalmente de la inauguración del nuevo Servicio de Urgencias y de la desaparición de una Unidad de Hospitalización - Convencional adjunta a la A.V.I. y que en la práctica, entre otras funciones, actuaba de Unidad de semi-intensivos.

Todo ello ha comportado:

1) La creación dentro del Servicio de Urgencias de un espacio físico (área de shock) para la reanimación del enfermo crítico. Un 7,1 % de los enfermos atendidos en este área son intoxicados agudos graves (46 el año 1983); un porcentaje de estos intoxicados fallecen (9 %), otros mejoran y son transferidos a un área de observación (59 %) mientras que sólo el 32 % son transferidos a nuestra Unidad. La práctica ha demostrado que la A.V.I. cumplía inicialmente (cuando no existía esta área de shock) parte de las funciones actualmente asignadas a esta área, y que sin duda una buena parte de ese 59 % que son actualmente transferidos a un área de observación habrían pasado 24-48 horas de estancia en la Unidad como sucedió durante los 4 primeros años del estudio.

2) La creación dentro del Servicio de Urgencias de otro espacio físico (área de reanimación post-anestésica), que en la práctica y por no ofrecer otra posibilidad de drenaje el área de shock, ha asumido también funciones de UCI; por supuesto que estas funciones han sido tomadas no sólo con el enfermo

intoxicado sino con otras muchas patologías, por lo que podría contribuir a explicar el descenso en cifras absolutas - pero no en valores relativos que ha tenido el intoxicado en nuestra Unidad.

3) Creación de un área de observación en una de las plantas del Servicio de Urgencias: la fase aguda de las intoxicaciones es relativamente corta, de forma que la mayoría de los - que son admitidos en Urgencias, verán desaparecer su sintomatología en un plazo de 12-24 horas. La nueva área de observación cumple pues esta función en algunos intoxicados, - que de no existir, dadas algunas de las peculiaridades implicadas en los intoxicados que representan un inconveniente para su ingreso en unidades de hospitalización convencional¹⁸, habrían motivado su ingreso en la Area de Vigilancia Intensiva.

4) Desaparición de un área de hospitalización adscrita a Urgencias y contigua físicamente a la Unidad de Intensivos: esta área constituía en la práctica un buen drenaje de los enfermos de la UCI, contribuyendo a agilizar las entradas y salidas de los enfermos; en la actualidad, proceder a las altas en la Unidad está siempre en función de la disponibilidad de camas de hospitalización convencional en las especialidades correspondientes, lo que en la práctica se traduce - por estancias prolongadas innecesariamente durante uno o más días, habiendo desaparecido además la posibilidad del traslado inmediato al área contigua, que venía actuando como una - zona de cuidados intermedios¹¹². El intoxicado agudo es un paciente que cuando requiere atención, la requiere de forma inmediata, de forma que al revés de lo que sucede con -

otras patologías, el enfermo que ahora precisa UCI, puede no precisarla 4, 8 o 12 horas más tarde; este período crítico era antes más fácil de poderlo ofrecer en la A.V.I.; ahora, en numerosas ocasiones, cuando ya se dispone de una cama libre en intensivos, el intoxicado (afortunadamente) está ya fuera de riesgo.

5) Cambio en el concepto de medicina intensiva: los criterios para el ingreso de los enfermos en la UCI se han ido ampliando en los últimos años, de modo que cada vez se admiten más enfermos en situación crítica, con enfermedades subyacentes más graves y con menores posibilidades de supervivencia, lo que comporta entre muchas otras cosas, una prolongación de su estancia y un menor número de admisiones.

Todas estas razones expuestas creemos que justifican el descenso en las admisiones en UCI por intoxicación - (cifras absolutas), y su particular descenso relativo respecto de otras patologías, dadas las peculiaridades que entornan a la patología derivada de una intoxicación aguda.

En nuestra Unidad a lo largo de estos 7 años, la prevalencia de intoxicados ha sido del 16,7 %, participando los medicamentos en el 83 % de los casos. La elevada prevalencia de intoxicados (que al principio del estudio llegó a superar el 20 %), debe explicarse de nuevo a través de algunas peculiaridades de nuestro Hospital y concretamente en el hecho de la existencia de otras 7 áreas de cuidados especiales: respiratorio, gastroenterología, pediatría, coronaria, nefrología, endocrinología y hematología, que aún no pu

diendo considerarse todas ellas como unidades de intensivos, sí han motivado una clara selección de los ingresos en función de una patología base; por otro lado, independientemente del órgano o sistema que estuviere más comprometido, el intoxicado que necesitaba UCI era ingresado en la A.V.I., si las disponibilidades de cama lo permitían. Estos porcentajes tan altos de ingresos por intoxicación aguda en una Unidad de intensivos polivalente, no han sido nunca hasta ahora reportados en la literatura, donde oscilan entre un 2 y un 6 %¹¹³⁻¹¹⁷. Hay que citar la existencia en determinados hospitales generales del extranjero, de Unidades de Intensivos¹¹⁸ o áreas de reanimación¹¹⁹ dedicadas exclusivamente al cuidado del intoxicado agudo grave.

En lo que sí se parece nuestra serie en relación a otras es en la participación del medicamento en los intoxicados agudos en UCI (tabla XXIX): 83 %, cuando en otras series oscila entre el 82 y el 90 %¹¹³⁻¹¹⁵.

Otro aspecto a considerar es el porcentaje de intoxicaciones que han venido a Urgencias, y de ellas las que han necesitado UCI. En nuestro hospital, tomando como referencia los años 1975, 1980 y 1985 vemos que la prevalencia de intoxicados en el total de Urgencias atendidas fue del 2,4, 1,9 y 1,6 %; de estos intoxicados que llegaron a Urgencias, fueron admitidos en Cuidados Intensivos el 4 y actualmente sólo el 2,4 % de los pacientes. En Barcelona, un estudio multicéntrico realizado en 1980¹¹⁴ mostró un 2,4 % de intoxicados entre el total de Urgencias de 6 Hospitales, de los cuales el 6,5 % fueron ingresados en UCI. En Madrid, otro estudio realizado entre 1977 y 1984 en un sólo Hospital¹¹³, -mostró una prevalencia de intoxicados en Urgencias del 0,73 % (con un aumento del 60 % en cifras absolutas al comparar 1984

TABLA XXIX

INTOXICACION AGUDA COMO CAUSA DE INGRESO EN UCI.

	Porcentaje de intoxicados	Porcentaje de intoxicación medicamentosa, sobre el total de intoxicados
ESTUDIO ACTUAL (1978-1984)	16,7 %	83
GITAB (1980) ¹¹⁴	5,75 %	82
CORTES (1977-1984) ¹¹³	6 %	85
STERN (1977-1981) ¹¹⁶	5 %	-
FRATTI (1974-1980) ¹¹⁵	1,86 %	90
THIBault (1977-1979) ¹¹⁷	5,9 %	-

con 1973), de los que un 13,9 % fueron admitidos en UCI. - Otro trabajo también de Madrid⁵⁸, pone de manifiesto que la IMA ha representado el 1 % de las urgencias médicas. En otros países el porcentaje de intoxicados que accede desde - Urgencias a Unidades de Intensivos es del 6,1 %¹²⁰.

4.1.2 Aspectos cualitativos.

Referidos ya con exclusividad a la intoxicación medicamentosa ingresada en la Unidad, ha habido aparte de los cambios cuantitativos que se han comentado en el anterior apartado, unos cambios cualitativos; dicho de otro modo, los medicamentos implicados en estas intoxicaciones no fueron los mismos en 1978 que en 1984.

La tabla XVI refleja los grupos farmacológicos implicados en estas 300 IMAG; el dato más destacable es el predominio absoluto de los psicofármacos, que con uno u otro representante estuvieron presentes en el 94 % de los pacientes; este hecho se encuentra íntimamente ligado a la intencionalidad suicida del 95 % de estas 300 IMAG. Las estadísticas en todo el mundo^{32,63,118} y también en nuestro medio^{53,54,115} confirman que, la inmensa mayoría de las IMA en adultos, se producen con psicofármacos. Se considera que el 0,3 % de los pacientes a los que se prescriben psicofármacos realizarán una tentativa de suicidio utilizando los mismos¹²¹, aceptándose que una mayor restricción en la libre dispensación o en la prescripción de estos fármacos comportará un descenso en la incidencia de estas intoxicaciones¹²².

Los intoxicados con antidepresivos y con fenotiacinas, eran los que tenían en la presente serie mayor prevalencia de tentativas previas de suicidio, lo que puede traducir un trastorno más grave de la personalidad.

De los grupos farmacológicos implicados en las 300 IMA, hemos seleccionado aquellos 4 con mayor incidencia e interés toxicológico: barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos y fenotiacinas, con el fin de estudiar su participación a lo largo del tiempo de este estudio. Las figuras 8 y 9 muestran su participación absoluta y relativa a lo largo de estos 7 años; lo más llamativo es el descenso en cifras absolutas en todos los grupos, pero cuando se examinan los porcentajes de cada grupo, lo que más destaca es el descenso de los barbitúricos (del 64 al 36 %) y el ascenso de las benzodiazepinas (del 42 al 64 %); este último hecho responde a un motivo principal: el cambio en la incidencia de estos 2 fármacos en la epidemiología toxicológica de Urgencias, lo cual a su vez está en relación directa con el cambio en el consumo de ambos fármacos entre la población y fundamentalmente en la sustitución de los barbitúricos por benzodiazepinas como terapia hipnótica. Así por ejemplo, 1975 en nuestro Hospital⁵⁴, de las IMA que acudían a Urgencias, el 44 % eran intoxicaciones barbitúricas y el 32 % benzodiazepinas, mientras que en 1985 estos porcentajes son respectivamente del 6 y del 54 %⁵⁶. Para los antidepresivos y las fenotiacinas, los porcentajes en Urgencias eran en 1975 del 2 %, mientras que en la actualidad son del 9 y 4 % respectivamente; su importancia relativa en A.V.I. ha pasado en estos 7 años del 28 al 22 % para los antidepresivos, y del 10 al 4 % para las

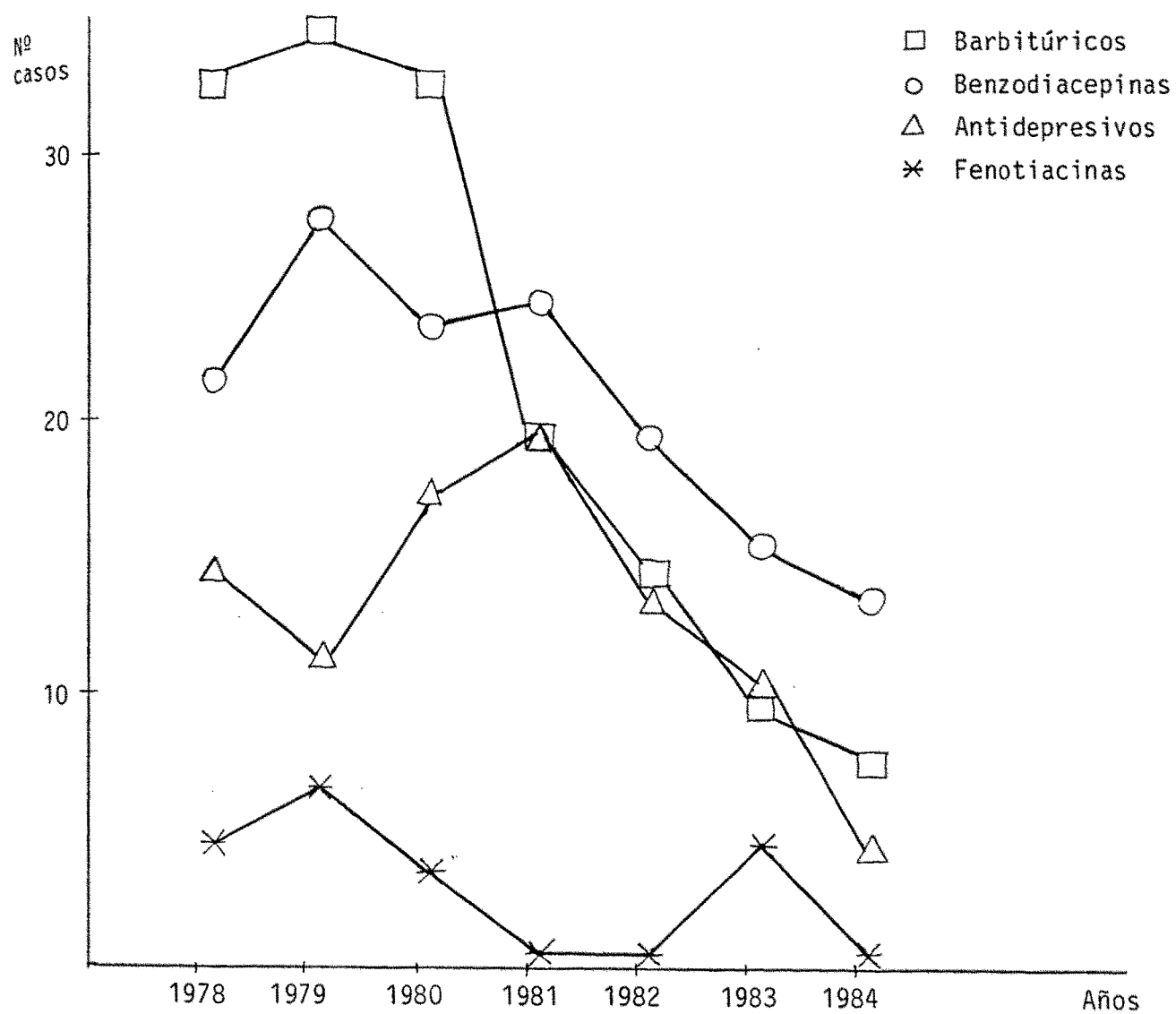


Figura 8

Participación en cifras absolutas de 4 grupos farmacológicos de 300 IMAG.

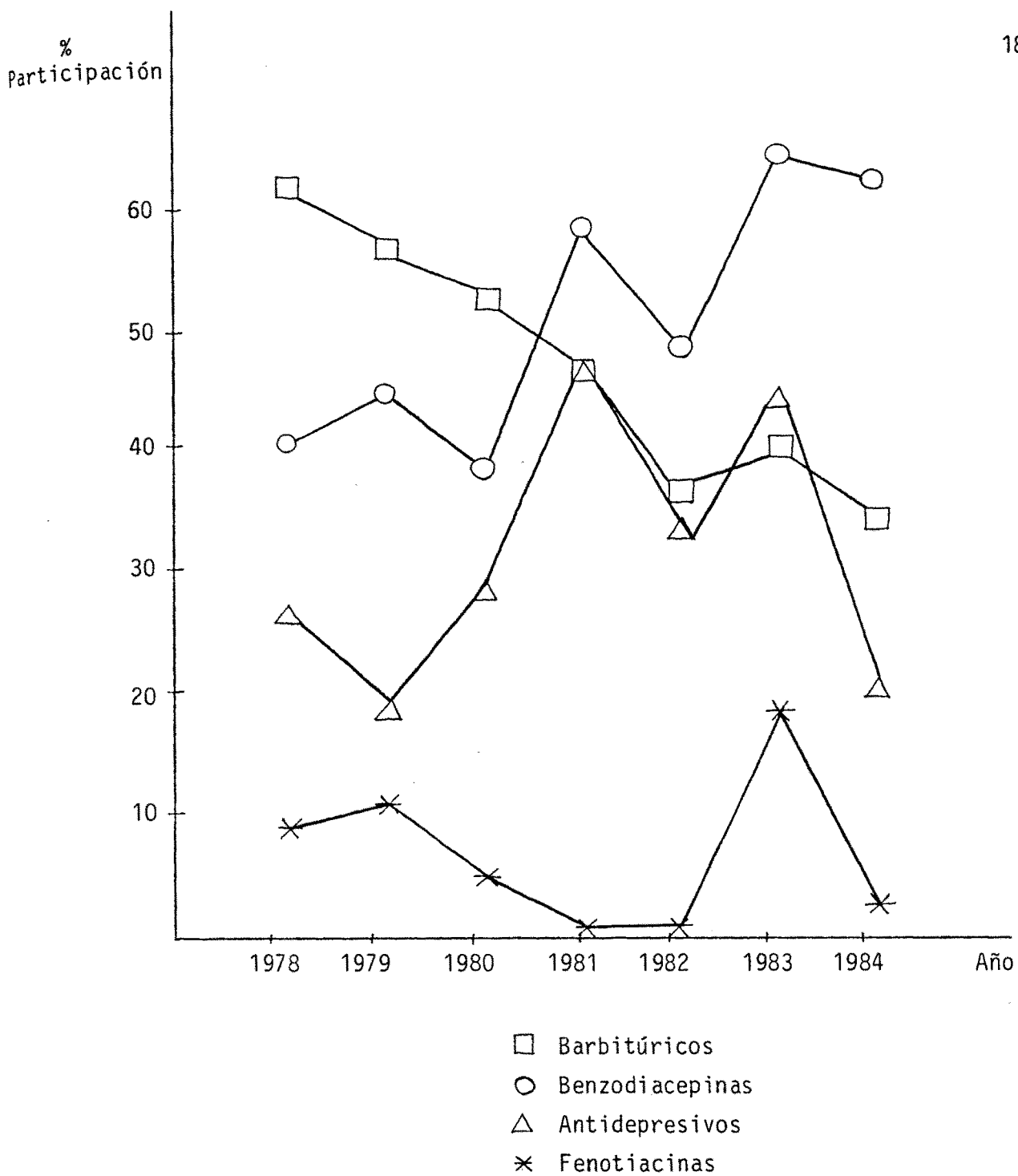


Figura 9

Participación en cifras relativas de 4 grupos farmacológicos de 300 IMAG.

fenotiacinas. Estos cambios a lo largo de los años carecen, sin embargo, de significación estadística.

Los otros grupos farmacológicos, no tienen importancia cuantitativa (representan cada uno de ellos menos del 8 % de la serie; algunos fármacos han desaparecido epidemiológicamente durante el tiempo de estudio de esta serie, como por ejemplo la aspirina, cuyos 8 casos se dieron en el período 78-81; en cambio otros han aparecido, como los 4 intoxicados por paracetamol que se han detectado sólo en el período 81-84. Hay fármacos que no han comportado efectos tóxicos (vitaminas, hormonas), mientras que otros han sido considerados de alto riesgo (digitálicos, isoniazida) obligando al uso de antídotos o de técnicas de depuración extrarrenal).

Han habido finalmente intoxicaciones que son reconocidas como infrecuentes, como es el caso de 14 intoxicados con antibióticos o quimioterápicos, 8 con insulina o antidiabéticos orales, y 5 con hipotensores, entre otros.

Otro hallazgo de interés en la serie estudiada, es la asociación de etanol a la intoxicación medicamentosa en un 26 % de los casos; este hecho es expresión del general consumo de alcohol en nuestro medio¹²³, aunque en ocasiones esta asociación fue intencional, buscando una potenciación del efecto del fármaco sobre el sistema nervioso central. No se han excluido en ningún momento del estudio a aquellos pacientes por el hecho de que se les asociara etanol a la intoxicación medicamentosa, ya que el etanol tiene también sus indicaciones como medicamento tanto de uso interno (tratamiento de la intoxicación por metanol o etilenglicol) como exter

no, y por otro lado no cabía esperar del mismo otros efectos que no fueran la potenciación de la depresión del SNC y de la gastritis medicamentosa.

4.1.3 Otros aspectos.

La distribución por edad y sexo está íntimamente ligada al hecho de tratarse en un 95 % de los casos de una intoxicación unida a una intencionalidad suicida. El único grupo de fármaco que muestra en nuestra serie una edad significativamente superior ($48,6 \pm 19,6$ años) frente a los otros grupos, y en particular frente a los antidepresivos ($33,9 \pm 12,6$ años) son las benzodiazepinas; esto podría reflejar una reticencia del médico al uso de los antidepresivos en personas mayores, o un mayor consumo de BZD en grupos de mayor edad.

Todas las estadísticas coinciden en afirmar para la IMA del adulto, el predominio del sexo femenino, entre la 2ª y la 4ª década de vida^{53,54,58,113,115}. Aunque en la serie estudiada la intoxicación por benzodiazepinas ha sido más frecuente en el hombre que en la mujer (60 vs 40 %), y lo contrario ha ocurrido con los antidepresivos, no se han encontrado diferencias significativas entre el sexo y los diversos grupos de fármacos.

Resulta también sorprendente observar que el 49 % de estos pacientes habían realizado previamente otras tentativas de suicidio, incluso graves (con ingresos en nuestra propia Unidad o en otras de Cuidados Intensivos); de todos -

modos este hecho ya es bien conocido: Gardner¹²⁴ encuentra una recidiva de autointoxicación entre los pacientes que acuden a Urgencias superior al 25 %; de entre los que ingresan en UCI, Marruecos et al.¹¹⁴ ya encontraron un 38 % de tentativas previas de suicidio, mientras que Stern et al.¹¹⁶ hicieron un seguimiento de los enfermos que habían ingresado en UCI por IMAG, encontrando que un 6 % habían fallecido al cabo de un año por nueva IMA, mientras que un 47 % habían precisado nuevo ingreso hospitalario, ya fuera por una IMA o por descompensación de una enfermedad psiquiátrica.

El intervalo asistencial nos parece un parámetro de sumo interés que en nuestra hipótesis de trabajo hemos relacionado con la patología respiratoria como luego se comentará; a menudo ha sido difícil de precisar el tiempo transcurrido entre la ingesta y la llegada al Servicio de Urgencias, por desconocerse aquélla ya que los pacientes no pueden (o no quieren) concretar las circunstancias en las que se produjo la IMA. Afortunadamente la mayoría son remitidos con relativa rapidez (51 % en ≤ 3 horas, 75 % en ≤ 6 horas); Marruecos et al.¹¹⁴, en un estudio multicéntrico de intoxicaciones graves en UCI, habían mostrado un porcentaje similar (67 % en ≤ 6 horas).

En nuestra serie hay pacientes (5 %) que tardan 22, 24 e incluso más horas en llegar al Hospital, lo cual comportará una mayor morbilidad. Sólo los pacientes que habían asociado barbitúricos y benzodiacepinas, mostraron un intervalo significativamente superior ($16,7 \pm 6,2$ horas) frente a los otros grupos (por ejemplo antidepresivos: $3,5 \pm 3,3$ horas), sin que a este hecho le haya encontrado justificación razonable.

En cuanto a la afectación orgánica que justificara el ingreso en intensivos, conociendo que el 94 % de los pacientes habían tomado psicofármacos, se comprende que el sistema nervioso fuera el más frecuentemente implicado (92 %) - en forma de depresión más o menos profunda del SNC¹³⁵. El segundo fue el cardiocirculatorio (38 %), estrechamente relacionado con la presencia de antidepresivos en el 32 % de los pacientes. Y el tercero el aparato respiratorio, ya que aún excluyendo las depresiones respiratorias de origen central, un 10 % de los casos presentaban una patología respiratoria (en general una neumonía por aspiración) con compromiso funcional importante que justificaba el ingreso en la UCI.

La aportación terapéutica que la UCI podía hacer - ante estas 3 eventualidades era a grandes rasgos: en el primer caso (alteración neurológica y en particular depresión respiratoria) garantizar una correcta ventilación, con V.M.- si fuera preciso; en el segundo (cardiotoxicidad) proporcionar una monitorización electrocardiográfica continua, y hemodinámica en caso necesario; y en el tercero (patología respiratoria) ofrecer oxigenoterapia a través del medio que se considerara más adecuado, fisioterapia, etc. Obviamente, cualquier Unidad de Cuidados Intensivos puede ofrecer muchas más opciones de control y tratamiento, que no es preciso especificar en estos momentos.

4.2 Análisis de la gravedad de los pacientes.

En los últimos 30 años, de entre los muchos cambios experimentados por la medicina, en particular la medicina hospitalaria, uno de los más espectaculares ha sido el cambio en la prioridad del diagnóstico por la terapéutica, hasta el punto de que en casi todos los hospitales se han creado áreas - (las UCIs) donde este tratamiento alcanza altas cotas de sofisticación; por un lado, estas áreas tienen un elevado coste económico, lo que obliga a justificar el ingreso de los pacientes en las mismas en base (entre otros motivos) al beneficio que se les puede proporcionar, o dicho de otro modo, no tiene sentido ingresar enfermos cuya evolución vaya a ser hacia la muerte; por otro lado, encontrar unos parámetros cuantificables en los enfermos que resultarán fáciles de obtener, podría permitir realizar comparaciones en grupos de pacientes con patología similar y valorar por ejemplo el beneficio de nuevas terapéuticas¹²⁵.

Estas ideas condujeron en 1981 a Knaus y colaboradores⁹⁶ a describir un sistema clasificatorio de las alteraciones fisiológicas agudas (APS) y del estado previo de salud - (CHE) que se conoce universalmente como clasificación APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation); por un lado este sistema evalúa 34 parámetros clínicos o biológicos durante las 32 horas que siguen al ingreso en la Unidad, puntuándose cada uno de ellos con un valor máximo de 4 y mínimo de 0 en función de lo alejado que esté de los límites de la normalidad, de modo que un paciente podía tener como mínimo una puntuación total de 0 (34 x 0) que corresponde al estado

fisiológico normal, hasta una puntuación máxima de 136 - (34 x 4) que correspondería al máximo deterioro clínico y - biológico; por otro lado, se valora el estado funcional previo, la productividad y la necesidad de atención médica en - los últimos 6 meses, puntuándose con un valor máximo de D y mínimo de A de acuerdo con unos criterios de inclusión pre- establecidos. En definitiva, la puntuación APACHE de un paciente podía ir desde 0 A hasta el 136 D.

La importancia de este sistema, ya demostrada por Knaus, es que su puntuación constituye un índice pronóstico tanto en lo que se refiere a la necesidad de intervención te rapéutica como a la mortalidad, y además es un sistema com- prensible, uniforme y eficaz como se ha demostrado en múlti- ples experiencias^{126,127} incluso en nuestro propio país^{128,129}.

Posteriormente Le Gall (1984)⁹⁸ y el propio Knaus (1985)⁹⁷ han propuesto un sistema de clasificación más sim- plificado (SAPS, APACHE II) en el que se utilizan sólo 14 pa- rámetros clínicos o biológicos para evaluar el estado fisio- lógico actual (SAPS) o todo el sistema de evaluación de la - gravedad de la enfermedad (APACHE II), habiéndose comprobado en ambos una buena correlación probabilística en la previsión de la muerte (independientemente del diagnóstico del enfermo): por ejemplo, un paciente con un SAPS de 17 tiene una probabi- lidad de muerte del 40 %.

En el presente estudio, se ha utilizado también un sistema de clasificación de 14 variables (tabla VIII), basado en los 2 sistemas anteriormente citados (SAPS y APACHE II),

con ligeras modificaciones que permitieran una mejor adaptación a nuestra sistemática de trabajo; por ejemplo, para evaluar el coma no se ha utilizado la escala Glasgow⁹⁹ sino la clasificación propuesta por Mattew y Lawson¹⁰⁰. Se ha es cogido la peor puntuación de cada parámetro en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria.

Con unos valores teóricos extremos entre 0 y 56, - los 300 enfermos (figura 3) se encontraban entre 2 y 29, y - el 74 % entre 5 y 14, siendo la puntuación media global de - 11,2 puntos; en el estudio de Le Gall⁹⁸ la puntuación promedio fue de 12 puntos, estando entre 5 y 14 puntos el 60 % de los 679 pacientes estudiados; en el estudio de Knaus⁹⁷ la - puntuación promedio fue de 13,9 puntos, estando entre 5 y 14 puntos el 52 % de los 5.815 pacientes estudiados.

Se ha investigado si existían en nuestra serie diferencias significativas de puntuación global entre los diversos grupos de fármacos, no existiéndolas en ningún caso. Sin embargo, para algunos parámetros sí que se han encontrado diferencias: la edad y los valores de glicemia.

En el estudio de Le Gall, el índice de mortabilidad oscilaba del 10 % (SAPS de 5-6), al 30 % (SAPS de 13-14) y a más del 80 % cuando la valoración superaba los 20 puntos. En el estudio de Knaus, la mortalidad del 10 % se asociaba a un APACHE II entre 10 y 14, del 30 % entre 20 y 24, y del - 80 % para más de 35 puntos. En nuestro estudio, los pacientes tuvieron una mortalidad del 0 % entre 2 y 8 puntos - (102 pacientes), del 0 % entre 9 y 12 puntos (98 pacientes)

y del 7 % entre 13 y 29 puntos (100 pacientes); o dicho de otro modo, no hubo mortalidad entre los pacientes con puntuación SAPS igual o inferior a 13 puntos (75 % de la serie), mientras que entre los que tuvieron 14 o más puntos, la mortalidad fue del 9,5 %. Se ha excluido de todas estas consideraciones a la paciente que murió por defenestración.

De hecho, tanto el APACHE, como el SAPS, como el APACHE II han sido utilizados como índices pronósticos en largas series (algunas con más de 5.000 pacientes ingresados en UCI) con múltiples diagnósticos; en la sobredosis de medicamentos valorada conjuntamente con los trastornos metabólicos, ya había sido comprobada la utilidad pronóstica del índice APACHE II⁹⁷, pero no tenemos constancia de que se haya valorado hasta el momento exclusivamente el diagnóstico de intoxicación medicamentosa.

De los 14 parámetros que forman el índice SAPS, se ha intentado valorar individualmente el índice pronóstico de 3 de ellos: la edad, el coma y el gradiente alveolo-arterial. En relación a la edad, los menores de 40 años (189 pacientes) tuvieron una mortalidad del 2,11 % mientras que entre los de 40 o más años fue del 2,70 %, es decir, no es un factor pronóstico significativo. En relación al grado de coma, los pacientes clasificados como 0, 1 y 2 (46 pacientes) tuvieron una mortalidad del 2,17 % mientras que los 3 y 4 la tuvieron del 2,36 %, mayor pero tampoco significativa. Finalmente, en relación al gradiente, los que lo conservaron normal (clasificados con puntuación 0: 183 pacientes) tuvieron una mortalidad del 1,09 %, mientras que los otros la tuvieron del 4,27 %, diferencia que sí es significativa.

4.3 Análisis de la patología respiratoria.

Los efectos de los tóxicos sobre el aparato respiratorio pueden ser divididos en varias categorías⁶⁹:

A) Aquellos provocados por ejemplo por el alcohol y los hipnosedantes, que producen coma y depresión respiratoria, y - que como consecuencia alteran los mecanismos de defensa pulmonar como la tos, el reflejo nauseoso, la actividad de las células ciliadas de la mucosa bronquial, y la función de los macrófagos alveolares, favoreciendo la presentación de atelectasias, sobreinfecciones bacterianas y la broncoaspiración de secreciones orales o del contenido gástrico; además, la - depresión respiratoria conduce a la hipoventilación alveolar con acidosis, hipercapnia e hipoxemia, y en casos extremos - al paro respiratorio y a la muerte.

B) Por otro lado, para algunos fármacos han sido descritos - efectos sobre el pulmón, agudos como el edema pulmonar e incluso el distress respiratorio (en caso de sobredosis de aspirina, barbitúricos, morfina, propoxifeno)¹³¹, o crónicos - como la fibrosis pulmonar por nitrofurantoina o amiodarona¹³².

C) Existen también unos efectos de tipo irritativo sobre el aparato respiratorio tras la inhalación de diversos productos (gases) pero que no implica a los fármacos, en los que - se produce una irritación de las vías respiratorias altas y del parénquima pulmonar, y que pueden conducir desde una crisis broncoespástica hasta un edema pulmonar¹³³.

D) Finalmente hay que considerar todos aquellos efectos sobre el pulmón derivados de una inadecuada atención médica -

(iatrogenia) como el edema pulmonar por sobrehidratación, ya sea en un intento de forzar la diuresis o como consecuencia de fallos en otros órganos o sistemas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc...) ¹³⁴.

Todos estos efectos nocivos sobre el pulmón, se traducen en la práctica en tres tipos de alteraciones fácilmente objetivables, y que vamos a analizar por separado.

4.3.1 Depresión respiratoria de origen central.

Estuvo presente en un 27,5 % de los casos; este hecho está íntimamente ligado a que los medicamentos más utilizados fueran psicofármacos y en los que ya es conocida su capacidad de depresión profunda del SNC en los casos de sobredosis. En otras series ⁹², la prevalencia de DRC en 195 - sobredosis de sedantes fue del 42 %, y se asoció a una mayor mortalidad.

Se ha investigado si alguno de los principales fármacos utilizados estuvo asociado significativamente a una mayor incidencia de depresión respiratoria: ello ocurrió con los barbitúricos o las benzodiacepinas, cuando se comparaban con los antidepresivos o las fenotiacinas; esto es importante, porque va en contra del criterio generalmente admitido - de considerar a las benzodiacepinas como intoxicaciones leves, cuando aquí se demuestra que son capaces de generar DRC ¹³⁰.

También se ha comprobado que el etanol estaba presente en sólo el 23,6 % de los pacientes con DRC, de lo que

se deduce que la conocida capacidad que tiene el alcohol para deprimir el SNC y potenciar el efecto depresor de los fármacos, no parece haber condicionado en esta serie un aumento en la incidencia de las DRC.

4.3.2 Trastornos gasométricos.

La determinación de los gases en sangre arterial o venosa, se ha convertido en una práctica rutinaria en los hospitales y en particular en las UCIs; es lógico que así sea, puesto que con suma rapidez (5-15') permite conocer varios parámetros cuantitativos que afectan al funcionalismo respiratorio, entre ellos la pO_2 y la pCO_2 .

La utilización de varias fracciones inspiratorias de oxígeno (que van del 0.21 al 1) ha obligado a la búsqueda de unas fórmulas que permitiera comparar la eficacia de la ventilación y de la difusión, independientemente de la FiO_2 ; de entre las varias propuestas, las que más se utilizan en la práctica son el gradiente alveolo-arterial $[D(A-a) O_2]$ y el cociente arteriolo-alveolar $\left[\frac{pO_{2a}}{pO_{2A}} \right]$; el primero se

ha popularizado más y tiene unos límites de normalidad bastante restringidos que dependen de la edad del paciente (y que han sido tenidos en cuenta al valorar los resultados de este trabajo)¹³⁷, mientras que el segundo tiene un límite de normalidad más amplio ($\geq 0,75$) y es de mucho más sencillo cálculo al no verse influido ni por la FiO_2 ni por la edad¹⁰⁴.

La incidencia de trastornos gasométricos ha sido - muy alta, 72,5 % si se considera el gradiente y 63,1 % si se valora el cociente; considerar cualquiera de estos 2 parámetros tiene la ventaja si se compara con la simple utilización de la pO_2 , de que excluye la posibilidad de que un descenso de la pO_2 puede ser debido a una hipoventilación alveolar; - hallar un gradiente o un cociente elevado significa necesariamente un trastorno funcional o anatómico del intercambio gaseoso a nivel de la membrana alvolo-capilar; por tanto, - en nuestra serie, encontrar más de un 60 % de alteraciones - representa, que por uno u otro mecanismo, la función respiratoria se comprometió con bastante frecuencia. También - hay que decir, que dentro de los trastornos de gradiente, la mayoría no fueron graves, ya que por ejemplo sólo un 27 % - tenían una escala de gradiente patológico de la calificada - como 3 ó 4 (tabla VIII y figura 5).

Los antidepresivos son los fármacos que se asociaron a trastornos menos graves del gradiente, aunque este hecho debe relacionarse también con el menor grado de coma, la edad más joven, el menor intervalo asistencial, etc.

El riesgo de broncoaspiración se asoció de forma - muy significativa ($p < 0,0025$) a la presencia de un gradiente patológico.

Considerados los 2 parámetros gasométricos en el - mismo sentido, el 41 % de los pacientes presentaron en algún momento de su evolución una radiografía y unos gases alterados, mientras que en otro 24 % se mantuvieron siempre normales.

De los pacientes con gradiente y cociente patológico, un 34,5 % mantuvo una radiografía normal. Esto permite hacer un comentario sobre las enfermedades respiratorias con radiografía de tórax normal¹⁰⁶; existen pruebas considerables, tanto de tipo experimental como clínico, que apoyan la existencia de trastornos pulmonares y pleurales significativos con radiografías normales de tórax; incluso con radiografías técnicamente perfectas e interpretadas por observadores experimentados, las lesiones pueden ser tan diminutas - que resulten imperceptibles, o pueden quedar escondidas detrás de sombras óseas o vasculares o yuxtapuestas a ellas.

Ya se ha relatado con anterioridad que en los enfermos con hipoventilación alveolar de origen central, la pO_2 puede estar baja, pero el gradiente y el cociente se mantendrán normales; así mismo la radiografía de tórax debe ser normal, aunque son enfermos propensos a las atelectasias y a las neumonías; los narcóticos y los analgésicos son los medicamentos que con mayor frecuencia originan hipoventilación e insuficiencia respiratoria en los enfermos con neumo-patías crónicas de base, mientras que en las personas con pulmones normales que hipoventilan como consecuencia de una sobredosis farmacológica, los medicamentos más implicados son (por lo menos en la literatura anglosajona¹⁰⁶) los barbitúricos, la glutetimida, el meprobamato y las fenotiacinas.

Por último hay que considerar toda una serie de trastornos funcionales (shunt pulmonar derecha-izquierda, trastornos de la relación ventilación-perfusión) que no teniendo base anatómica implican sin embargo trastornos gasométricos incluso muy graves, con hipoxemias refractarias, y -

que en determinadas fases de su evolución van a cursar con - radiografías de tórax normales^{136,138}.

Hubo también pacientes (1,8 %) en los que la radiografía fue patológica, y en cambio el gradiente y el cociente se mantuvieron siempre normales, pero esta eventualidad - fue realmente poco frecuente, expresando sin embargo la capacidad pulmonar para mantener un funcionalismo normal a pesar de los trastornos anatómicos.

Sólo 3 pacientes reunieron criterios gasométricos, clínicos y radiológicos que permitieran definirlos como portadores de un distress respiratorio del adulto; en dos de ellos el distress se asoció a una sobreinfección bacteriana del pulmón, y en el otro a una broncoaspiración. De los 3 sólo sobrevivió uno.

4.3.3 Alteraciones radiológicas.

De los 273 pacientes en los que se dispuso al menos de una radiografía de tórax, el 43 % presentaron por lo menos una patológica, cifra que de nuevo se ha de considerar como muy elevada si se tiene en cuenta que a la intoxicación medicamentosa no se le acostumbra a atribuir un protagonismo respiratorio intrínseco. En otra serie análoga a la presente⁹², el 60 % de los enfermos tuvieron imágenes anormales.

Es de sumo interés el análisis cualitativo de estas alteraciones:

4.3.3.1 Neumotórax: Cuatro pacientes presentaron un neumotórax, siempre yatrógeno, asociado a la ventilación mecánica y/o a la colocación de un catéter de subclavia.

Cuatro neumotórax, en una serie de 300 enfermos de UCI, de los cuales 183 precisaron intubación y 87 ventilación mecánica, es una incidencia que podríamos denominar "normal" e incluso baja; por ejemplo, en la serie de Jay⁹², entre las 195 sobredosis de sedantes que requirieron el ingreso en la UCI hubo 3 neumotórax; en la serie de Klamburg¹³⁹, entre - 698 episodios de ventilación mecánica hubieron 27 neumotórax.

La colocación de un catéter de presión venosa central o de un catéter de Swan Ganz por punción transcutánea de la vena subclavia, es una técnica habitual en nuestra Unidad que une, a su habitual rapidez de colocación y comodidad posterior para el paciente, un riesgo bien conocido de neumotórax^{140,141}.

Un paciente que tuvo un caída accidental en su domicilio, en la fase incipiente, estuporosa, de su intoxicación medicamentosa, ingresó en el Hospital con fracturas costales y enfisema subcutáneo, que evolucionarían posteriormente sin complicaciones.

Los otros 113 pacientes con radiografías anormales, presentaban diversos tipos de infiltrados pulmonares, que - fueron interpretados por los lectores del siguiente modo:

4.3.3.2 Broncoaspiración: Imágenes de condensación compatibles con una broncoaspiración de material orofaríngeo o de

contenido gástrico fueron observados en 65 pacientes (24 %), casi siempre en forma de un patrón de predominio alveolar - (41/65) o mixto (20/65); en el 51 % de estos casos de broncoaspiración, las imágenes afectaban al hemitórax derecho, - en un 12 % al izquierdo y en un 37 % eran bilaterales.

Las intoxicaciones por antidepresivos fueron las - que tuvieron más incidencia de este tipo de imágenes; existe la sospecha de que este hecho se relacione con una mayor manipulación gástrica (lavado, carbón, etc...).

La introducción de sólidos o líquidos en el árbol broncopulmonar es potencialmente mortal. Substancias extrañas pueden entrar en la tráquea procedentes de la boca, - nariz, hipofaringe o del estómago; obstruyendo la vía aérea, el material aspirado puede causar la muerte por asfixia; partículas sólidas y líquidos irritantes pueden inducir neumonías químicas; los líquidos pueden también inducir toxicidad sistémica tras su broncoaspiración debido a la rica vascularización pulmonar. Los efectos de la aspiración van a depender, en definitiva, de la cantidad y de la calidad del aspirado¹⁴².

Algunos investigadores sostienen que la aspiración de ciertas sustancias hacia los pulmones es frecuente y generalmente bien tolerada: colorantes instilados en el estómago preoperatoriamente fueron hallados en la vía aérea durante la intervención quirúrgica en un 7-16 % de los pacientes, a pesar de lo cual las complicaciones pulmonares se observaron raramente^{143,144}. La aspiración de otro colorante depositado en la lengua, fue detectada en el 69 % de una serie de pacientes traqueotomizados, sin observar enfermedad pulmonar¹⁴⁵. Material de contraste depositado en la boca de pacientes dormidos fue hallado a la mañana siguiente en

la radiografía de tórax, sin manifestaciones clínicas¹⁴⁶.

Por otro lado, la aspiración de contenido gástrico o hidrocarburos tiene efectos nocivos incluso mortales sobre el pulmón. El efecto de la broncoaspiración de ácidos ha sido bien descrita a nivel experimental y fue documentado por Mendelson en 1946 en accidentes anestésicos en obstetricia⁸⁹; la aspiración de hidrocarburos (gasolina, queroseno, etc...) produce una neumonitis aguda química¹⁴⁷. La aspiración de aceites (minerales, etc...) produce una neumonía lipoidea caracterizada por los cambios granulomatosos¹⁴⁸.

Las complicaciones pulmonares que causan los productos químicos broncoaspirados tendrían, en función del tipo de agente implicado, los siguientes posibles mecanismos de producción: a) asfixia debida a que los líquidos volátiles desplazan el aire del tracto respiratorio; b) daño local y necrosis causadas por los agentes corrosivos; c) irritación local que provoca una reacción inflamatoria aguda, con edema, y con el consiguiente trastorno de la difusión del oxígeno y susceptibilidad para la invasión bacteriana¹⁴².

Los factores que influyen en el riesgo y en las consecuencias de una broncoaspiración podríamos dividirlos en 2 grupos: a) los que afectan al estado del paciente, y b) los que dependen de las características fisicoquímicas del producto. Así por ejemplo Huxley et al.¹⁴⁹ encontraron que el 45 % de las personas normales aspiran secreciones faríngeas durante el sueño y el 70 % de una serie de pacientes con depresión del estado de conciencia se broncoaspiraron; estos mismos autores consideran que la neumonía bacte-

riana sucederá a la broncoaspiración cuando el contenido bacteriano de la aspiración no es adecuadamente depurado, lo cual ocurre cuando los mecanismos de defensa están alterados o sobrepasados por la gran cantidad de aspirado. Por otro lado, la reacción a una aspiración está en función de la cantidad de aspirado; la viscosidad y la tensión superficial son importantes propiedades físicas que influyen en que los líquidos (por lo menos los hidrocarburos) que pueda haber en la cavidad oral pasen a la traquea (a menos viscosidad y tensión superficial, más facilidad de aspiración); y el otro parámetro que afecta a la toxicidad pulmonar es su composición química¹⁴². Como puede suponerse, la fuerza de gravedad es el factor principal que determina la distribución anatómica de los cambios pulmonares, por lo que los segmentos posteriores de los lóbulos superior e inferior son los más comunmente afectados¹⁰⁶.

La aspiración accidental de líquidos desde la boca ocurre en cuestión de segundos; el volumen aspirado es pequeño en el individuo consciente, ya que de forma inmediata cesa la respiración e inicia una tos paroxística. En el paciente con sobredosis farmacológica, la alteración del estado de conciencia y de los mecanismos de defensa pulmonar coloca al enfermo en una situación idónea para que: a) las partículas sólidas causen una obstrucción bronquial que conduzca a la atelectasia y a la infección. b) Las bacterias aspiradas, aerobias o anaerobias, causen neumonías bacterianas, abscesos y empiemas; la etiología de estas infecciones depende de la flora orofaríngea del paciente: neumococos y estafilococos como más frecuentes en ambiente extrahospitala

rio, y gram negativos en ambientes hospitalarios. c) El contenido gástrico produzca una neumonía química, insuficiencia respiratoria e incluso un distress respiratorio^{69, 106, 142}.

Esta última forma de neumonía por aspiración (que en la práctica es a la que nos estamos refiriendo cuando se habla de broncoaspiración y de neumonía por aspiración) y que es muy frecuente en el intoxicado, debiera llamarse con más propiedad edema pulmonar agudo por inhalación; puede ocurrir de forma espontánea, durante la resucitación cardiopulmonar, al inducir el vómito, al intentar pasar una sonda nasogástrica o durante la intubación traqueal. La aspiración de agua o soluciones salinas también causan insuficiencia respiratoria, pero no tiene la gravedad ni la evolución del síndrome de Mendelson. La radiografía de tórax pone de manifiesto una afectación general de ambos pulmones que adopta la forma de una condensación típica del espacio aéreo similar al edema pulmonar cardiogénico; el tamaño normal del corazón y la ausencia de signos de hipertensión venosa pulmonar sirven para diferenciar este edema del de origen cardíaco. Las alteraciones predominantes pueden ser unilaterales cuando el paciente está en decúbito lateral o localizadas en las zonas superiores si su posición era la del decúbito supino. La resolución del cuadro se hará en el plazo de unos 7 días¹⁰⁶. Es importante recordar que la presencia de un tubo endotraqueal no es una garantía del 100% de evitación de broncoaspiración (hecho que también hemos comprobado en nuestra serie), aunque por lo menos sí evita que ésta pueda ser masiva^{69, 106}.

En contraste con este acontecimiento agudo y muchas

veces dramático que se ha mencionado, existe otro tipo de aspiración, más crónico e insidioso, que se presenta en varios procesos como el divertículo de Zenker, la estenosis esofágica, la fístula traqueoesofágica, la acalasia y los trastornos neuromusculares de la deglución, y que dan origen a neumonías, bronconeumonías, atelectasias y abscesos de pulmón⁶⁹.

Para la neumonía bacteriana post-aspiración de origen extrahospitalario, el tratamiento de elección es la penicilina, y en ambiente hospitalario una cefalosporina y un aminoglicósido. En caso de broncoaspiración de contenido gástrico, la intubación endotraqueal o la broncoscopia pueden ser muy útiles para remover secreciones y el material aspirado; no se ha demostrado el beneficio de los corticoides ni el de los antibióticos profilácticos; cuando se presente la sobreinfección hospitalaria de la neumonía química, será el momento de practicar cultivos e iniciar los antibióticos. La clave del tratamiento en caso de presentarse el síndrome de Mendelson es la ventilación mecánica con presión positiva espiratoria final, junto a toda la batería de medidas habituales en caso de distress respiratorio⁶⁹.

En relación a los enfermos de nuestra serie con imágenes de broncoaspiración, han de comentarse varios hechos: en primer lugar la elevadísima incidencia de este fenómeno: 24 % de la serie total, más del doble a la observada en series análogas a la presente¹⁵⁰; probablemente, la mayoría de estos enfermos cuando llegaron al Hospital ha habido aspirado, pero otros lo harían durante su estancia hospitalaria y algunos en relación a maniobras terapéuticas (broncoaspira

ción comprobada del líquido del lavado gástrico, o del carbón activado usado como adsorbente). Por otro lado, la localización de estos infiltrados fue la esperada (figura 6): predominio en el lado derecho y en segmentos inferiores.

Se ha confrontado el riesgo clínico de broncoaspiración y la presencia de anomalías radiográficas atribuibles a la misma (tabla XIX); la relación fue estadísticamente muy significativa ($p < 0,025$), de modo que un mayor riesgo, comportaba una mayor incidencia de imágenes patológicas.

Se pensó también que algún grupo de fármacos podría asociarse a un mayor riesgo de broncoaspiración, pero este hecho no ha sido confirmado, aunque la incidencia de aspiraciones entre los intoxicados por antidepresivos, fue mayor.

En base a estos resultados se proponen reforzar una serie de medidas que intenten disminuir esta prevalencia de broncoaspiraciones: Hay un primer tipo de broncoaspiración, que corresponde al clásico síndrome de Mendelson, que puede ser cataclísmico como consecuencia de la entrada de líquido gástrico en las vías aéreas; en nuestra serie sólo han habido 2 casos, y ambos llegaron ya al hospital con el síndrome, uno por vómitos espontáneos y el otro por las maniobras de provocación del vómito que se realizaron en el domicilio. Por tanto, debe recordarse la importancia de no intentar el vaciado gástrico en el paciente comatoso que no tiene la vía aérea protegida (intubación), y que mientras no exista esta protección, el enfermo debe ser colocado en una postura de seguridad, en Trendelenburg y decúbito lateral izquierdo^{191,192}.

En el intoxicado ya admitido en Urgencias o en la UCI, puede haber un segundo tipo de broncoaspiración, producido por ejemplo por el líquido del lavado gástrico, o por las soluciones de adsorbente (carbón) o purgante (sulfato sódico) que están siendo vehiculizadas por sondas oro o nasogástricas; en estos casos, las consecuencias de la broncoaspiración son menores, pero no por ello hay que dejar de intentar que se produzcan. Por ello, lo primero es limitar adecuadamente las indicaciones de estas técnicas en función del tipo de tóxico y del intervalo asistencial¹⁹⁷; si se decide usarlas, colocar al paciente en la postura de seguridad ya indicada y en caso de coma colocar un tubo endotraqueal, con un buen neumotaponamiento.

El tercer tipo de broncoaspiración, correspondería a la aspiración de un reflujo gastroesofágico, o de secreciones orofaríngeas. En este sentido es muy importante hasta que el enfermo no recupere la conciencia, dejar -definitivamente- al paciente en anti-Trendelenburg, y sacar la sonda nasogástrica que esta volviendo incompetente el esfínter esofágico superior e inferior, y facilita por tanto el reflujo¹⁹⁸. La aspiración frecuente de las secreciones orofaríngeas, será también de aguda. Si el intoxicado necesita medicación vehiculizable a través de la vía digestiva (administración periódica de carbón activado, N-acetil-cisteína, protectores de la mucosa gástrica, etc...), se colocará de nuevo -la sonda gástrica, se administrarán los fármacos y se volverá a retirar.

La inmensa mayoría de estos infiltrados por broncoaspiración, se han resuelto con rapidez, y muy pocos de ellos

han derivado hacia la neumonía bacteriana; bien es cierto, que la mayoría de estos pacientes fueron tratados sistemáticamente con antibióticos (generalmente asociando penicilina a un aminoglicósido) y muchas veces también con corticoides. Sin embargo, la mayoría de autores en la actualidad^{69,150,152} no recomiendan el uso profiláctico de antibióticos ni corticoides; sólo cuando el curso clínico, el deterioro radiológico o la evidencia bacteriológica, permita concluir que el enfermo se ha sobreinfectado, estará indicado el uso de antibióticos.

4.3.3.3 Atelectasia: La segunda interpretación más frecuente que se hizo de las imágenes radiológicas de condensación, fue la de atelectasia (50/273: 18,3 %). La atelectasia en su forma pura, representa la absorción del aire - que no es reemplazado, lo que conduce a una pérdida de volumen; la forma más común es la llamada atelectasia por absorción, que ocurre cuando la comunicación entre los alveolos y la tráquea está obstruida; sus signos radiológicos son: aumento local de densidad, desplazamiento de las fisuras interlobulares, elevación diafragmática, aproximación de las costillas, hiperinsuflación del resto del pulmón, desplazamiento mediastínico y en general ausencia de broncograma aéreo¹⁰⁶.

En esta serie se han visto atelectasias de todo un pulmón, lobares, segmentarias y laminares, con un claro predominio de los lóbulos inferiores. Tres son los factores que creemos han determinado la presencia de estas atelectasias: a) hipoventilación: ya se ha comentado la elevada pre

valencia de depresiones respiratorias de origen central; muchos de estos pacientes, aún no teniendo criterios gasométricos o espirométricos para definir la necesidad de ventilación mecánica, hipoventilaban clínicamente y este es un conocido factor generador de atelectasias. b) Pérdida de los mecanismos fisiológicos de defensa y limpieza: casi todos estos enfermos estaban en coma, con la consiguiente pérdida de los mecanismos de limpieza de las células bronquiales; una buena parte de ellos intubados, lo que representa una pérdida - de humidificación nasal (aunque se paliara en parte con artlugios artificiales). c) Finalmente cabe pensar en la posibilidad de broncoaspiraciones cuyo material obstruyera la luz bronquial, y en este sentido es significativo (tabla XIX) que se asociara el riesgo de broncoaspiración con una mayor incidencia de atelectasias.

También la yatrogenia estuvo presente en forma de atelectasias, ya que por lo menos 6 pacientes se comprobó radiológicamente que las atelectasias que comprometían al lóbulo inferior izquierdo eran debidas a la excesiva introducción del tubo endotraqueal en el bronquio principal derecho; nunca se observó la situación contraria (atelectasias derechas por tubo alojado en el bronquio izquierdo). Este fenómeno, ha sido ya descrito en series previas (Jay⁹²: 11 % de intubaciones selectivas comprobadas radiológicamente. Klamburg¹³⁹: 2 % de intubaciones selectivas), con una incidencia variable de atelectasias secundarias.

En 9 casos, la persistencia de las imágenes atelectásicas o una insuficiencia respiratoria aguda grave acompañante obligó a la práctica de broncoscopias.

Se pensó a priori, que fármacos con propiedades anticolinérgicas (como los antidepresivos tricíclicos), con su capacidad para disminuir y espesar las secreciones bronquiales, presentarían una mayor incidencia de atelectasias; ello no ha sido así. Son los barbitúricos los que más se asocian, por lo que este fenómeno debe guardar más relación con la profundidad del coma y la necesidad de intubación y ventilación asistida.

Dada esta elevada incidencia de fenómenos atelectásicos, se proponen reforzar una serie de medidas, tanto profilácticas como terapéuticas, dirigidas a mejorar estos resultados: intensificar las medidas de fisioterapia respiratoria que ya se utilizan habitualmente con estos enfermos - (clapping, cambios posturales, etc...) ¹⁹⁹. Evitar la hipoventilación: todo paciente con un volumen corriente inferior a los 10 ml/kg, debería ser asistida su respiración mecánicamente ²⁰⁰; la pCO_2 no constituye un buen indicador de hipoventilación, pues el metabolismo de todos los intoxicados en coma es menor, menor por tanto la producción de CO_2 , y menor necesidad de una adecuada ventilación para mantener la pCO_2 dentro de la normalidad. En pacientes no intubados, pueden aplicarse técnicas complementarias o sustitutivas, como son la presión positiva continua de la vía aérea - (CPAP) o la presión positiva espiratoria (PEEP), en función de las necesidades o de la tolerancia por parte del paciente ²⁰¹. Garantizar una buena humidificación, mediante el uso sistemático de nebulizadores (tipo Acuapach) en los intoxicados que ventilan espontáneamente, o de "narices artificiales" o filtros humectantes en los enfermos intubados ²⁰². Aplicación

sistemática de fármacos mucolíticos (tipo N-acetil-cisteína), ya sea en los nebulizadores o por vía parenteral. Colocar a los pacientes en anti-Trendelenburg, pues además de prevenir la aspiración, facilita el funcionalismo diafragmático.

4.3.3.4 Edema: La tercera interpretación por orden de frecuencia que se dió a las imágenes pulmonares fue la de edema pulmonar (15/273: 5,5 %); en 13 de estos casos, existen datos suficientes para considerar que fueron no cardiogénicos, y 3 de ellos se comportaron gasométricamente como un distress respiratorio del adulto¹⁵³.

Son varias las posibles explicaciones para la presencia de edema pulmonar en los intoxicados⁷⁸:

A) Cardiogénico/Hipervolemia: puede darse la circunstancia de que un intoxicado entre en insuficiencia cardíaca: a) por un efecto cardiotóxico directo del medicamento, como puede - ocurrir tras la sobredosis de cardiotónicos, antiarrítmicos, tricíclicos o antipalúdicos¹⁵⁴; b) por el efecto cardiotóxico de otros productos asociados, como el monóxido de carbono o el tricloroetileno¹⁵⁵; c) por hipoxemia¹⁵⁶; d) por situaciones de hipervolemia como pueden ser las pautas de diuresis forzada si no se acompañan de una diuresis adecuada, o las - situaciones de insuficiencia renal¹⁵⁷.

B) No cardiogénico: en este caso se trataría de un edema secundario a un trastorno de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, por diversos mecanismos: a) intrínscico, - asociado a un efecto del medicamento sobre la microvascularización pulmonar, sobre las prostaglandinas y la función plaquetar, o sobre el sistema nervioso central; como ejemplo -

podemos poner a los salicilatos y a los analgésicos opiáceos⁷⁹; b) extrínscico, asociado a la inhalación de sustancias (fundamentalmente gases irritantes) que lesionan también la membrana alveolo-capilar¹⁵⁸; c) la última opción de edema en el intoxicado es parecida a la anterior, pero inhalando contenido gástrico¹⁵⁹.

En nuestra serie, en 2 casos puede hablarse de edema cardiogénico como consecuencia de un hiperaporte de líquidos, y de la presencia de signos radiológicos de hipertensión venocapilar¹⁶⁰; otros 5 pacientes con imágenes de edema, habían hecho un balance de líquidos positivo, pero no tenían signos radiológicos sugestivos de insuficiencia cardíaca o hipervolemia. Sólo en 3 pacientes se demostró hemodinámicamente (catéter de Swan Ganz¹⁵³) la ausencia de factor cardiogénico, mientras que en otros 8 hay datos clínicos y radiológicos que sugieren el origen no cardiogénico; de estos 8, en 4 existió la sospecha de una broncoaspiración como factor desencadenante, mientras que en los otros 4 sólo existió la propia situación de intoxicación medicamentosa que pudiera explicar el cuadro, tratándose de un grupo muy heterogéneo de fármacos en el que la única coincidencia era, en dos casos, los barbitúricos, medicamento al que se ha asociado en ocasiones la presencia de edema pulmonar⁷⁸.

En conclusión el edema es relativamente poco frecuente, constatándose en ocasiones su origen cardiogénico y en otras no cardiogénico; en este último caso, parece estar más asociado al riesgo de broncoaspiración que a la naturaleza íntima del producto, mientras que en el primero, se ha a-

sociado siempre a balances hídricos positivos y nunca a demostrada cardiotoxicidad del fármaco.

Las medidas antes anunciadas para disminuir el riesgo de broncoaspiración pueden, al mismo tiempo, contribuir a que no se genere edema pulmonar no cardiogénico. Por otro lado, restringir estrechamente a sus verdaderas indicaciones a la diuresis forzada¹⁶¹, evitando el abuso que ya ha sido demostrado por otros autores⁵¹, y controlar el balance hidrosalino en caso de que se decidiera su uso, redundará sin duda en la práctica desaparición de estos edemas pulmonares hipervolémicos.

4.3.3.5 Neumonía bacteriana: La última interpretación en orden de frecuencia que se dió a las imágenes pulmonares fue la de neumonía bacteriana (12/273: 4,4 %). Consideramos que esta incidencia es muy baja si se tiene en cuenta la predisposición intrínseca para su desarrollo (paciente en coma, hipoventilación) y la patología subyacente (atelectasias y broncoaspiraciones). Lo que sí se objetivó con frecuencia fue la sobreinfección bacteriana de las vías aéreas o de lesiones subyacentes, manifestada por la presencia de secreciones mucopurulentas (40 %) a las que acompañaba en bastantes ocasiones (8 de cada 11) la fiebre, pero como se ha citado antes, sólo 12 de estos pacientes unieron a ello la presencia de imágenes radiológicas sugestivas de neumonía.

En los 48 enfermos con signos clínicos de sobreinfección y a los que se practicaron cultivos de las secreciones, los gérmenes hallados con más frecuencia fueron estreptococos (en particular el alfa-hemolítico), estafilococos -

(sobre todo plasmocoagulasa positivos) y neisserias (tabla - XXI); en los 12 que hicieron la neumonía bacteriana se encontraron estreptococo alfa hemolítico (3) y bacilos difteromorfos (2) como gérmenes más frecuentes; desde el punto de vista etiológico el diagnóstico bacteriológico sólo pudo restablecerse con certeza en 2 casos, uno en el que se halló - por 2 veces estreptococo alfa hemolítico en cultivo puro en las secreciones, y otro en el que coincidió el resultado del cultivo de secreciones con el hemocultivo (Enterobacter Serratia); en todos los otros casos de condensación neumónica en los que se practicaron hemocultivos (9/11) el resultado - fue negativo.

De los 61 enfermos con signos clínicos de sobreinfección pulmonar y a los que se practicaron hemocultivos, sólo 7 fueron positivos (tabla XXII): el ya mencionado caso - de la Enterobacter Serratia, 3 de estafilococo plasma coagulasa negativo (2 presumiblemente de contaminación, pero en - el 3º coincidió el resultado del cultivo en sangre con el de secreciones), 1 de estreptococo alfa hemolítico (en el que - también hubo coincidencia), y finalmente un caso de Klebsiella Occitócica y otro de estafilococo plasmocoagulasa negativo.

En conclusión, aunque la sobreinfección bacteriana de las secreciones bronquiales es frecuente, no lo es la condensación neumónica, siendo además infrecuente (con la metodología seguida) el hallazgo etiológico del germen. De - estas neumonías, 2 evolucionaron hacia el distress respiratorio (uno que fue mortal y otro que se curó) y una de ellas -

(la producida por la *Enterobacter Serratia*) se convirtió en un foco de sepsis, dando lugar con posterioridad a una artritis séptica.

En estos pacientes con condensación neumónica se alarga de forma estadísticamente significativa el período de estancia en la Unidad (9,08 días, frente a la media general de 2,81), y tienen asociada una mayor mortalidad, como ya ha sido descrito en otras series⁹².

No se ha seguido en el presente estudio una actitud protocolizada para el diagnóstico etiológico de estas neumonías¹⁶²; los resultados en este sentido han sido pues escasos, aunque apoyarían, en principio, la no utilización de antibióticos profilácticos (ni aún en presencia de infiltrados sospechosos de broncoaspiración¹⁶³), hasta que existan signos y síntomas que permitan establecer el diagnóstico de neumonía bacteriana; en este último caso, y en espera del informe microbiológico, la combinación inicial podría ser: aminoglicósido + cefalosporina; esta última, se sustituiría por clindamicina si la neumonía asienta sobre un infiltrado sospechoso de broncoaspiración; ambos, posiblemente, puedan ser reemplazados por penicilina, cuando se conozca el resultado de los cultivos¹⁶⁴.

4.4 Análisis de la intervención terapéutica y de la yatrogenia sobre el aparato respiratorio.

La actuación principal sobre el aparato respiratorio se dirigió a garantizar una correcta ventilación y oxigenación por medio de la intubación traqueal (por vía oral o nasal) y la ventilación mecánica (asistida o controlada); además se realizaron maniobras de fisioterapia respiratoria, humidificación de vías aéreas, etc... en función de las necesidades de cada paciente.

El 61 % de los pacientes precisaron intubación traqueal y el 29 % ventilación mecánica, que son incidencias superiores a la referidas en otras intoxicaciones (55-38 % para la intubación, 28-17 % para la ventilación)^{113,114}, aunque nunca hasta el presente se había estudiado una serie tan amplia sólo de IMAG. Esta incidencia representa por un lado la gravedad de los pacientes (coma profundo, insuficiencia respiratoria) y por otro el deseo de prevenir complicaciones (evitar el riesgo de broncoaspiración mediante la intubación, y las complicaciones de la hipoventilación mediante la asistencia mecánica).

Estas medidas comportan un riesgo de yatrogenia, siendo las más importantes las derivadas de una mala ubicación del tubo (atelectasias) o de la hiperpresión de las vías aéreas producida por el respirador mecánico (barotrauma). En nuestra experiencia estas complicaciones fueron poco frecuentes: 3,5 % de atelectasias y 5,1 % de neumotórax; a dos de los 4 pacientes que presentaron un neumotórax, se les ha-

bía colocado un catéter de subclavia, por lo que no es posible saber si el neumotórax fue consecuencia de uno u otro. Un estudio prospectivo llevado a término en otra UCI polivalente mostró una incidencia respectiva del 1,2 y del 3,8 %, que consideramos realmente muy baja si se tiene en cuenta - que la duración de la intubación y la ventilación mecánica - fue bastante más prolongada¹³⁹.

En relación al tubo endotraqueal hubo otra serie - de problemas (dificultades técnicas para su colocación, traumatismos naso, oro, faringo y laríngeos, edema de glotis y - broncoplejia postextubación que obligaron a reintubar, etc.) el más grave de los cuales fue una obstrucción del mismo por acúmulo de moco impactado que condujo a una situación de paro cardiorrespiratorio que pudo ser recuperada, situación que ha sido también reportada por otros autores⁹².

Otros aspectos terapéuticos que repercutieron ya-trogénicamente sobre el pulmón, fueron el uso de la diuresis forzada y el lavado gástrico. Por lo menos 2 pacientes - presentaron un edema pulmonar que pueden relacionarse el uno con una pauta de diuresis forzada alcalina, y el otro con - una mala regulación de la hidratación parenteral en relación al ritmo de diuresis, y que condujo en ambos casos a un balan- ce muy positivo de agua y sodio, cuya relación con la apari- ción radiológica del edema parece fuera de toda duda; se ha dicho que esta complicación aparecería con más frecuencia en pacientes cardiópatas o nefrópatas¹⁶⁵, pero en nuestros 2 ca- sos los pacientes eran jóvenes (35 y 29 años) y sin enferme- dades de base. Luft et al.⁹¹ ya han demostrado en volunta

rios sanos, que una sobrecarga oral de sodio es capaz de inducir cambios radiológicos análogos a los que se presentan - en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Por otro lado, la práctica del lavado gástrico comporta diversos riesgos, unos relacionados con la sonda (traumatismo oro-faringo-laringo-esofágico; asfixia)¹⁶⁶ y otros con el lavado propiamente dicho (hiponatremia, hipernatremia, hipokalemia, alcalosis, regurgitación y broncoaspiración)¹⁶⁷; pues bien, por lo menos en 2 de los pacientes a los que se les practicó el lavado, se comprobó que habían broncoaspirado al obtener a través del tubo endotraqueal, que llevaban - profilácticamente, restos de contenido gástrico que no se ha**ñ**an objetivado con anterioridad; ambos casos desarrollaron imágenes pulmonares compatibles con una broncoaspiración. - Se ha sospechado que la incidencia de broncoaspiraciones por este mecanismo debía ser más frecuente; para ello se comparó la incidencia de broncoaspiración en relación al uso del lavado gástrico, o a la administración de adsorbentes o purgantes (es decir, de todo lo que represente una manipulación gástrica); los porcentajes de aspiración son mayores entre los pacientes a los que se les realizan estas técnicas, pero las diferencias no son significativas; es probable, por tanto, que estas broncoaspiraciones se hayan producido con anterioridad al ingreso de los pacientes (¿en su domicilio? ¿durante su traslado?).

En nuestra serie hay 3 casos en los que esta yatrogenia tuvo trascendencia clínica peculiar: 1 paro cardíaco por barotrauma, otro por obstrucción del tubo (ambos recuperados), y otro caso en el que la broncoaspiración, junto a

la cardiotoxicidad de la dosis ingerida de tricíclicos, debió contribuir al éxitus.

Ninguno de los diferentes grupos de fármacos analizados, tuvo una incidencia global de yatrogenia significativamente más elevada que la de los demás.

4.5 Análisis de la patología orgánica extrarrespiratoria.

Desde el punto de vista neurológico han sido ya - mencionados los trastornos de la conciencia, que son una de las manifestaciones clínicas mejor conocidas y estudiadas en las sobredosis de medicamentos¹³⁵, y con los que se han establecido índices predictivos de mortalidad¹⁶⁹. A destacar la presencia de convulsiones, en particular las relacionadas con la ingesta de isoniazida en la que el porcentaje de convulsiones (100 %) y de acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7,23$: 67 %) fue muy elevado, y en el que la respuesta al tratamiento con piridoxina fue siempre rápido y eficaz¹⁶⁸. Los tricíclicos son también fármacos cuya ingesta está en la literatura muy asociada a las convulsiones¹⁷⁰, pero en nuestra experiencia es un hecho poco frecuente ($4/95 = 4,2\%$); en cambio, - sí que se ha confirmado su escasa capacidad para generar por sí mismos un coma muy profundo. Resulta sorprendente encontrar fármacos con propiedades anticonvulsivantes (benzodiazepinas, barbitúricos y clometiazol) entre la lista de 13 medicamentos implicados en estas intoxicaciones convulsivan-

tes (tabla XVII), pero nunca actuaron solos. Tres de estos 14 intoxicados, asociaron también etanol.

Desde el punto de vista cardiocirculatorio destacamos 2 aspectos. Uno, la cardiotoxicidad intrínseca - que fue bien patente en 2 casos mortales, uno asociado a la ingesta de tricíclicos (que ya habíamos descrito previamente⁷¹) y el otro a la intoxicación por reserpina¹⁷². Otros 3 enfermos presentaron un paro cardíaco que pudo ser recuperado: uno por barotrauma, otro tras una apnea por depresión respiratoria profunda, y otro por una obstrucción del tubo endotraqueal debida a un tapón de moco. El otro aspecto, es todo el conjunto de anomalías cardiocirculatorias (hipotensión, arritmias, etc...) en el que intervenían diversos factores: hipovolemia, diselectrolitemias, coma profundo, etc. y que sólo en un 4 % de todos los pacientes motivaron el uso de perfusión de drogas vasoactivas¹⁷³.

Desde el punto de vista renal, sólo 5 pacientes - presentaron una insuficiencia renal significativa, pero que en ningún caso pudo atribuirse a un efecto intrínseco del fármaco, sino a diversas complicaciones sépticas de la intoxicación; la excepción es la enferma que ingirió alcohol yodado, que desarrolló un fracaso renal agudo que obligó a practicar hemodiálisis¹⁷⁴.

A nivel del aparato digestivo hubo escasos problemas: un 6 % de hemorragias digestivas altas (probablemente -como se comprobó en un caso- lesiones agudas de la mucosa gástrica) que nunca condicionaron trastornos hemodinámicos o necesidad de transfusión¹⁷⁵. Sólo un paciente presentó

signos de insuficiencia hepática, pero se trataba de una portadora de una hepatopatía crónica con un proceso séptico intercurrente; un 19 % de los enfermos presentó una elevación de transaminasas por encima de las 80 u.i., y un 2-3 % signos de colestasis; son varios los factores que pueden haber influido en estos trastornos hepáticos, desde un efecto tóxico directo del medicamento (reconocido para algunos de ellos: fenotiacinas, isoniazida, tricíclicos) o las consecuencias de otros problemas: hipoxia, sepsis, etc... Aunque hubo 4 intoxicados por paracetamol, la dosis era pequeña (inferior a la reconocida como hepatotóxica¹⁷⁷) y no motivaron ni siquiera tratamiento con el antídoto específico.

La epidermólisis (E) y la rabdomiólisis (R) son dos fenómenos ligados clásicamente a las intoxicaciones muy graves; el mayor número de descripciones corresponden a intoxicados con barbitúricos y monóxido de carbono, porque probablemente éstas eran las intoxicaciones más frecuentes hasta la década del 70, y que cursaban con un coma profundo, ya que el factor decúbito es fundamental para explicar ambos fenómenos^{178,179}. En nuestra serie se demuestra que con lo que respecta a los barbitúricos, sólo un 10 y un 18 % de los casos hicieron E o R, y por lo que hace referencia al monóxido de carbono, la incidencia fue del 50 %; pero lo más destacado sea ver (tablas XIV y XV) que en el 26 % de E o R no participaba ninguno de estos tóxicos; con un espectro de 20 tipos de fármacos diferentes entre los que predominaron las benzodiazepinas; todo ello nos induce a pensar que estos fenómenos guardan más relación con la duración y la profundidad del coma, que con aspectos relacionados intrínsecamente con el medicamento, puesto que además ambos fenómenos han sido descritos en enfermedades no toxicológicas^{180,181}.

4.6 Análisis del tratamiento específico.

De entre las diversas medidas utilizadas para el tratamiento intrínseco de la intoxicación (tabla XXVI) debe destacarse la utilización del lavado gástrico ($> 50\%$), en una proporción que parece en principio la adecuada, por las características de los pacientes, de los tóxicos, y del intervalo asistencial; el interrogante más importante que se plantea, es si se protegió adecuadamente la vía aérea.

Respecto a la diuresis forzada, utilizada en un 46% de los casos, hay que decir una vez más el abuso que se hace de esta técnica que tiene unas indicaciones muy concretas¹⁶¹ y que a la vista de nuestro actual protocolo (1985) estuvo mal indicada en el 57% de los casos; no conviene olvidar el riesgo de su utilización (hipopotasemia, alcalosis, edema pulmonar)¹⁶⁵, alguno de los cuales hemos comprobado en nuestra serie (por lo menos 2 casos de edema pulmonar atribuibles a esta técnica).

Otro aspecto es el uso del carbón (32%), que consideramos siempre inocuo y con un beneficio potencial que aconseja se extienda su uso¹⁸².

En nuestra serie, el uso de antídotos fue relativamente elevado (14%); resaltamos los espectaculares resultados que se obtienen con la piridoxina en la intoxicación por isoniazida¹⁸³. Consideramos por otro lado que la fisostigmina y el lactato sódico tienen unas indicaciones muy restringidas en la intoxicación por tricíclicos (sólo en algunos trastornos graves del ritmo¹⁸⁴ o de la conducción cardíaca).

ca¹⁸⁵) y que la naloxona puede usarse en aquellas intoxicaciones por analgésicos opiáceos en las que existe una depresión respiratoria central¹⁸⁶; la naloxona ha llegado a proponerse¹⁸⁷ para su administración a todo paciente comatoso - que llega a Urgencias, aunque es preciso recordar algunos - de sus posibles efectos secundarios (desencadenar un síndrome de abstinencia: náuseas, vómitos, agitación, diarrea) y alguno de ellos casi paradójico, como precipitar un edema agudo de pulmón¹⁸⁸.

El uso de las técnicas de depuración extra-renal - ha sido muy restringido en esta serie (4/300) y creemos que así debe ser^{189,190}, pues el papel de esta técnica en la intoxicación medicamentosa es muy concreto: debe reservarse a pacientes en coma IV, que hayan ingerido fármacos depurables, y que no mejoren con el tratamiento conservador^{193,194}; aún así consideramos que uno de nuestros casos (un intoxicado - por digoxina), tuvo una indicación errónea de la técnica - (se indicó una hemoperfusión por la elevada digoxinemia inicial y los trastornos del E.C.G., pero esta técnica se demostró analíticamente ineficaz, debido probablemente al elevado volumen de distribución de este fármaco).

El 15 % de los pacientes no recibió tratamiento específico alguno (método Escandinavo)⁴³, con buena evolución de todos ellos; esta metodología, que podría calificarse de pasiva, es poco yatrógena, y creemos que suficiente para resolver la inmensa mayoría de intoxicaciones agudas medicamentosas que acuden a Urgencias.

4.7 Análisis de la evolución.

La estancia de los intoxicados en la Unidad fue relativamente corta si se compara con los promedios de estancia de otros enfermos de UCI^{195,196}; pero este hecho no debe extrañar si se tiene en cuenta la habitual reversibilidad espontánea y rápida del proceso de base.

El único grupo de fármacos que presentaron una estancia significativamente más aumentada fueron las benzodiazepinas (asociadas con barbitúricos y fenotiacinas) frente a los antidepresivos (solos, o asociados con benzodiazepinas); ello puede ser debido a que los intoxicados con barbitúricos o fenotiacinas, tienen un coma más profundo que los antidepresivos, tardando más tiempo en salir de él.

La estancia hospitalaria en nuestra serie fue también relativamente corta, cuando se compara con la estancia media en todo el Hospital (10,43 días frente a 12,08 días de estancia media de 28.735 pacientes en el año 1984¹⁰⁷).

Por grupos de fármacos, las benzodiazepinas mostraron una estancia hospitalaria significativamente superior frente a otros grupos, y en particular frente a los antidepresivos, lo cual, en principio, resulta paradójico, pues - habiéndose prolongado estas estancias en el Hospital fundamentalmente por estar los pacientes ingresados en el Servicio de Psiquiatría, cabría atribuir un trastorno psíquico más grave a los pacientes que han ingerido antidepresivos, que a los que han sobredosificado benzodiazepinas.

La tasa de mortalidad es muy baja, en particular - si se toma en consideración el tipo de enfermo (IMAG) y - otras circunstancias no medicamentosas que fueron decisivas en la evolución mortal, como la asociación con el monóxido - de carbono, o la consumación del suicidio por otros mecanismos (sección venosa, defenestración); por tanto la mortalidad directamente relacionable con la IMAG sería de sólo 5 casos, 2 de los cuales morirían por complicaciones respiratorias (un distress respiratorio tras broncoaspiración de contenido gástrico - Mendelson -, y otro distress por sobreinfección bacteriana del pulmón) y los 3 por órgano-toxicidad del fármaco (tricíclicos-corazón, glibenclamida -hipoglicemia- sistema nervioso central, y reserpina-cardiocirculatorio). Con tan escasa mortalidad, no ha sido posible identificar grupos farmacológicos asociados estadísticamente a - la misma.

5. Comentarios y conclusiones en relación a la intoxicación no medicamentosa aguda grave (INMAG).

- 5.1 Análisis de la epidemiología.
 - 5.1.1 Aspectos cuantitativos.
 - 5.1.2 Aspectos cualitativos.
 - 5.1.3 Otros aspectos.
- 5.2 Análisis de la gravedad de los pacientes.
- 5.3 Análisis de la patología respiratoria.
- 5.4 Análisis de la intervención terapéutica y de la iatrogenia sobre el aparato respiratorio.
- 5.5 Análisis del tratamiento específico.
- 5.6 Análisis de la evolución.

5.1 Análisis de la epidemiología en la INMAG.

5.1.1 Aspectos cuantitativos.

Tal y como ha ocurrido con la IMAG, ha habido un descenso en los últimos años del estudio en el número de pacientes atendidos en la Unidad; se ha pasado de 10,5 casos/año en los cuatro primeros años, a 7,7 casos/año en los tres últimos. Aún así, el descenso no ha sido tan espectacular como con la IMAG, en que se pasó de 53,5 casos/año a tan sólo 28,7 casos/año.

Los comentarios que se han expuesto en el apartado 4.1.1 siguen siendo también aquí válidos: la Urgencia toxicológica en general, ha tendido a aumentar en los últimos años. Si analizamos específicamente la no medicamentosa, en el estudio de Millá (1975), de las 918 intoxicaciones agudas remitidas a Urgencias, el 54 % (498) eran intoxicaciones no medicamentosas; en la tesis de Camp (1979, 1980, 1981), de las 1388 intoxicaciones agudas/año, el 69 % (955) eran intoxicaciones no medicamentosas; de los datos que recogí en 1985, se puede estimar que de las 2020 urgencias toxicológicas, el 61 % (1228) habrían sido no medicamentosas. Resulta pues evidente que el descenso en el número de INMAG en la Unidad, no puede haberse debido a un descenso en el número de pacientes con intoxicaciones no medicamentosas que acudieron a Urgencias^{50,56,110}.

¿ Ingresan ahora menos INMAG porque se seleccionan las más graves ? Esta pregunta puede intentar responderse a través de tres parámetros: a) el índice SAPS: en los cuatro primeros años, la puntuación promedio al ingreso fue de 17,56, - mientras que en los 3 últimos ha sido de 19,82; b) el grado de coma: 2,22 en la primera etapa y 2,36 en la segunda; c) el gra

diente alveolo arterial (3.3.4): 2,10 versus 1,64. Las diferencias no son significativas, y el leve ascenso del SAPS y de alguno de los factores que lo integran (el grado de coma) no puede justificar per se, el menor número de ingresos.

Parece pues, que tal y como ha sucedido con la IMAG, el menor número de ingresos tanto en cifras absolutas (10,5 a 7,7 casos/año) como en cifras relativas (3,2 a 2,7 % de todos los ingresos en la Unidad), debe atribuirse a los cambios en la dinámica del Servicio de Urgencias y de la Unidad de Intensivos, y no a modificaciones significativas en la patología de los tóxicos (para más detalles ver el apartado C del epígrafe 4.1.1).

5.1.2 Aspectos cualitativos.

El tipo de tóxico implicado en estas 65 intoxicaciones no medicamentosas es suficiente heterogéneo para que sea prácticamente imposible establecer diferencias a lo largo de estos 7 años. Aún así, si hiciéramos un corte entre los 2 primeros años y los 5 últimos, se observaría un descenso en los intoxicados por caústicos (2,5 a 1,8 casos/año) y por monóxido de carbono (2,5 a 0,6 casos/año) y un aumento en los intoxicados por heroína (0,5 a 2 casos/año) y etanol (1 a 2 casos/año). El descenso en las intoxicaciones por CO se explica por la progresiva sustitución de éste como fuente calorífica en los hogares, mientras que el ascenso de la heroína es justificable por el paralelo aumento de su consumo en nuestro país en los últimos años⁶¹.

En otros países, las INMAG que con mayor frecuencia ingresan en UCI son los alcoholes, caústicos, monóxido de car

bono, tricloroetileno, hongos y paraquat¹¹⁸, u opiáceos, organo fosforados, monóxido de carbono y organoclorados¹²⁰, que como se observa corresponden al mismo tipo que en esta serie.

5.1.3 Otros aspectos.

En relación a la edad de estos pacientes, es prácticamente superponible a la observada con la IMAG; sin embargo, aquí el predominio es del sexo masculino (54 %), hecho que debe unirse al consumo de alcohol y heroína predominante entre los varones (en esta serie, el 68 % de los intoxicados por uno u otro producto, eran varones), y por otro lado a que el 100 % de los intoxicados por accidente laboral (1 tricloroetileno, 1 cloro, 1 taladrina, 1 cloruro de metileno y 2 sulfhídricos) - fueran varones. Sin embargo, entre las intoxicaciones de origen suicida, sigue predominando (como en la IMAG) el sexo femenino (63 %), su media de edad es sensiblemente superior (42,8 años) al resto de la serie, o a la media obtenida entre las - IMAG (36,8 años). De los intoxicados con productos no medicamentosos en tentativa de suicidio, "sólo" el 35 % tenían antecedentes de tentativas previas (frente al 49 % en la IMAG), lo que puede traducir una menor incidencia de parasuicidio²⁰⁶ o si se prefiere una intención más auténtica de suicidio en el contexto de un trastorno más grave de la personalidad, aunque el hecho de la mayor consumación de suicidios con estos productos (48 % en esta serie) evite, lógicamente, la posibilidad de tentativas posteriores.

El intervalo asistencial fue globalmente algo superior (6,5 horas) al observado en la IMAG, sin embargo, esta cifra aislada es muy difícil de valorar globalmente, dada la heterogeneidad de los productos tóxicos, así por ejemplo este intervalo en las ingestas de caústicos fue sólo de 2,66 horas, o en las sobredosis de heroína de 3 horas, mientras que para los

alcoholes (etanol, metanol y etilenglicol) fue de 10,2 horas.

En cuanto a la afectación orgánica que justificaba - el ingreso en intensivos, hay notables cambios cuando se compara con la IMAG: el sistema nervioso y el aparato cardiocirculatorio pierden protagonismo (pasan del 92 y 38 %, al 67 y 8 %) mientras que lo ganan el aparato respiratorio y el gastrointestinal (pasan del 10 y 1 % al 29 y 25 %); estos cambios obedecen lógicamente a la disminución de sustancias psicoactivas - (los psicofármacos) o cardiotropos (tricíclicos), y a la presencia de tóxicos lesivos pulmonares (gases irritantes) o gastrointestinales (caústicos).

5.2 Análisis de la gravedad del paciente.

Los pacientes con INMAG, tienen una puntuación SAPS significativamente superior (18,35 vs 13,9) a la que se obtiene en los enfermos con IMAG, lo cual, por estudios realizados previamente se sabe que condiciona una mayor intervención terapéutica, y una mayor mortalidad; por ejemplo, en relación a la mortalidad, los pacientes entre 5 y 16 puntos (22 casos) tuvieron una mortalidad del 13,6 %; entre 17 y 22 puntos (22 casos) fue del 18,2 %; y entre 23 y 30 puntos (19 casos) del 57,9 %, confirmando todo ello el valor predictivo de este índice²⁰⁷.

Se ha investigado también, si 3 de los elementos del SAPS (la edad, el grado de coma y el grado de gradiente patológico) tenían relación con la mortalidad; así por ejemplo, el promedio de edad de los supervivientes (31,26 años) fue significativamente inferior al de los fallecidos (48,55 años), aunque este dato debe ser interpretado con absoluta reserva, puesto que el factor tipo de tóxico, está modulando la edad del intoxicado. En relación al grado de coma y al gradiente ha ocurrido lo contrario; el coma y la cualificación patológica del gradiente, son mayores entre los vivos (2,4 y 1,9) que en-

tre los que fallecen (1,9 y 1,7), aunque las diferencias no son significativas, y deben estar también influenciadas por el factor tipo de tóxico (por ejemplo, los caústicos, con su elevada mortalidad, no tienen porqué alterar el estado de conciencia; las sobredosis de heroína con edema pulmonar, de buen pronóstico, pueden tener en cambio gradientes muy patológicos.

5.3 Análisis de la patología respiratoria.

De los 62 pacientes en que ha sido analizada destacamos los siguientes aspectos.

A) Depresión respiratoria de origen central (DRC): estuvo presente en 18 pacientes (29 %), cifra aparentemente sorprendente cuando se compara con la IMAG, que era del 27,5 %, y si se tiene en cuenta que no se tiende a asociar la DRC con la intoxicación no medicamentosa; sin embargo debe tenerse en cuenta el tipo de producto en nuestra serie, algunos de ellos clásicamente asociados a la DRC (9/11 sobredosis de heroína en nuestra serie la presentaron), mientras que en otros no es posible que se pueda dar esta circunstancia (0 % entre las ingestas de productos caústicos).

B) Trastornos gasométricos: una alteración del gradiente alveolo-arterial ha estado presente en el 88,5 % de los casos, mientras que el cociente fue patológico en algún momento de la estancia en el AVI en el 83,6 % de los pacientes; estos porcentajes son significativamente superiores ($p < 0,01$) a los observados en la IMAG (72,5 y 63,1 %), lo que indica que se han introducido nuevos factores generadores de estas alteraciones:

Por un lado están aquellos productos que generan edema pulmonar tóxico no cardiogénico: es el caso de la sobredosis

de heroína²⁰⁸ (el 100 % de los casos tuvieron gradiente patológico, y el 82 % cociente patológico) o de la inhalación de gases irritantes¹⁵⁸ (los 2 pacientes que inhalaron vapores - de cloro, tuvieron trastornos gasométricos); hay otros casos en los que está presente también con frecuencia el edema pulmonar, como es el monóxido de carbono, aunque se discute su patogenia como cardiogénico o no cardiogénico (el 100 % de los casos de esta serie tuvieron alteraciones del gradiente y del cociente). Por otro lado, 14 pacientes fueron tratados quirúrgicamente (todos los causticados), por lo que se añade el factor laparotomía, el factor peritonitis en algunos casos, etc.²⁰⁹ Por último hay otros factores que son comunes con la IMAG, como la presencia de coma o de fenómenos de broncoaspiración.

C) Alteraciones radiológicas: el primer dato a destacar es que la incidencia global de radiografías anormales es mayor en la INMAG (57 %) que en la IMAG (53 %).

El segundo aspecto destacable es la elevada incidencia de edemas pulmonares (25 % vs 5 % en la IMAG): ello es consecuencia fundamentalmente de las sobredosis de heroína y de las intoxicaciones por monóxido de carbono, tóxicos con los que la asociación al edema pulmonar ha sido ya descrita previamente, en unos casos de origen no cardiogénico^{79,203} y en otros cardiogénico^{204,210}. En cinco de nuestros pacientes, el edema reunió características clínicas, gasométricas y hemodinámicas, para ser catalogado como un distress respiratorio: uno de ellos estaba intoxicado por heroína, ya que nada impide que el círculo vicioso que genera una sobredosis de heroína, conduzca al distress²¹¹; la intoxicación por Endrin, un insecticida organoclorado, ha sido ya reportada como causa de distress²⁰⁵, al igual que ocu-

re con el popular herbicida paraquat (Gramoxone^R), de amplio uso en nuestro país; una intoxicada por ácido clorhídrico y otro por etanol, desarrollaron en las horas subsiguientes a su ingreso un distress, en el que se ha sospechado en el contexto del cuadro clínico la broncoaspiración del producto tóxico (en el primer caso) o del contenido gástrico (en el segundo) como causa del distress. En cualquier caso la incidencia de distress es muy superior a la observada en la IMAG, tanto si se considera en el contexto de los edemas pulmonares (5/15 vs 3/15) como en el de todos los intoxicados de cada grupo (5/60 vs -- 3/273).

La presencia de barotrauma en forma de neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo, ha sido sorprendentemente alta, afectando a más del 10 % de la serie; en 6 de los 7 casos, puede hablarse de yatrogenia, ya que su presencia se asoció a la ventilación mecánica (en 5 casos con presión positiva espiratoria final) o a la colocación de un catéter de subclavia; en el 7º caso, hubo también una manipulación de la vía aérea (intubación), pero el neumotórax parece que se desarrolló más en relación a la abcesificación de una neumonía²¹².

En cualquier caso han habido más neumotórax que en la serie de IMAG (7/60 frente a 4/273), y en este hecho, el factor que más ha influido es la mayor incidencia de ventilación con presión positiva continua o intermitente²¹³.

El problema de las neumonías bacterianas es también más importante en esta serie, en comparación con la anterior (12 % vs 4 %); sin duda el factor que más las favorece es la prolongación de la estancia de los pacientes en la Unidad, la patología pulmonar previa (4 de los 7 casos habían desarrollado un edema pulmonar), y la gravedad inicial de los pacientes (SAPS de 14 a 29, con una media de 20,7)²¹⁴.

En cambio la incidencia de atelectasias es mucho menor (6/60 frente a 50/273). No es fácil justificar este hecho; puede ser la menor profundidad del coma y no lo es el hecho de estar intubados; puede ser también que los efectos de algunos fármacos sobre la secreción bronquial favorecieran su aparición.

Y aún es más evidente el descenso en la frecuencia de imágenes catalogadas como de broncoaspiración (3/60 frente a 65/273), en este sentido, la menor incidencia de coma, la menor manipulación gástrica y el menor intervalo asistencial, parecen los factores determinantes a esta situación.

Es preciso insistir de nuevo en el círculo que pueden llegar a formar la aspiración per se, la neumonía por aspiración, la atelectasia y el edema pulmonar. Dicho de otro modo: ¿ Cuántas broncoaspiraciones generan una imagen neumónica, cuántas una atelectasia, cuántas un edema pulmonar, y cuántas no alteran la radiografía ? Con la metodología utilizada no es posible contestar estas preguntas; sólo puede poner en evidencia estas alteraciones y dejar para estudios posteriores la solución a estos interrogantes.

5.4 Análisis de la intervención terapéutica y de la yatrogenia sobre el aparato respiratorio.

La terapia utilizada sobre el aparato respiratorio consistió por un lado en la intubación traqueal (traqueotomía en el caso de algunos caústicos o intubaciones prolongadas) y la ventilación mecánica como técnicas más aparentes, y por otro lado en todo un conjunto de medidas (oxigenoterapia, fisioterapia, etc...) cuya misión fundamental era la profilaxis y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria.

La incidencia de pacientes intubados (74 %) y precisando respiración mecánica (54 %) fue muy superior a la necesaria en los casos de IMAG (61 y 29 % respectivamente), especialmente por lo que hace referencia a la ventilación asistida, lo que se corresponde al propio tiempo con el mayor índice de patología gasométrica y radiológica, la mayor puntuación SAPS, y el peor pronóstico.

En cuanto a la yatrogenia pulmonar contemplada desde el punto de vista del barotrauma, fue muy elevada: 7 casos entre 60 pacientes (12 %), aunque en 3 de los casos pudo ser consecuencia de la colocación de un catéter de subclavia. Cinco de estos pacientes precisaron presión positiva espiratoria final, que es el factor más específicamente asociado con la presencia de barotrauma²¹³.

Hubo también un caso de atelectasia del lóbulo superior derecho por excesiva introducción del tubo endotraqueal.

Un paciente broncoaspiró el gastrografin que se le dió para el estudio de la causticación digestiva tras la ingesta de un agente corrosivo. No debe extrañar que esta serie, en la que un 21,5 % de los pacientes había ingerido productos caústicos, tenga una incidencia de imágenes de broncoaspiración, pues, tal y como ha sido bien patente en el caso que se está comentando, los agentes caústicos deterioran el funcionamiento faríngeo y epiglótico, abriendo la puerta a las broncoaspiraciones²¹⁵.

5.5 Análisis del tratamiento específico.

La intoxicación no medicamentosa tiene un tratamiento totalmente distinto a la intoxicación medicamentosa.

En primer lugar, porque el medicamento entra en contacto con el organismo y se absorbe a través de la mucosa gastrointestinal; aquí, en la no medicamentosa, hay muchos tóxicos que se han inhalado (22 %) o que se han administrado por vía endovenosa (17 % de sobredosis de heroína); por tanto, ya no tiene sentido el uso del lavado gástrico, del carbón activado o de los purgantes. Además, hay un 22 % de ingestas de cáusticos, en las que están contraindicadas estas maniobras que se acaban de describir; otras veces ha sido el retraso con el que estos pacientes han llegado al hospital. Por una u otra causa, sólo 3 enfermos (5 %) recibieron tratamiento evacuador del tubo digestivo, lo que contrasta con un porcentaje superior al 50 % en la serie medicamentosa.

Con la diuresis forzada sucede algo parecido; las indicaciones de esta técnica son mucho más restringidas de lo que su habitual abuso puede sugerir; y en el campo de la intoxicación no medicamentosa, sus indicaciones son aún más rigurosas¹⁶¹. En esta serie ha sido sólo utilizada en un caso (intoxicado por talio), en el que estaba plenamente justificada.

En cambio, la depuración extrarrenal es una terapéutica más adecuada para algunos tóxicos no medicamentosos (principalmente algunos alcoholes: metanol y etilenglicol, entre otros), dadas algunas de sus características toxicocinéticas: y así en esta serie fue utilizada en 7 pacientes (11 %) mientras que en la serie de IMAG se utilizó sólo en 4 enfermos (1,3 %). Otro aspecto a comentar es la rentabilidad de esta técnica, que aún correctamente indicada, en nuestra serie de INMA no evitó el fallecimiento de 3 de los 7 enfermos en que fue aplicada^{189,190}.

La cirugía tiene también su papel en la INMAG, y más concretamente en las ingestas de cáusticos; todos los enfermos

de esta serie hubieron de someterse a esta terapia debido a - las graves lesiones esofagogástricas y en un intento de evitar la mediastinitis y la peritonitis. Desafortunadamente, el pronóstico siempre grave de estas ingestas de cáusticos se ha confirmado también en esta serie (79 % de mortalidad), aún a pesar de que en la mayoría de ellos se realizó una cirugía radical (gastrectomía, duodeno-yeyunotomía de carga-descarga, esofagotomía epigástrica o cervical)²¹⁶.

Finalmente, otra buena opción terapéutica que apenas tiene indicaciones en las IMAG, son los antidotos, que se usaron en el 46 % de los casos, con resultados en ocasiones - espectaculares (la naloxona para las sobredosis de heroína, - el azul de metileno en las metahemoglobinemias)²¹⁷.

Diecinueve pacientes (más de la mitad de ellos con intoxicación etílica grave), no recibieron tratamiento específico alguno, consistiendo la atención prestada en medidas de apoyo a las funciones vitales (método Escandinavo)⁴³.

5.6 Análisis de la evolución.

La estancia media de este grupo de enfermos fue de 6,58 días, más del doble a la observada en la IMAG, lo que indica una mayor dificultad para revertir el estado crítico del paciente o la presencia de mayores o más graves complicaciones, en comparación a la IMAG.

También la estancia hospitalaria fue más prolongada tras salir de la UCI (12,9 vs 7,6 días), reflejando la mayor dificultad en normalizar el estado de los pacientes.

La tasa de mortalidad es muy elevada (30,8 %). - De los causticados, falleció el 79 %: unos (3/11) lo hicieron de forma inmediata (menos de 48 horas) a consecuencia de una peritonitis química y shock refractario; el resto (8/11) vivió de 4 a 48 días, desarrollando complicaciones sépticas intraperitoneales o pulmonares, con desarrollo en algunos casos de un distress respiratorio del adulto, y que les condujo a la muerte.

De los intoxicados por monóxido de carbono, fallecieron el 37,5 % en un plazo de 5 a 13 días, con lesiones cerebrales irreversibles y complicaciones sépticas pulmonares.

El intoxicado por estricnina, falleció a las pocas horas de estancia tras haber presentado un paro cardíaco previo a su llegada al hospital, probablemente secundario a una insuficiencia respiratoria aguda. La intoxicada por insecticida organoclorado (endrin) así como una de las intoxicadas por metílico, desarrollaron una muerte cerebral en relación a la neurotoxicidad del producto²¹⁸. El intoxicado por paraquat presentó un distress respiratorio que es la causa final del fallecimiento en este tipo de pacientes⁷⁶. Uno de los intoxicados por etanol, desarrolló un distress respiratorio, en relación a una broncoaspiración, mientras que la intoxicada por etilenglicol se descorticó, probablemente en relación a la neurotoxicidad de este producto²¹⁹.

Aunque cualquier intoxicación debe ser considerada a priori como solventable, la práctica demuestra que en función del tipo de tóxico, de la dosis, del intervalo asistencial, del estado general y de las complicaciones que se presentan, algunos casos son irresolubles. Ello es particularmente cierto con las ingestas de caústicos, especialmente de

ácidos concentrados (tipo Sulfumant, Clorhídrico o Acético, - como en esta serie), en las que ni un tratamiento quirúrgico precoz y agresivo, permite, en los casos muy graves, salvar - la vida del paciente²²⁰. Lo mismo puede decirse del monóxido de carbono: la exposición durante largo tiempo y/o una elevada concentración de este gas, condiciona en ocasiones lesiones cerebrales irreversibles o la muerte; aunque el tratamiento con cámara hipérbara es una medida eficaz, la práctica demuestra una elevada proporción de secuelas irreversibles²²¹.

La intoxicación por ingesta de insecticidas organo clorados o por el herbicida paraquat, en función de la dosis y del intervalo asistencial, tienen asociada una elevada - mortalidad^{222,223}. Las intoxicaciones por metanol y etilenglicol, son también potencialmente mortales, pero se dispone de un antídoto específico (el etanol) y de una técnica de depuración extrarrenal (la hemodiálisis) que son muy eficaces, aunque para ello sea preciso su utilización precoz²²⁴.

Finalmente, la intoxicación por etanol, debe considerarse siempre como reversible, aunque en ocasiones (como ha ocurrido en varios de los enfermos de esta serie) lo que conduce al enfermo a una situación crítica no es el alcohol per se, sino otras complicaciones como la hipoglicemia (34mg % en uno de nuestros casos), la hipotermia (29°C en otro caso) o - la broncoaspiración (como el caso que falleció en esta serie, por distress respiratorio)²²⁵.

6. Resumen de las conclusiones.

6.1 En relación a la IMAG.

6.2 En relación a la INMAG.

6.3 Conclusión final.

- 6.1 Resumen de las conclusiones en relación a la intoxicación medicamentosa aguda grave (IMAG).
- 6.1.1 Durante los 7 años del presente estudio (1978-1984), han ingresado en la Area de Vigilancia Intensiva - del Hospital Clínico de Barcelona 300 IMAG, lo que representa el 14 % de la actividad asistencial en esta Unidad polivalente de Cuidados Intensivos.
- 6.1.2 La edad media de estos intoxicados ha sido de 37 - años, con un predominio del sexo femenino (63 %).
- 6.1.3 La intencionalidad de la intoxicación fue en el - 95 % de los casos una tentativa de suicidio. Un 49 % de estos pacientes habían realizado otros intentos de autolisis con anterioridad.
- 6.1.4 Un 75 % de los pacientes se intoxicaron con 2 o más principios activos. Los grupos farmacológicos - implicados con mayor frecuencia fueron los barbitúricos (51 %), las benzodiazepinas (49 %) y los antidepresivos (32 %).
- 6.1.5 El tipo de medicamento predominante ha variado con los años, destacando el progresivo descenso de los barbitúricos y el ascenso de las benzodiazepinas; este cambio coincide con el observado en las intoxicaciones medicamentosas que se asisten en Urgencias, y en las ventas de estos productos en las - farmacias.
- 6.1.6 El alcohol etílico se asoció en el 26 % de los casos a la intoxicación medicamentosa.

- 6.1.7 El intervalo transcurrido entre la intoxicación y la llegada al Servicio de Urgencias (intervalo - asistencial), fue de 3 horas o menos en el 51 % - de los casos, pero algunos pacientes (2 %) tardaron más de 24 horas.
- 6.1.8 Las causas fundamentales que motivaron con mayor frecuencia el ingreso en la A.V.I. fueron la depresión del nivel de conciencia (92 %, y que incluía en ocasiones la insuficiencia ventilatoria de origen central), la necesidad de un control electrocardiográfico o hemodinámico (38 %) o la presencia de complicaciones respiratorias (10 %).
- 6.1.9 La puntuación media del índice de gravedad SAPS - fue de 11,2. De los diversos grupos de fármacos, ninguno de ellos se asoció de forma significativa a una mayor puntuación total; pero si se analizan por separado los 14 parámetros que integran este índice, sí que se encontraron diferencias en 2 de ellos: la edad (los intoxicados por benzodiazepinas son mayores que los intoxicados - por otros grupos, en particular por antidepresivos) y los niveles de glicemia (los intoxicados - con barbitúricos tienen mayores desviaciones de - los valores normales).
- 6.1.10 El sistema nervioso fue el afectado con mayor frecuencia, ya que el 97 % de los pacientes presentaban trastornos de la conducta o de la conciencia, el 85 % estaban en coma, el 28 % tenían una depresión respiratoria de origen central y un 5 % tuvieron convulsiones.

- 6.1.11 No se ha encontrado relación estadística entre los distintos tipos de fármacos y la profundidad del coma o la presencia de una depresión respiratoria de origen central, pero las IMAG por antidepresivos fueron las que menos se acompañaron de estas manifestaciones.
- 6.1.12 Los trastornos cardiocirculatorios o la necesidad de monitorización electrocardiográfica, fue el segundo motivo de ingreso; un 6 % de los pacientes tuvieron un shock y un 4 % arritmias graves. Tres enfermos presentaron un paro cardíaco que pudo ser recuperado.
- 6.1.13 Aunque la patología pulmonar intrínseca fue sólo el tercer motivo de ingreso en la A.V.I. (se excluye de esta consideración la depresión ventilatoria de origen central), durante su estancia en la Unidad el 72 % de los intoxicados tuvieron alteraciones del gradiente alveolo-arterial, el 63 % del coeficiente alveolo-arteriolar, y el 43 % de la radiografía de tórax. Sólo el 24,7 % de los casos mantuvieron a lo largo de su estancia en la Unidad el gradiente y la radiografía siempre normales.
- 6.1.14 Los trastornos del gradiente alveolo-arterial se asociaron significativamente a la mayor edad ($p < 0,025$), mayor intervalo asistencial ($p < 0,01$), mayor riesgo de broncoaspiración ($p < 0,0025$), mayor índice SAPS ($p < 0,001$), coma más profundo -

($p < 0,025$), depresión respiratoria de origen central ($p < 0,01$) y radiografía de tórax anormal ($p < 0,001$).

- 6.1.15 Los trastornos del cociente arteriolo-alveolar, tienen exactamente el mismo sentido que los del gradiente alveolo-arterial, por lo que siendo aquél - de mucho más simple cálculo y valoración, es preferible su uso.
- 6.1.16 Las alteraciones radiológicas más frecuentes fueron las imágenes de broncoaspiración (55 %), atelectasia (43 %), edema pulmonar (13 %), neumonía bacteriana (10 %) y neumotórax (4 %).
- 6.1.17 Las broncoaspiraciones afectaron predominantemente a los segmentos basales del hemitórax derecho y - las atelectasias a ambos lóbulos inferiores. El edema pulmonar fue generalmente no cardiogénico, - pero por lo menos en 2 casos se relacionó con una situación hipervolémica; tres de estos edemas reunieron criterios de distress respiratorio. La - neumonía bacteriana asentó en general sobre pulmones ya patológicos (con broncoaspiración o atelectasias); los gérmenes más habituales de sobreinfección respiratoria fueron los estreptococos, los estafilococos y las neisserias.
- 6.1.18 No se ha encontrado significación estadística entre el grupo de fármacos y las alteraciones radio-

lógicas, pero los intoxicados por antidepresivos - tienen mayor prevalencia de radiografías normales; las imágenes de broncoaspiración inciden más entre los antidepresivos, y las de atelectasia o edema - pulmonar entre los barbitúricos.

- 6.1.19 Excepto en 4 casos de edema pulmonar, las radiografías anormales de 117 pacientes, pudieron relacionarse siempre con diversos tipos de complicaciones (atelectasias, broncoaspiraciones, etc...), sin - que exista evidencia alguna que permita imputar es - tas alteraciones o los trastornos gasométricos, a un efecto tóxico directo del fármaco sobre el aparato respiratorio.
- 6.1.20 En conjunto, las anomalías en la radiografía de tórax se asociaron significativamente a la mayor - edad ($p < 0,001$), mayor intervalo asistencial - ($p < 0,001$), mayor riesgo de broncoaspiración - ($p < 0,001$), mayor índice SAPS ($p < 0,001$), coma más profundo ($p < 0,001$), depresión respiratoria central ($p < 0,001$), gradiente alveolo-arterial patológico ($p < 0,001$) y prolongación de la estancia en - la A.V.I. ($p < 0,005$) y en el Hospital ($p < 0,001$).
- 6.1.21 La presencia de la radiografía de tórax anormal y/o el gradiente alveolo-arterial patológico en el mismo paciente, se asoció significativamente a la mayor edad ($p < 0,01$), mayor intervalo asistencial - ($p < 0,025$), mayor riesgo de broncoaspiración ---

($p < 0,01$), mayor puntuación SAPS ($p < 0,001$), mayor profundidad del coma ($p < 0,01$) y depresión respiratoria central ($p < 0,025$).

- 6.1.22 No se detectó ninguna insuficiencia renal aguda orgánica atribuible al efecto del medicamento, excepto en una paciente que ingirió alcohol yodado.
- 6.1.23 Se detectaron un 6 % de hemorragias digestivas altas, siempre leves y autolimitadas, y presumiblemente relacionadas con lesiones agudas de la mucosa gástrica.
- 6.1.24 La epidermólisis y la rabdomiólisis estuvieron presentes en un 8 y en un 13 % de los intoxicados; - los fármacos más implicados fueron los barbitúricos y las benzodiazepinas.
- 6.1.25 El 61 % precisaron intubación traqueal y el 29 % - ventilación mecánica, para garantizar una adecuada ventilación y oxigenación pulmonar. Estas medidas comportaron en ocasiones yatrogenia: 6 casos de atelectasia por excesiva introducción del tubo endotraqueal y 4 casos de neumotórax por barotrauma (aunque en 2 de ellos coincidió con la colocación de un catéter de subclavia).
- 6.1.26 El lavado gástrico (52 %) y la diuresis forzada alcalina (46 %) fueron las medidas terapéuticas específicas más utilizadas; a ellas se asoció en ocasiones la yatrogenia: broncoaspiración durante la

manipulación gástrica, y edemas pulmonares por hipervolemia. La piridoxina se ha confirmado como un antídoto muy eficaz en la intoxicación por isoniazida. La depuración extra-renal, tiene un papel muy restringido en el tratamiento de la intoxicación medicamentosa.

- 6.1.27 El promedio de estancia en la A.V.I. (< 3 días) y en el Hospital (< 11 días) fue relativamente corto, y la prolongación de la estancia se asoció significativamente ($p < 0,005$) con la presencia de patología respiratoria.
- 6.1.28 La mortalidad de la serie, incluyendo las muertes ocurridas durante todo el período de estancia hospitalaria, fue muy baja: 2,7 %. La mortalidad dentro de la A.V.I., e imputable sólo a la intoxicación medicamentosa, es del 1,3 %. Dos de estos enfermos fallecieron por un distress respiratorio y otros dos por la cardiotoxicidad del fármaco implicado en la intoxicación.

- 6.2 Resumen de las conclusiones en relación a la intoxicación no medicamentosa aguda grave (INMAG).
- 6.2.1 Durante los 7 años del estudio, han ingresado en la A.V.I. 65 INMAG, lo que representa el 3 % de la actividad asistencial y una proporción de 2:9 en comparación con la IMAG.
- 6.2.2 Su edad media es de 36 años, igual que en la IMAG, pero predomina el sexo masculino (54 %).
- 6.2.3 La prevalencia de las tentativas de suicidio como motivo de la intoxicación es relativamente baja - (42 %), pero varía mucho en función del tipo de tóxico (productos cáusticos: 100 %; heroína: 0 %); - incluso entre los que intentaron suicidarse, hay - menos antecedentes de tentativas previas: 34,6 % - (frente al 49 % en la IMAG).
- 6.2.4 La vía de entrada del tóxico es más diversificada (en comparación con la IMAG): oral (58 %), pulmonar (21 %) y parenteral (21 %), y estuvo muy relacionada con el tipo de tóxico.
- 6.2.5 Los productos tóxicos más implicados fueron los alcoholes (etanol, metanol, etilenglicol), los cáusticos (clorhídrico, sulfúrico, acético), los gases (monóxido de carbono, cloro, sulfhídrico), las drogas de abuso (heroína, datura de estramonio) y los pesticidas (insecticidas, rodenticidas y herbicidas).

- 6.2.6 El intervalo promedio entre la intoxicación y la llegada a Urgencias fue de más de 6 horas; un 57 % tardó 3 o menos horas, pero un 9 % tardó más de 12 horas, y hubo un caso de 78 horas.
- 6.2.7 La afectación neurológica (67 %), respiratoria -- (29 %) o digestiva (25 %) representa el compromiso orgánico más frecuente como causa de ingreso en la UCI; en concreto es la presencia de coma (intoxicación por alcoholes, sobredosis de heroína), edema pulmonar (heroína, gases irritantes) o corrosión digestiva (productos cáusticos).
- 6.2.8 La puntuación media del índice SAPS fue de 18,3, significativamente superior a la observada en la IMAG.
- 6.2.9 La puntuación media del índice de profundidad del coma fue de 2,27, inferior a la observada en la IMAG, y muy relacionada con el tipo de tóxico.
- 6.2.10 La depresión respiratoria de origen central, tuvo una prevalencia análoga a la observada en la IMAG (29 %); se detectó en el 82 % de las sobredosis de heroína y en el 42 % de las intoxicaciones etílicas. Sólo estuvo presente en una de las intoxicaciones por monóxido de carbono, y en ninguno de los intoxicados por cáusticos.

- 6.2.11 Los trastornos gasométricos en forma de aumento del gradiente alveolo-arterial, o descenso del cociente arteriolo-alveolar, estuvieron presentes en el 90 % de los pacientes de esta serie, siendo algo más frecuente la alteración del gradiente (89 %) que la del cociente (84 %). Esta prevalencia es significativamente superior ($p < 0,01$) a la observada en la IMAG.
- 6.2.12 Un 47 % de los pacientes presentaron alteraciones radiológicas; los hallazgos más frecuentes fueron las imágenes de edema pulmonar (54 %), neumonía bacteriana (25 %) y barotrauma (25 %). Considerados en su conjunto, la prevalencia de alteraciones radiológicas fue estadísticamente superior ($p < 0,01$) a la observada en la IMAG.
- 6.2.13 El 46 % de los pacientes tuvieron la gasometría y la radiografía patológicas, un 42 % la gasometría patológica pero la radiografía normal, y un 12 % la radiografía y los gases normales. Ningún paciente tuvo una radiografía patológica, conservando los gases normales.
- 6.2.14 El edema pulmonar fue más frecuente entre los intoxicados por heroína y monóxido de carbono.
- 6.2.15 Cinco pacientes reunieron criterios de edema pulmonar no cardiogénico y distress respiratorio del adulto: los intoxicados por paraquat y heroína, lo presentaron en relación a la repercusión pulmo

nar del tóxico que llegó por vía sistémica; los - intoxicados por endrin y clorhídrico, presentaron el distress a consecuencia de la broncoaspiración del tóxico; el intoxicado por etanol, presentó el distress por una broncoaspiración del contenido - gástrico. Sólo uno de ellos (el heroínómano) so brevivió.

- 6.2.16 La neumonía bacteriana fue detectada con mayor fre cuencia que en la serie de IMAG. Esta complica- ción asentó siempre sobre pulmones previamente al- terados (neumonía por aspiración, atelectasia, ede_e ma pulmonar), y se asoció a un mal pronóstico (86 % de mortalidad).
- 6.2.17 En los pacientes con signos clínicos de sobreinfecc ión bronquial, los estreptococos y las Neisserias fueron los gérmenes hallados con más frecuencia en los cultivos de las secreciones.
- 6.2.18 La atelectasia pulmonar se dió siempre entre pacien_e tes sometidos a intubación y ventilación mecánica, y fue mucho menos frecuente que en los pacientes - con intoxicaciones medicamentosas.
- 6.2.19 La neumonía por aspiración fue excepcional, mientras que en la IMAG es la primera causa de imágenes de - condensación.
- 6.2.20 El 74 y 53 % de los pacientes precisaron respectiva_e mente intubación traqueal y ventilación mecánica, - prevalencia significativamente superior a la obser- vada en la IMAG.

- 6.2.21 La yatrogenia no ha sido cualitativamente diferente de la objetivada en la IMAG, pero sí más frecuente, debido, en general, a la necesidad de una intervención terapéutica más agresiva: Hubo 7 neumotórax, 5 de los cuales habían precisado ventilación mecánica controlada con presión positiva espiratoria final, aunque a 3 de ellos se les colocó - también un catéter de subclavia. Hubo una atelectasia lobar por excesiva introducción del tubo endotraqueal, y una neumonía por aspiración al penetrar en la vía aérea material de contraste radiológico.
- 6.2.22 Como tratamiento toxicológico específico, los antidotos se utilizaron con frecuencia: naloxona para la heroína, oxígeno para el monóxido de carbono, - etanol para el metanol y el etilenglicol, y fisos-tigmina para los anticolinérgicos, entre otros. Todos los intoxicados con productos cáusticos precisaron tratamiento quirúrgico.
- 6.2.23 La depuración extrarrenal tiene mayores indicaciones entre las INMAG. Se utilizó en 7 intoxicados: 3 por metanol, 1 por etilenglicol, 1 por paraquat, 1 por endrin y 1 por talio, sin conseguir evitar que 4 de ellos fallecieran.
- 6.2.24 El promedio de estancia en la A.V.I. (>6 días) y en el Hospital (>19 días) es significativamente - superior al observado en las IMAG.

- 6.2.25 La mortalidad de esta serie es 11 veces superior - (31 %) a la observada en la IMAG, en particular en el grupo de intoxicados por cáusticos (78 %) y en los que inhalaron monóxido de carbono (38 %). La mortalidad se asoció significativamente a la mayor edad, al mayor índice SAPS y a la presencia de - anormalidades radiográficas.
- 6.2.26 En todos los casos la mortalidad pudo relacionarse directamente con los efectos tóxicos del producto, excepto en un intoxicado por etanol que falleció - como consecuencia de un distress respiratorio por un síndrome de Mendelson.

6.3 Conclusión final.

Los datos epidemiológicos obtenidos en nuestro medio en los últimos 35 años demuestran que el fenómeno de la intoxicación medicamentosa tiene una importancia creciente, representando en la actualidad la urgencia toxicológica un 5 % de la demanda asistencial en cualquier Servicio de Urgencias Médicas de un gran Hospital. No existe evidencia alguna de que esta situación vaya a cambiar en los próximos años.

Un porcentaje pequeño de estas intoxicaciones agudas, pueden conducir al paciente a una situación crítica, por el deterioro o insuficiencia de alguna de sus funciones vitales. En el área metropolitana de Barcelona, un 6,5 % de los intoxicados que acuden a Urgencias van a requerir por este motivo el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, donde un personal cualificado dispondrá de los elementos necesarios para el tratamiento etiológico y sintomático de las manifestaciones clínicas de la intoxicación, al tiempo que se aplican las medidas para: a) impedir que continúe la absorción del tóxico, b) neutralizar los efectos del tóxico absorbido, y c) acelerar su eliminación.

El presente estudio realizado a lo largo de 7 años en una de estas Unidades, y dirigido fundamentalmente hacia la intoxicación medicamentosa y su patología respiratoria asociada, permite las siguientes conclusiones de interés práctico:

- 1ª Aunque la patología pulmonar es sólo en un 10 % de los casos la causa fundamental de ingreso en la UCI, a lo largo de la estancia en la Unidad llega a evidenciarse de una u otra forma en el 75 % de las intoxicaciones medicamentosas, aún excluyendo las depresiones ventilatorias de origen central que de hecho afectaron al 28 % de los intoxicados. En tanto en cuanto el aparato respiratorio es una de las funciones vitales del organismo, estas cifras demuestran la atención preferente que debe dirigirse hacia el mismo.
- 2ª Dentro de la patología respiratoria que han presentado estos pacientes, destaca la elevada frecuencia de neumonías por aspiración y de atelectasias. Con relación a las primeras, se ha podido comprobar en algunos casos su relación con actitudes terapéuticas; en base a ello, es preciso recomendar: a) que no se realicen lavados gástricos que no estén indicados. b) Que si están indicados y se realizan, exista una certeza razonable de que el enfermo no broncoaspirará, lo que en Intensivos equivale en general a la necesidad de intubación traqueal, garantizando un buen neumotaponamiento. c) Que si se indica la administración de adsorbentes (carbón) o catárticos (sulfato sódico) se tomen las mismas precauciones que para un lavado. d) Que no se dejen colocadas sondas nasogástricas sin función específica, que dejan abiertos los esfínteres esofágicos superior e inferior, y facilitan, en definitiva, el reflujo y la broncoaspiración. e) Que mientras dure el estado de coma se deje siempre al enfermo en posición de anti-Trendelenburg, para no facilitar el reflujo.

- 3ª En relación a la profilaxis y tratamiento de las atelec_utasias se debería: a) evitar la hipoventilación por de_upresión respiratoria (que facilita el colapso alveolar y la sobreinfección), no dudando en indicar la ventilación mecánica asistida, hasta que las condiciones del paciente garanticen una correcta ventilación; otra opción, probablemente menos eficaz, es la aplicación de presión positiva continua o espiratoria en las vías aéreas (CPAP, PEEP); b) garantizar una buena humidifica_ución (mediante el uso de nebulizadores o filtros humectantes); c) utilización sistemática de fluidificantes (tipo N-acetil-cisteína); d) aplicación frecuente de medidas de fisioterapia respiratoria.
- 4ª Aunque la frecuencia de edemas pulmonares es mucho menor, ésta disminuirá al indicar correctamente la diuresis forzada (que en la actualidad tiene unas indicaciones muy restringidas) y al controlar el balance hídrico y salino (no dudando en utilizar diuréticos en caso necesario, o suspender la pauta).
- 5ª El intoxicado medicamentoso no está exento del riesgo de yatrogenia, en particular del neumotórax secundario a la ventilación mecánica o a la colocación de catéteres por vía subclavia, o de la atelectasia por excesiva introducción del tubo endotraqueal, por lo que es necesario el control clínico y radiológico regular tras su aplicación.

Finalmente, tener en cuenta que cuando llegue a Urgencias un intoxicado medicamentoso, de más de 40 años, en coma, con un índice SAPS de más de 14, con depresión respiratoria central y que haga más de 6 horas desde el momento de la ingesta del medicamento es, desde el punto de vista estadístico, un firme candidato a la presentación de complicaciones respiratorias, y que sobre este sistema deben aplicarse especiales medidas diagnósticas, profilácticas y terapéuticas.

7 Bibliografia.

1. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA
Diccionario de la lengua española.
Madrid, 1970
2. J. PICOCHÉ
Dictionnaire étymologique.
Paris: Le Robert, 1979
3. J.R. LAPORTE y G. TOGNONI
Principios de epidemiología del medicamento.
Barcelona: Salvat Editores, 1983
4. D. GRACIA, G. FOLCH, A. ALBARRACIN, ET AL.
Historia del medicamento.
Barcelona: Ediciones Doyma, 1984
5. J. POULET, J.C. SOURNIA y M. MARTINY
Histoire de la Médecine, Tomo V.
Paris: Société française d'éditions professionnelles,
médicales et scientifiques, 1978
6. D. GRACIA, A. ALBARRACIN, E. ARQUIOLA, ET AL.
Historia del medicamento.
Barcelona: Ediciones Doyma, 1985 (v.t. cita 4)
7. P. LAIN
Historia de la Medicina.
Barcelona: Salvat Editores, 1982

8. R. ALSTAEDTER
Aspirina, el fármaco de un siglo.
Barcelona: Química Farmacéutica Bayer, S.A., 1983
9. D. GRACIA
Cantidad y calidad en el tratamiento médico.
Jano 1986; 30: (729) 2587-2588 y (730) 2720-2722
10. D. GRACIA
Calidad y tratamiento: introducción histórica.
Jano 1986; 30: (719) 1338-1340 y (721) 1516-1518
11. J. PERET
Calidad de vida, calidad de tratamiento.
Jano 1986; 30: (716) 998-1000
12. J.R. LAPORTE, X. CARNE y M. PORTA
La evaluación de los medicamentos tras su comercialización.
Med Clin (Barc) 1983; 81: 772-774
13. L. ROCHE
La toxicovigilance: situation et objectifs.
Cah Méd 1980; 6: 289
14. J.R. LAPORTE, M. PORTA, D. CAPELLA y M.E. FRATI
La notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos.
Med Clin (Barc) 1982; 79: 287-291
15. P. MEYER
La révolution des médicaments.
Paris: Fayard, 1984

16. N. LERY
La toxicovigilance: une méthodologie d'étude des effets indésirables des produits chimiques.
J Tox Med 1983; 3: 161-176
17. L. ROCHE y J.M. ROUZIOUX
Toxicologie clinique, centre anti-poisons et toxicovigilance.
J Tox Méd 1981; 1: 221-230
18. S. NOGUE
Medicina intensiva y toxicología clínica.
Med Clin (Barc) 1983; 81: 342-344
19. J. CAMP
Intoxicaciones agudas: datos históricos.
MIR 1981; 3: 62-63
20. L.J. CASARETT y J. DOULL
Toxicology; the basic science of poisons.
New York: Mac Millan Publishing Co, 1975
21. A. BERTRAN y J. CORBELLA
Breus notes històriques sobre la toxicologia a Catalunya.
I Congrés Internacional d'Història de la Medicina Catalana.
Barcelona-Montpeller 1970; III: 416-421
22. M. CAMPO
La enfermedad en los pueblos prerromanos del norte peninsular.
Jano 1986; 30: (728) 2377-2386

23. L. ROCHE
Toxicologie clinique, centre anti-poisons et toxicovigilance.
Méd et Hyg 1979; 37: 2562-2565
24. B. SARRO
Suicidio.
Jano 1979; (399): 33-34
25. C. GUILLON y Y. LE BONNIEC
Suicidio. Técnicas, historia, actualidad.
Barcelona: Editorial Ate, 1982
26. M. REPETTO
Toxicología de la drogadicción.
Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A., 1985
27. J. AIKMAN
The problem of accidental poisoning in childhood.
JAMA 1934; 103: 640-643
28. H.S. MARTLAND
Carbon monoxide poisoning.
JAMA 1934; 103: 643-644
29. A. RAVINA y R. TARGOWLA
Considérations sur les intoxications accidentelles et volontaires traitées dans un Service de Médecine Générale.
Presse Méd 1950; 58: 1321-1322

30. S. MOESCHLIN
Clínica y terapéutica de las intoxicaciones.
Barcelona: Editorial Científico-Médica, 1954
31. N. KESSEL
Self poisoning.
Br Med J 1965; 2: 1265-1270
32. A.A.H. LAWSON y I. MITCHELL
Patients with acute poisoning seen in a General Medical
Unit (1960-1971).
Br Med J 1972; 4: 153-156
33. A.J. SMITH
Self-poisoning with drugs: a worsening situation.
Br Med J 1972; 4: 157-159
34. A.T. PROUDFOOT y J. PARC
Changing pattern of drug used for self-poisoning.
Br Med J 1978; 1: 90-93
35. A.H. GHODSE
Deliberate self-poisoning.
Br Med J 1977; 1: 805-808
36. G.N. VOLANS, G.M. MITCHELL, A.T. PROUDFOOT, ET AL.
National poisons information services: report and
comment 1980.
Br Med J 1981; 282: 1613-1615

37. S.O. LARSSON y G. SUNDKVIST
Acute intoxication.
Acta Med Scand 1974; 195: 515-520
38. F. HASSANYEH, A.F. FAIRBAIRN y D. ECLESTON
Self poisoning; a review of 100 cases.
Practitioner 1981; 225: 872-877
39. L. PUEYO
Análisis de los aspectos médico-legales y toxicológicos en la Gaceta Médica Catalana durante el siglo XIX.
Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1985
40. A.H. GHODSE, M. SHEEHAN, C. TAYLOR y G. EDWARDS
Deaths of drug addicts in the United Kingdom 1967-1981.
Br Med J 1985; 290: 425-428
41. R. NOLLA
Estudio estadístico de los intoxicados ingresados en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona durante el quinquenio de 1951-1955.
Arch Españ Med Int 1956; II: 283-288
42. P. LAWIN
Cuidados Intensivos.
Barcelona: Salvat Editores, S.A., 1973
43. C. CLEMMESSEN y E. NILSSON
Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning; the Scandinavian method.
Clin Pharmacol Therap 1961; 2: 220-229

44. A. PROUDFOOT
Intoxicaciones agudas; diagnóstico y tratamiento.
Barcelona: Ediciones Doyma, 1985
45. G.E. MAWER y H.A. LEE
Value of forced diuresis in acute barbiturare
poisoning.
Br Med J 1968; 2: 790-793
46. G.E. SCHREINER, L.B. BERMAN, J. GRIFFIN y J. FEYS
Specific therapy for salicylism.
New Engl J Med 1955; 253: 213-217
47. H. YATZIDIS
A convenient haemoperfusion micro-apparatus over
charcoal for the treatment of endogenous and exoge-
nous intoxication. Its use as an artificial kidney.
Proc Eur Dial Transpl Assoc 1964; 1: 83-87
48. S. POND, J. ROSENBERG, N.L. BENOWITZ y S. TAKKI
Pharmacokinetics of haemoperfusion for drug overdose.
En: M. GIBALDI y L. PRESCOTT. Handbook of clinical
pharmacokinetics. New York: Adis Health Science
Press, 1980
49. V. AUSINA y I. ANGUERA
Aportación a la epidemiología de las tentativas de sui-
cidio en la ciudad de Barcelona. Revisión de 291 ca-
sos asistidos en un Hospital General.
Med Clin (Barc) 1975; 64: 452-456

50. J. MILLA, J. CAMP, A. BORRAS, P. MUNNE y A. ANGUITA
Epidemiology of the acute intoxication in Barcelona.
Acta Pharmacol Toxicol 1977; 41 (suppl II): --
562-569
51. J. CAMI, M. FRATI y M.L MARTIN
Intoxicación aguda en Barcelona; epidemiología y -
consideraciones sobre su terapéutica.
Med Clin (Barc) 1980; 75: 287-291
52. J. TINKER y M. RAPIN
Care of the critically ill patient.
Beccles: Springer-Verlag, 1983
53. J.L. BARRIO y M. FRANCO
Intoxicación medicamentosa aguda; estudio de los -
casos atendidos en el Servicio de Urgencias del Hos-
pital de la Santa Creu i Sant Pau (1981).
Sant Pau 1983; 4: 7-10
54. J. CAMP, A. BORRAS, J. MILLA, P. MUNNE y A. ANGUITA
Intoxicación medicamentosa aguda voluntaria; análi-
sis epidemiológico de 300 casos de intento de auto-
lisis por ingesta de medicamentos.
Med Clin (Barc) 1977; 69: 178-183
55. J. MONTEIS, F. ALVAREZ, R. SEGARRA y J. CAMI
Factores de ingreso en la intoxicación medicamentosa
aguda.
Med Clin (Barc) 1984; 82: 475-478

56. S. NOGUE, J. CAMP, A. BORRAS, ET AL.
Epidemiología de la intoxicación aguda en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Barcelona, durante el período de mayo a julio de 1985.
Datos no publicados.
57. P.J. CABALLERO, M.S. DORADO y F. ALONSO
Intoxicación aguda: estudio de 673 casos.
Med Clin (Barc) 1981; 77: 139-145
58. R. PALOP, F.L. MORALES, C. RODRIGUEZ y J. ESPLUGAS
Intoxicaciones agudas y reacciones alérgicas medicamentosas. Estudio de 532 casos.
Med Clin (Barc) 1984; 82: 651-655
59. F. SANCHEZ, F. FURQUET, J. GARCIA ET AL.
Intoxicaciones agudas: revisión a propósito de una amplia casuística.
Urgencias 1983; 10: 504-511
60. S. MAIRATA, A. MOREY, A. LADARTA ET AL.
Intoxicación medicamentosa aguda voluntaria. Estudio epidemiológico en Mallorca.
Rev Clin Esp 1981; 163: 307-310
61. J. CAMI, F. ALVAREZ, J. MONTEIS, ET AL.
Heroína: nueva causa de urgencias toxicológicas.
Med Clin (Barc) 1984; 82: 1-4

62. G. GINIES, F. LAMISSE, J. GAUTIER, ET AL.
Les intoxications aiguës; à propos de 1200 observations.
Sém Hôp Paris 1978; 54: 1130-1136
63. J. VELVART
Epidemiologie der akuten medikamentösen. Vergiftungen
in der Schweiz.
Schweiz Med Wschr 1982; 112:1101-1104
64. A. FOGH, U. KLIXBULL, G. DAMGARD y F. GYNTELBERG
Pattern of inquiries to the Danish poison information
centre during the period 1969-1980.
Dan Med Bull 1984; 31: 48-55
65. W. THOMSON, J.M. PATERSON y A. MORRISON
Accidental and self-induced poisoning.
Public Health 1980; 94: 356-361
66. R. NOUSIAINEN y H. BJORKSTAM
A retrospective study on acute poisonings treated in
three Finnish central hospitals during 1956-57 and -
1966-1967.
Scand J Clin Lab Invest 1970; supp 113: 97
67. T. LITOVITZ y J.C. VELTRI
Annual report of the American Association of Poison
Control Centers.
Am J Emerg Med 1984; 3: 423-450

68. M.K. SYKES, M.W. McNICOL y E.J.M. CAMPBELL
Respiratory failure.
Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1976
69. A.M. Taveira
Principles of respiratory therapy.
En: L.M. HADDAD y J.F. WINCHESTER. Poisoning and
drug overdose. Philadelphia: W.B. Saunders Com-
pany, 1983
70. J.B. WEST
Disturbances of respiratory function.
En: R.G. PETERSDORF, R.D. ADAMS, E. BRAUNWALD, ET AL.
Harrison's. Principles of internal medicine.
Tokyo: Mc Graw-Hill International Book Company, 1984
71. B. KISSIN
Alcohol abuse and alcohol-related illnesses.
En: J.B. WYNGAARDEN y L.H. SMITH. Cecil. Textbook of
medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1985
72. W. HANSON
Diseases produced by the consumption of food and drink.
En: W. HANSON. Toxic emergencies. New York: Chur-
chill Livingstone, 1984
73. P. NADAL y S. NOGUE
Sobredosis y edema agudo de pulmón por heroína.
Med Interna 1986; en prensa

74. A.H. GHODSE, M. SHEEHAN, B. STEVENS, ET AL.
Mortality among drug addicts in Greater London.
Br Med J 1978; 11: 1742-1744
75. L. MARRUECOS, M.E. FRATI y S. NOGUE
Intoxicaciones agudas.
En: A. ESTEBAN, A. TOMASA y A. NET. Avances en
Medicina Intensiva. Barcelona: Editorial Científico-Médica, 1983
76. J.M. MIRO, S. NOGUE, A. MAS, ET AL.
Intoxicación mortal por paraquat. Presentación de
dos nuevos casos y revisión de la literatura.
Med Clin (Barc) 1983; 81: 350-354
77. J.S. WALTERS, J.H. WOODRING, C.B. STELLING y
H.D. ROSENBAUM
Salicylate-induced pulmonary edema.
Radiology 1983; 146: 289-293
78. L. MARRUECOS, A. ROGLAN y A. ARTIGAS
Edema agudo de pulmón en el intoxicado grave.
Sant Pau 1982; 2: 1-4
79. P. NADAL, S. NOGUE, A. MAS, ET AL.
Edema agudo de pulmón no cardiógeno en intoxicados
por heroína.
Med Clin (Barc) 1978; 70: 1-4
80. D.L. WOOD, M.J. OSBORN, J. ROOKE y D.R. HOLMES
Amiodarone pulmonary toxicity.
Mayo Clin Proc 1985; 60: 601-603

81. R.B. WEIS y F.M. MUGGIA
Neumopatías inducidas por fármacos citotóxicos empleados hasta 1980.
Am J Med (ed española) 1980; 11: 127-135
82. K. KULIG y B.H. RUMACK
Hydrocarbon ingestion.
En: M.J. BAYER, B.H. RUMACK y L.E. WANKE. Toxicologic emergencies. Bowie: R.J. Brady Company, 1984
83. V.E. GOULD, R. TOSCO, R.F. WHEELIS, ET AL.
Oxygen pneumonitis in man.
Lab Invest 1972; 26: 499-508
84. P. TAYLOR
Agentes bloqueadores neuromusculares.
En: A. GOODMAN, L.S. GOODMAN y A. GILMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1981
85. D.M. DAVIES
Textbook of adverse drug reactions.
Oxford: Oxford University Press, 1977
86. D.A. SPYKER
Strychnine.
En: L.M. HADDAD y J.F. WINCHESTER. Poisoning and drug overdose. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1983

87. L.M. HADDAD
The organophosphate insecticides.
En: L.H. HADDAD y J.F. WINCHESTER. Poisoning and
drug overdose. Philadelphia: W.B. Saunders Company,
1983
88. R.S. IRWIN y R.W. CORWIN
Aspiration.
En: J.M. RIPPE, R.S. IRWIN, J.S. ALPERT y J.E. DALEN.
Intensive Care Medicine. Boston: Little, Brown and
Company, 1985
89. C.L. MENDELSON
The aspiration of stomach contents into the lungs
during obstetric anesthesia.
Am J Obstet Gynecol 1946; 52: 191-205
90. D.J. SCHWARTZ, J.W. WYNE, C.P. GIBBS, ET AL.
The pulmonary consequences of aspiration of gastric
contents at ph values greater than 2'5.
Am Rev Respir Dis 1976; 114: 1129-1136
91. F.C. LUFT, E.C. KLATTE, A.E. WEYMAN, ET AL.
Cardiopulmonary effects of volume expansion in man:
radiographic manifestations.
Am J Radiol 1985; 144: 289-293
92. S.J. JAY, W.G. JOHANSON y A.K. PIERCE
Respiratory complications of overdose with sedative
drugs.
Am Rev Respir Dis 1975; 112: 591-598

93. J.W. WYNNE y J. H. MODELL
Respiratory aspiration of stomach contents.
Ann Intern Med 1977; 87: 466-474
94. E.J. HUXLEY, J. VIROSLAV, W.R. GRAY y A.K. PIERCE
Pharyngeal aspiration in normal adults and patients
with depressed consciousness.
Am J Med 1978; 64: 564-568
95. P. SCHOLMERICH
Planeamiento, organización y aprovisionamiento de una
unidad de cuidados intensivos.
En: P. SCHOLMERICH, H.P. SCHUSTER, H. SCHONBORN y P.P.
BAUM. Cuidados intensivos en medicina. Barcelo-
na: Editorial Toray, S.A., 1977
96. W.A. KNAUS, J.E. ZIMMERMAN, D.P. WAGNER, ET AL.
Apache: acute physiology and chronic health evaluation;
a physiologically based classification system.
Crit Care Med 1981; 9: 591-597
97. W.A. KNAUS, E.A. DRAPER, D.P. WAGNER y J.E. ZIMMERMAN
Apache II: a severity of disease classification system.
Crit Care Med 1985; 13: 818-829
98. J.R. LE GALL, P. LOIRAT, A. ALPEROVITCH, ET AL.
A simplified acute physiology score for ICU patients.
Crit Care Med 1984; 12: 975-977

99. G. TEASDALE, B. JENNETT y M. BOND
Assesment of coma and impaired consciousness; a practical scale.
Lancet 1974; 2: 81-84
100. H. MATTEW y A.A.H. LAWSON
Treatment of common acute poisonings.
Edinburgh: Livingstone, 1970
101. C.E. REED, M.F. DRIGGS y C.C. FOOTE
Acute barbiturate intoxication; a study of 300 cases based on a physiologic system of classification of the severity of the intoxication.
Ann Intern Med 1952; 37: 290-303
102. A.H. MORRIS, R.E. KANNER, R.O. CRAPO y R.M GARDNER
Clinical pulmonary function testing.
Salt Lake City: Intermountain Thoracic Society, 1984
103. J.B. WEST y P.D. WAGNER
Pulmonary gas exchange.
En: J.B. WEST. Bioengineering aspects of the lung.
New York: Marcel Dekker, 1977
104. R. GILBERT y J.F. KEIGHLEY
The arterial/alveolar oxygen tension ratio; an index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations.
Am Rev Respir Dis 1974; 109: 142-145

105. J. SIERRA y S. NOGUE
Hipotermia.
Med Integral 1983; 4: 276-286
106. R.G. FRASER y J.A.P. PARE
Diagnóstico de las enfermedades del tórax.
Barcelona: Salvat Editores, S.A., 1974
107. HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
Resum estadístic assistencial de 1983 i 1984.
Clínic 1985; 10: 13-17
108. J. MONTEIS, R. SEGARRA, S. NOGUE, ET AL.
Alteraciones electrocardiográficas en la intoxicación
aguda grave por barbitúricos, benzodiacepinas y anti-
depresivos tricíclicos.
Rev Clin Esp 1983; 169: 347-351
109. M.L. PEÑA, B. LOPEZ, E. SANCHEZ y A. GARCIA.
Ampollas y necrosis de las glándulas sudoríparas ecri-
nas en pacientes en coma inducido por drogas.
Med Clin (Barc) 1985; 84: 587
110. J. CAMP
Contribución al estudio de algunos factores peristásicos
y su influencia en la distribución epidemiológica de las
Urgencias.
Tesis Doctoral Universidad de Barcelona, 1986

111. A. GISSELMANN, A. ESCOUSSE, D. GUILLAUMAT y A. MARIN
Étude épidémiologique des moyens d'intoxication aiguë
volontaire observés pendant deux années au CHR de -
Dijon.
Méd Lég Tox 1980; 23: 239-247
112. F. ALVAREZ, J. MONTEIS y F.J. SOLSONA
Graduación de la asistencia en medicina intensiva; fun
cionamiento de una unidad de cuidados semi-intensivos.
Med Intensiva 1985; 9 (sup 1): 80
113. J.L. CORTES, E. DOMINGUEZ, J.L. RUBIO, ET AL
Intoxicaciones agudas 1977-1984: incidencia hospitala
ria y evolución en UCI.
An C Intensivos 1985; 2: 67-71
114. L. MARRUECOS, J. NOLLA, S. NOGUE, ET AL.
El intoxicado agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos.
A propósito de 202 observaciones.
Med Intensiva 1983; 7: 25-32
115. M.E. FRATI
Intervención del Servicio de Farmacología Clínica en el
tratamiento de los intoxicados agudos en la UCI.
Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1982.
116. T.A. STERN, A.G. MULLEY y G.E. THIBAULT
Life-threatening drug overdose.
JAMA 1984; 251: 1983-1985

117. G.E. THIBAUT, A.G. MULLEY y G.O. BARNETT
Medical intensive care: indications, interventions
and outcomes.
N Engl J Med 1980; 302: 938-942
118. C. BISMUTH, M. GAULTIER, P.E. FOURNIER y S. DALLY
Epidémiologie et coût des intoxications aiguës hospita-
lisées.
J Tox Méd 1981; 1: 239-248
119. J. JOUGLARD
Centre anti-poisons de Marseille. Hôpital Salvator.
Comunicación personal
120. J. KALLENBACH, P. BAGG, C. FELDMAN y S. ZWI
Experience with acute poisoning in an intensive care Unit.
S A Med J 1981; 59: 587-589
121. K. SKEGG, D.C.G. SKEGG y S.M. RICHARDS
Incidence of self poisoning in patients prescribed
psychotropic drugs.
Br Med J 1983; 286: 841-843
122. C. BREWER y R. FARMER
Self poisoning in 1984: a prediction that didn't come true.
Br Med J 1985; 290: 391
123. F. FREIXA y LL. BACH
Alcoholismo: conceptos básicos.
Jano 1985; 656: 9-10

124. R. GARDNER, R. HANKA, S.J. ROBERTS, ET AL.
Psychological and social evaluation in cases of deliberate self-poisoning seen in an accident department.
Br Med J 1982; 284: 491-493
125. R. ABIZANDA
Intento de desarrollo de un índice pronóstico de supervivencia.
Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1984
126. A. KRAJEVITCH y S. LAISNEY
Evaluation des soins dans le service de réanimation d'un hôpital général.
Presse Méd 1984; 13: 1730-1733
127. W.A. KANUS, E.A. DRAPER y D.P. WAGNER
Toward quality review in intensive care: the APACHE system.
Qual Rev Bull 1983; 9: 196-204
128. A. LOPEZ, F. TABOADA, S. AYMERICH, ET AL.
Niveles de gravedad y de asistencia en cuidados intensivos. Un estudio interhospitalario.
Rev. Clin Esp 1985; 176: 18-21
129. R. ABIZANDA, R. JORDA, J. BERGADA, ET AL.
Nivel de gravedad de los pacientes ingresados en UCI. Resultados de la aplicación del sistema APACHE.
Med Intensiva 1982; 6: 185-190
130. D.J. GREENBLAT, M.D. ALLEN, B.J. NOEL y R.I. SHADER
Acute overdosage with benzodiazepine derivative.
Clin Pharmac Therap 1977; 21: 497-514

131. C. THOMAS
Adult respiratory-distress syndrome in salicylate intoxication.
Lancet 1979; 1: 1294-1295
132. L. MANZANO, M. YEBRA, F. MERINO, ET AL.
Afección pulmonar por la amiodarona y anticuerpos antinucleares.
Rev Clin Esp 1986; 173: 80
133. H.S. TEIXIDOR, E. RUBIN, G.S. NOVICK y D.R. ALONSO
Smoke inhalation: radiologic manifestations.
Radiology 1983; 149: 383-387
134. F. NICOLAS, D. VILLERS y P. DESJARS
Influence de la pathologie iatrogène sur la morbidité et sur le pronostic en réanimation.
Ann Anesth Franç 1980; 3: 237-242
135. A.I. ARIEFF y E.A. FRIEDMAN
Coma following nonnarcotic drug overdose: management of 208 adult patients.
Am J Med Sciences 1973; 266: 405-426
136. G.R. SUTHERLAND, J. PARK y A.T. PROUDFOOT
Ventilation and acid-base changes in deep coma due to barbiturate or tricyclic antidepressant poisoning.
Clin Toxicol 1977; 11: 403-412

137. J.A. GOMEZ
Exploración funcional respiratoria durante la ventilación mecánica.
En: A. ESTEBAN, A. TOMASA y A. NET. Avances en Medicina Intensiva. Barcelona: Editorial Científico-Médica, 1983
138. J.B. WEST
Ventilación/perfusión alveolar e intercambio gaseoso.
Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1979
139. J. KLAMBUERG, F.L. LATORRE, I. PORTA, ET AL.
Complicaciones de la ventilación mecánica. Estudio prospectivo de 698 episodios consecutivos.
Med Intensiva 1981; 5: 175-184
140. T.J. VANDER
Atlas of bedside procedures.
Boston: Little, Brown and Company, 1979
141. J.M. CIVETTA
Invasive catherization.
En: W.C. SHOEMAKER y W.L. THOMPSON. Critical care. State of the art (Vol 1). Fullerton: The society of Critical Care Medicina, 1980
142. R.D. PANSON y C.L. WINEK
Aspiration toxicity of ketones.
Clin Toxicol 1980; 17: 271-317
143. G.A. CULVER, H.P. MAKEL y H.K. BEECHER
Frequency of aspiration of gastric contents by the lungs during anesthesia and surgery.
Ann Surg 1951; 133: 289-292

144. W. BERSON y J. ADRIANA
Silent regurgitation and aspiration of gastric content during anesthesia.
Anesthesia 1954; 15: 644-649
145. J.L. CAMERON, J. REYNOLDS y G.D. ZUIDEMA
Aspiration in patients with tracheostomies.
Surg Gynecol Obstet 1973; 136: 68-70
146. J.G. BARLETT y S.L. GORBACH
The triple threat of aspiration pneumonia.
Chest 1975; 68: 560-565
147. N.R. EADE, L.M. TAUSSIG y M.I. MARKS
Hydrocarbon pneumonitis.
Pediatrics 1974; 54: 351-356
148. G. FORBES y A. BRADLEY
Liquid paraffin as a cause of oil aspiration pneumonia.
Br Med J 1958; 2: 1566-1568
149. E.J. HUXLEY, J. VIROSLAV, W.R. GRAY y A.K. PIERCE
Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness.
Am J Med 1978; 64: 564-567
150. T. ALDRICH, J. MORRISON y T. CESARIO
Aspiration after overdosage of sedative or hypnotic drugs.
South Med J 1980; 73: 456-458

151. M. SUKUMARAN, M. GRANADA, H. BERGER , ET AL.
Evaluation of corticosteroid treatment in aspiration
of gastric contents: a controled clinical trial.
Mount Sinai J M 1980; 47: 335-340
152. S. GATES, T. HUANG y F. CHENEY
Effects of methylprednisolone on resolution of acid-
aspiration pneumonitis.
Arch Surg 1983; 118: 1262-1265
153. C.L. SPRUNG, G. PONS, B. ELSER y M.J. HAUSER
The adult respiratory distress syndrome.
Postgraduate Med 1983; 74: 253-261
154. E.W. VAN STEE
Cardiovascular toxicology.
New York: Raven Press, 1982
155. T. BALAZS
Cardiac toxicology
Boca Raton: CRC Press Inc, 1981
156. J.H. MURRAY
Respiratory failure.
En: J.B. WYNGAARDEN y L.H. SMITH. Cecil. Textbook of
medecine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1985
157. O. ROQUE
Les oedèmes pulmonaires hémodynamiques.
Rev Méd 1981; 22: 2187-2192

158. A. FEIN, A. LEFT y P. C. HOPEWELL
Pathophysiology and management of the complications
resulting from fire and the inhaled products of com-
bustion: review of the literature.
Crit Care Med 1980; 8: 94-98
159. D.E. DINES, J.L. TITUS y A.D. SESSLER
Aspiration pneumonitis.
Mayo Clin Proc 1970; 45: 347-360
160. E.N.C. MILNE, M. PISTOLESI, M. MINIATI y C. GIUNTINI
The radiologic distinction of cardiogenic and noncar-
diogenic edema.
Am J Radiol 1985 ; 144: 879-894
161. A. VALE, T. MEREDITH y B. BUCKLEY
ABC of poisoning. Eliminating poisons.
Br Med J 1984; 289: 366-369
162. A. TORRES
Nuevas perspectivas en el diagnóstico de las infecciones
pulmonares.
Med Clin (Barc) 1983; 81: 640-644
163. L.J. BYNUM y A.K. PIERCE
Pulmonary aspiration of gastric contents.
Am Rev Respir Dis 1976; 114: 1129-1136
164. M. BARZA
Therapy of pneumonia.
An Med Intern 1986; suplemento I: 57

165. J.P. FREJAVILLE, C. BISMUTH y F. CONSO
Toxicologie clinique.
Paris: Flammarion, 1981
166. R. ASKENASI, M. ABRAMOWICZ, J. ANSAY, ET AL.
Esophageal perforation: an unusual complication
of gastric lavage.
Ann Emerg Med 1984; 13: 146
167. L.M. HADDAD
A general approach to the emergency management of
poisoning.
En: L.M. HADDAD y J.F. WINCHESTER. Poisoning and
drug overdose. Philadelphia: W.B. Saunders Com-
pany, 1983
168. S. WASON, P.G. LACOUTURE y F.H. LOVEJOY
Single high-dose pyridoxine treatment for isoniazid
overdose.
JAMA 1981; 246: 1102-1104
169. D. TERES, R.B. BROWN y S. LEMESHOW
Predicting mortality of intensive care unit patients.
The importance of coma.
Crit Care Med 1982; 10: 86-95
170. J.T. BIGGS, D.G. SPIKER, J.M. PETIT y V. E. ZIEGLER
Tricyclic antidepressant overdose. Incidence of
symptoms.
JAMA 1977; 238: 135-138

171. S. NOGUE, P. NADAL, A. BERTRAN, ET AL.
Intoxicación aguda grave por antidepresivos tricíclicos. Estudio retrospectivo de 15 casos.
Med Clin (Barc) 1980; 74: 258-262
172. R.E. GOSSELIN, R.P. SMITH y H.C. HODGE
Clinical toxicology of commercial products.
Baltimore: Williams & Wilkins, 1984
173. Compte-rendu de la 9e réunion des centres de poisons.
Coeur et toxiques.
Lyon: Masson et Compagnie, Editeurs, 1969
174. M.N. CLARK
A fatal case of iodine poisoning.
Clin Toxicol 1981; 18: 807-811
175. M.L. SEGAL
Ulcerogenic drugs and technics.
Am J Med 1960; 29: 780
176. G. DANAN, J. BERNUAU, X. MOULLOT, ET AL.
Amitriptyline-induced fulminant hepatitis.
Digestion 1984; 30: 179-184
177. V. CERDEÑO, A. MONJAS, R. PINTADO, ET AL.
Insuficiencia hepática fulminante por sobredosis de paracetamol.
Med Intensiva 1983; 7: 164-167

178. N. WRIGHT, A.R. CLARKSON, S.S. BROWN y V. FUSTER
Effects of poisoning on serum enzyme activities,
coagulation and fibrinolysis.
Br Med J 1971; 11: 347-350
179. U.W. LEAVELL, C.R. FARLEY y J.S. Mc INTYRE
Cutaneous changes in a patient with carbon monoxide
poisoning.
Arch Dermatol 1969; 99: 429-433
180. K.A. ARNDT, M.C. MIHM y J.A. PARRISH
Bullae: a cutaneous sign of variety of neurologic
diseases.
J Invest Dermatol 1973; 60: 312-320
181. P.A. GABOW, W.A. KAEHNY y S.P. KELLEHER
The spectrum of rhabdomyolysis.
Medicine (Baltimore) 1982; 61: 141-152
182. EDITORIAL
Activated charcoal reborn.
Arch Intern Med 1985; 145: 43-44
183. B.E. YARBROUGH, J.P. WOOD y V. RICHMOND
Isoniazid overdose treated with high-dose pyridoxine.
Ann Emerg Med 1983; 12: 303-305
184. J. TOBIS y B.N. DAS
Complicaciones cardíacas en el envenenamiento con
amitriptilina. Tratamiento satisfactorio con fi-
sostigmina.
JAMA (ed española) 1976; 2: 348-350

185. C. BISMUTH, F. PEBAY, J.P. FREJAVILLE, ET AL.
245 nouveaux cas d'intoxication aiguë par les dérivés
tricycliques. Traitement par les sels de sodium.
J Europ Toxicol 1969; 1: 285- 291
186. T.G. TONG, S.M. POND
The underworld connection.
En: W. HANSON. Toxic emergencies. New York: Churchill
Livingstone, 1984
187. L. GOLDFRANK
Narcotics.
En: M.J. BAYER, B.H. RUMACK y L.A. WANKE. Toxicologic
emergencies. Bowie: R.J. Brady Company, 1984
188. D.S. PROUGH, R. ROY, J. BUMGARNER y G. SHANNON
Acute pulmonary edema in healthy teenagers following
conservative doses of intravenous naloxone.
Anesthesiology 1984; 60: 485-486
189. S. NOGUE, A. DARNELL, M. RODAMILANS, ET AL.
Aplicación de la hemodiálisis en las intoxicaciones
agudas.
Med Clin (Barc) 1986; en prensa
190. L. MARRUECOS, S. NOGUE, J. BALLARIN y A. DARNELL
Valoración clínica de la hemoperfusión en las intoxi-
caciones agudas.
Med Intensiva 1986; en prensa

191. W.J. ATKINSON
Posture of the unconscious patient.
Lancet 1970; 1: 404-405
192. J.L. CAMERON y G.D. ZUIDEMA
Aspiration pneumonia. Magnitude and frequency of
the problem.
JAMA 1972; 219: 1194-1196
193. J.F. WINCHESTER, M.C. GELFAND, J.H. KNEPSHIELD y
G.E. SCHREINER
Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs. Update.
Trans Am Soc Artif Intern Organs 1977; 23: 762-842
194. E. BLYE, J. LORCH y S. CORTELL
Extracorporeal therapy in the treatment of intoxication.
Am J Kidney Dis 1984; 3: 321-338
195. J. BERENQUER, P. SOLER, S. BASANTA, ET AL.
Densidad de acción asistencial del paciente de UCI.
Actas de la IV Reunión Anual de la Asociación Catalana
de Medicina Intensiva. Barcelona, 1983
196. R. ABIZANDA, F.X. VALLE, R. JORDA, ET AL.
Sistema de puntuación de intervenciones terapéuticas.
Aplicación de un método para cuantificar el nivel de
gravedad de los pacientes de una UCI general.
Med Intensiva 1980; 4: 120-123

197. L.R. GOLDFRANK, N.E. FLOMENBAUM y R.S. WEISMAN
General management of the poisoned and overdose patient.
En: L.R. GOLDFRANK. Toxicologic emergencies. New -
York: Appleton Century Crofts, 1982
198. W.F. DOPPS, W.J. HOGAN, J.F. HELM y J. DENT
Pathogenesis of reflux esophagitis.
Gastroenterology 1981; 81: 376
199. S. LEWIS
Respiratory physiotherapy.
En: J. TINKER y M. RAPIN. Care of the critically
ill patient. Beccles: Springer-Verlag, 1983
200. M.A. RIE y R.S. WILSON
Acute respiratory failure.
En: J. TINKER y M. RAPIN. Care of the critically
ill patient. Beccles: Springer-Verlag, 1983
201. R.M. SCHLOBOHM, R.T. FALLTRICK, S.F. QUAN y J.A. KATZ
Lung volumes, mechanics and oxygenation during spontaneous
positive-pressure ventilation: the advantage of CPAP over
EPAP.
Anesthesiology 1981; 55: 416-422
202. H.N. HERDEN y P. LAWIN
Terapéutica por inhalación.
En: P. LAWIN. Cuidados intensivos. Barcelona: Salvat
Editores, S.A., 1973

203. R. NAEIJE, A. PERETZ y A. CORNILL
Acute pulmonary edema following carbon monoxide poisoning.
Intens Care Med 1980; 189-191
204. Y. BOUFFARD, P. BOULETREAU y J. MOTIN
Incompétence myocardique au cours de l'intoxication oxycarbonée aiguë.
Nouv Press Méd 1981; 10: 3570-3571
205. S. NOGUE, P. NADAL, A. PARES, ET AL.
Intoxicación aguda mortal por Endrin
Actas del I Congreso Iberoamericano de Toxicología.
Sevilla, 1982; 747-749
206. R. SMITH
No podía resistir más: suicidio y desempleo.
Br Med J (Ed española) 1986; 1: 86-92
207. W.A. KNAUS, E.A. DRAPER, D.P. WAGNER, ET AL.
Evaluating outcome from intensive care: a preliminary multihospital comparison.
Crit Care Med 1982; 491-496
208. E. BOSCH, L. MARRUECOS, R. MARTINEZ, ET AL.
Edema agudo de pulmón no cardiógeno en intoxicados por heroína.
Med Clin (Barc) 1978; 70: 1-4

209. J.A.K. WIGHTMAN
A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications.
Br J Surg 1968; 55: 85-91
210. S.K. PARANTHAMAN y F. KHAN
Acute cardiomyopathy with recurrent pulmonary edema and hypotension following heroin overdosage.
Chest 1976; 69: 117-119
211. J. NOLLA, S. NOGUE, L. MARRUECOS, ET AL.
Complicaciones médicas graves en el heroinómano.
Med Intensiva 1985; 9: 121-129
212. C.W. ZWILLICH, D.J. PIERSON, C.E. CREAGH, ET AL.
Complications of assisted ventilation. A prospective study of 354 consecutive episodes.
Am J Med 1974; 57: 161-170
213. A.R. ALTMAN y T.H. JOHNSON
Roentgenographic findings in PEEP therapy.
JAMA 1979; 242: 727-730
214. C.P. CRAIG y S. CONNELLY
Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality.
Am J Infection Control 1984; 12: 233-238
215. J.C. MOORHEAD
Corrosive ingestions.
En: M.J. BAYER, B.H. RUMACK y L.A. WANKE. Toxicologic emergencies. Bowie: R.J. Brady Company, 1984

216. P.H. BOUQUET, y J. M. MAILLARD
Ingestion de produits caustiques. Le point de vue
du chirurgien.
Rev Prat 1979; 29: 1271-1276
217. C.J.R. GELMAN y C.S. CONNER
Rational use of antidotes in toxicology.
En: M.J. BAYER, B.H. RUMACK y L.A. WANKE. Toxicologic
emergencies. Bowie: R.J. Brady Company, 1984
218. M. RODRIGUEZ-PAZOS, P. SANZ, R. REIG, ET AL.
Trois cas de mort cérébrale associé à une intoxication
par méthanol.
J Tox Méd; en prensa.
219. S. NOGUE, A. MAS, A. PARES, ET AL.
Intoxicación por etilenglicol en una paciente diabética:
problemas diagnósticos.
Med Clin (Barc) 1986; 86: 65-66
220. J.L. BOVEDA
Intoxicación por productos de uso doméstico más habitual.
Jano 1983; 563: 65-71
221. A. ROCA, J. DESOLA, L. BAGAN, ET AL.
Intoxicación aguda por monóxido de carbono. Tratamiento
con oxigenoterapia hiperbárica en cámara multiplaza.
Med Intensiva 1984; 8: 20-30

222. L. MARRUECOS y A. ROGLAN
Intoxicaciones por insecticidas.
Sant Pau 1981; 2: 190-193
223. L.A. RUSSELL, B.E. STONE y P.A. ROONEY
Paraquat poisoning: toxicologic and pathologic findings
in three fatal cases.
Clin Toxicol 1981; 18: 915-928
224. A. PEREZ, S. NOGUE, J. TO, ET AL.
Intoxicación por metanol. Valoración de la eficacia
terapéutica del etanol y de la diálisis con etanol.
Med Intensiva 1983; 7: 115-118
225. M. SANCHEZ
Alcoholismo. El tercer jinete del apocalipsis.
El Médico, 17-5-85; 41-50