



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO
CIENCIAS DE LA SALUD

Título:

**ESTUDIO DE LAS INTOXICACIONES
ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE TERCER
NIVEL DE ASTURIAS**

Autora:

Ana Fernández Ibáñez

Enero, 2020



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: ESTUDIO DE LAS INTOXICACIONES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ASTURIAS	Inglés: STUDY OF INTOXICATIONS ATTENDED TO BY THE THIRD LEVEL HOSPITAL OF ASTURIAS
2.- Autor	
Nombre: ANA FERNÁNDEZ IBÁÑEZ	DNI/Pasaporte/
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE MEDICINA	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones son tan antiguas como el ser humano, al estar presentes en la vida cotidiana de las personas condicionando sus hábitos de vida, su trabajo, sus momentos de ocio y diversión. Es importante conocer cuáles son los tóxicos implicados en las intoxicaciones agudas más frecuentes, su clínica característica y los antídotos o tratamientos específicos para cada una de ellas porque constituyen un fenómeno social al derivarse problemas a la población general por las conductas de los consumidores de sustancias tóxicas.

OBJETIVOS

El objetivo principal del proyecto es el de describir la frecuencia y características de las intoxicaciones atendidas en el Hospital Universitario Central de Asturias durante el año 2015 desde la perspectiva bioquímico-analítica, epidemiológica y médico-legal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y análisis descriptivo de las variables clínicas y sociodemográficas incluidas en el protocolo de intoxicación aguda a nivel nacional. Este hospital atendió 2478 casos de intoxicaciones agudas en Urgencias, 1538 episodios en el Laboratorio de Rutina de seguimientos de la Unidad de Toxicodependencias y 570 de índole química o farmacológica.

Los datos fueron recogidos estableciendo como criterios de búsqueda en el sistema informático del Laboratorio de Medicina del HUCA (GestLab) las diferentes determinaciones analíticas implicadas en las intoxicaciones agudas atendidas en el hospital. Criterio de caso del estudio es aquel paciente con historia clínica y valores analíticos superiores al límite de referencia. Criterio de exclusión, el carecer de número de historia clínica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La incidencia de intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias es superior a la publicada, con un valor de 764 casos/100.000 hab/año.

La edad media de los intoxicados en el estudio fue de 44,06 años (DS 16,33), algo mayor en mujeres y con una mayor DS que en los hombres. En las intoxicaciones agudas en Urgencias, la edad media es ligeramente superior a las atendidas de manera rutinaria, siendo las de los pacientes con intoxicaciones químicas/farmacológicas superior al de resto de los casos.

La distribución semanal de las intoxicaciones agudas en Urgencias tiene una frecuencia mayor durante el fin de semana sin embargo, en las analíticas rutinarias y en las intoxicaciones químicas/farmacológicas existe un claro predominio durante los días laborables.

La mayoría de los pacientes atendidos en Urgencias refieren una ingesta de sustancias de abuso de manera voluntaria fundamentalmente etanol. Un 16,5% figuran como tentativas de



suicidio con benzodiazepinas siendo la mayor parte mujeres con edades entre los 41-50 años. Sin embargo, solamente un 0,5% de los casos por drogas de abuso rutinarias, están referenciados como tentativas de suicidio. La gran mayoría de estas intoxicaciones se derivan a seguimiento de Salud Mental.

(contaje de caracteres, con espacios: 2909)

RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCTION

Poisonings are as old as the human being present in the daily life of people conditioning their lifestyle, work, leisure and fun. It is important to know what are the toxics involved in the most frequent acute poisonings, their characteristic clinic and the specific antidotes or treatments for each case because they constitute a social phenomenon because of the problems imposed on the general population by the behaviors of the consumers of toxic substances.

OBJETIVES

The main objective of the project is to describe the frequency and characteristics of the acute intoxications that came to the Central University Hospital of Asturias during 2015 from the biochemical-analytical, epidemiological and medico-legal perspectives.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study and descriptive analysis of the clinical and sociodemographic variables included in the protocol of acute intoxication at national level were carried out. This hospital treated 2478 cases of acute intoxication in the Emergency Department, 1538 Routine Laboratory analysis as follow-ups for the Toxic Dependencies Unit and 570 of a chemical or pharmacological nature.

The data were collected establishing as search criteria in the computer system of the HUCA Medicine Laboratory (GestLab) the different analytical determinations involved in acute poisonings treated in the hospital. Case study criteria are patients with a clinical history and analytical values above the reference limit. Lack of a medical history number was the exclusion criterion.

RESULTS AND CONCLUSIONS

The incidence of acute poisonings treated in the Emergency Department is higher than those published, with a value of 764 cases / 100,000 inhabitants / year.

Average age of intoxicated patients was 44.06 years (SD 16.33), somewhat older in women and with a higher DS than in men. In acute poisonings in the Emergency Department, the average age is slightly higher than those of routine, being those of patients with previous chemical / pharmacological poisonings higher than in the rest of the cases.

Weekly distribution of acute poisonings in the Emergency Department is more frequent during the weekend, however, in routine analytics and chemical / pharmacological poisonings there is a clear predominance during working days.

The majority of patients treated in the Emergency Department report an intake of substances of abuse on a voluntary basis, mainly ethanol. 16.5% are listed as suicide attempts with benzodiazepines, the majority being women aged 41-50 years. However, only 0.5% of cases of routine abuse drugs are documented to as suicide attempts. Most of the poisonings are referred to follow-up by Mental Health.

(character count, with spaces: 2677)

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una u otra forma han contribuido en la realización de esta tesis:

A mis directores de tesis, Dr. Jorge Díaz Suárez y Dr. Juan García Casas, que han dirigido y supervisado su redacción mostrándome un apoyo incondicional y la confianza suficiente al permitirme colaborar en este proyecto científico y por la ayuda prestada al estar siempre dispuestos para cualquier duda que pudiese surgir.

Al profesor titular de Medicina Legal y Forense, Dr. José Ángel Rodríguez Getino, por transmitirme su entusiasmo, experiencia y conocimientos en este campo de la Toxicología tan desconocido para muchos de nosotros.

Al decano de la Facultad de Medicina, Dr. Alfonso López Muñiz, por su constante asesoramiento no solo en aspectos docentes si no también personales a lo largo de todos estos años.

A la profesora y catedrática Dra. Pilar Sáiz Martínez, por su labor docente, dedicación y sus consejos para la elaboración del artículo científico.

Al profesor Dr. Mauricio Telenti Asensio, por aportarme su orientación y experiencia como secretario de la Comisión de Ética del Principado de Asturias en los trámites relacionados con la aprobación de este estudio clínico.

Al coordinador del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Central de Asturias, Dr. Luis Antuña Montes, por su inestimable ayuda y generosidad al brindarme la oportunidad de ser mi responsable hospitalario para realizar este trabajo epidemiológico.

A Jorge, porque cuando estoy triste o desanimada con sus bromas, chistes e historietas siempre consigue sacarme una sonrisa y ver la vida de otra forma.

A las personas encargadas de la biblioteca del Hospital Universitario Central de Asturias, por facilitarme con rapidez la obtención de los artículos científicos necesarios para la consulta y redacción de este trabajo.

A mis compañeros de trabajo de la Consejería de Salud, porque junto a ellos he comprobado que con ilusión, trabajo y esfuerzo se pueden alcanzar todas las metas y objetivos que te propongas en la vida.

A mis padres, Miguel e Isabel, por estar siempre a mi lado inculcándome los grandes valores de la vida y por haberme apoyado en todas y cada una de mis decisiones creyendo y confiando en mí.

A mis abuelos, Berna y Celes, por el amor, cariño y cuidados que he recibido a lo largo de mi vida.

A mi pareja, Rodrigo, por su paciencia, ayuda y apoyo en las situaciones de desánimo, aportándome esperanza y motivación para cumplir los objetivos.

A todos los amigos que, desde la distancia, me habéis animado muchas veces y me habéis recordado qué es lo más importante.

A todos, muchas Gracias

**A GÜELIN
CON TODO MI CARÍÑO**

***“Todo es veneno, nada es veneno.
Al veneno no lo hace la sustancia si no la dosis”***

*(“Alle Dinge sind ein Gift und nichts ist ohne Gift.
Allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist”)*

Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (Paracelso)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN

1. TERMINOLOGÍA	23
1.1. TOXICOLOGÍA.....	24
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	24
2.1. PREHISTORIA.....	24
2.2. EDAD ANTIGUA (3000 a.C. – 90)	24
2.3. EDAD MEDIA (S.V – S.XV)	28
2.4. RENACIMIENTO (S.XV – S.XVI)	29
2.5. EDAD MODERNA (S.XVI – S.XVIII).....	30
2.6. EDAD CONTEMPORÁNEA (S.XVIII - S.XXI).....	31
3. DEFINICIONES	33
4. ETIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES	33
5. DETECCIÓN DE TÓXICOS EN EL LABORATORIO	35
5.1. SUSTANCIAS TÓXICAS DETECTABLES.....	36
5.2. MÉTODOS ANALÍTICOS.....	39
5.2.1. Análisis enzimáticos automatizados.....	39
5.2.2. Pruebas espectrofotométricas	40
5.2.3. Polarización de fluorescencia	41
5.2.4. Cooximetría	42
5.2.5. Inmunoanálisis.....	43
5.2.6. Inmunoensayos de electroquimioluminiscencia	46
5.2.7. Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masas	47
5.2.8. Espectrometría de Masas por Plasma de Acoplamiento Inducido	48
5.3. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	50
5.3.1. Factores preanalíticos.....	50
5.3.1.1. Muestra biológica.....	51
5.3.1.2. Adulteración del espécimen.....	52
5.3.1.3. Causas de interferencia.....	52
5.3.2. Factores analíticos.....	55
5.3.2.1. Valor discriminante o punto de corte.....	55
5.3.2.2. Eficacia diagnóstica: sensibilidad, especificidad.....	56
5.3.3. Factores postanalíticos	57

5.4. BIOMARCADORES INDIRECTOS.....	58
6. CONFLICTOS MÉDICO-LEGALES.....	59
6.1. FASE PREANALÍTICA.....	59
6.1.1. Indicación de las pruebas a realizar.....	59
6.1.2. Petición del consentimiento.....	59
6.1.3. Toma de muestra.....	59
6.1.3.1. Análisis sanguíneos.....	60
6.1.3.2. Análisis de orina.....	61
6.1.4. Cadena de custodia.....	61
6.2. FASE ANALÍTICA.....	62
6.2.1. Tasa de alcoholemia.....	62
6.3. FASE POSTANALÍTICA.....	63
7. LEGISLACIÓN VIGENTE EN ESPAÑA.....	64
7.1. REAL DECRETO 1428/2003, DE 21 DE NOVIEMBRE.....	64
7.2. REAL DECRETO LEGISLATIVO 6/2015, DE 30 DE OCTUBRE.....	69
7.3. CÓDIGO PENAL LEY ORGÁNICA 10/1995, DE 23 DE NOVIEMBRE.....	71

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN.....	75
2. OBJETIVOS.....	84
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	84
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	84

III. MATERIALES Y MÉTODO

1. MATERIALES.....	87
1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	87
1.2. INTOXICACIONES ANALÍTICAS.....	87
1.3. PACIENTES.....	91
2. VARIABLES ANALIZADAS.....	92
2.1. VARIABLES COMUNES.....	98
2.1.1. Edad.....	98
2.1.2. Sexo.....	98
2.1.3. Días de la semana.....	99
2.1.4. Meses del año.....	99

2.1.5. Intencionalidad del cuadro.....	99
2.2. <i>VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS DE ABUSO URGENCIAS</i>	99
2.2.1. Motivo de consulta y clínica asociada.....	99
2.2.2. Antecedentes personales patología psiquiátrica.....	100
2.2.3. Tratamiento psiquiátrico previo a la intoxicación aguda.....	101
2.2.4. Lesiones vinculadas al episodio.....	101
2.2.5. Sustancias de abuso.....	101
2.2.6. Resultado toxicológico.....	102
2.2.7. Tratamiento intoxicaciones agudas	103
2.2.8. Derivación de los pacientes	103
2.2.9. Requerimiento judicial	103
2.2.10. Tasa de alcoholemia	104
2.3. <i>VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS DE ABUSO RUTINA</i>	104
2.3.1. Motivo de consulta y clínica asociada.....	104
2.3.2. Antecedentes personales patología psiquiátrica.....	105
2.3.3. Tratamiento psiquiátrico previo a la intoxicación aguda.....	105
2.3.4. Lesiones vinculadas al episodio.....	105
2.3.5. Sustancias de abuso.....	106
2.3.6. Resultado toxicológico.....	106
2.3.7. Derivación de los pacientes	106
2.4. <i>VARIABLES ESPECÍFICAS QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS</i>	107
2.4.1. Motivo de consulta y clínica asociada.....	107
2.4.2. Antecedentes personales patologías	107
2.4.3. Lesiones vinculadas al episodio.....	107
2.4.4. Sustancias de abuso.....	108
2.4.5. Resultado toxicológico.....	108
2.4.6. Derivación de los pacientes	110
3. CONSIDERACIONES ÉTICAS	111
4. MÉTODO	111
4.1. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS</i>	112

IV. RESULTADOS

1. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL ESTUDIO	115
1.1. <i>INCIDENCIA DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS SOBRE LA</i> <i>POBLACIÓN TOTAL</i>	115

1.2. PROPORCIÓN DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS SOBRE LAS PETICIONES SOLICITADAS.....	115
1.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO	116
2. VARIABLES COMUNES	117
2.1. EDAD	117
2.2. SEXO.....	119
2.2.1. Sexo y edad.....	120
2.3. DÍAS DE LA SEMANA.....	122
2.4. MESES DEL AÑO.....	124
2.5. INTENCIONALIDAD DEL CUADRO.....	125
2.5.1. Intencionalidad y edad.....	127
2.5.2. Intencionalidad y sexo.....	128
3. VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS URGENCIAS	131
3.1. MOTIVO DE CONSULTA Y CLÍNICA ASOCIADA.....	131
3.2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA	133
3.2.1. Antecedentes psiquiátricos y edad	134
3.2.2. Antecedentes psiquiátricos y sexo	135
3.3. TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO PREVIO INTOXICACIÓN AGUDA.....	136
3.4. LESIONES VINCULADAS AL EPISODIO.....	137
3.5. SUSTANCIAS DE ABUSO.....	137
3.5.1. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica.....	138
3.6. RESULTADO TOXICOLÓGICO.....	140
3.6.1. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico.....	140
3.7. TRATAMIENTO INTOXICACIÓN AGUDA.....	142
3.8. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES.....	143
3.9. REQUERIMIENTO JUDICIAL	144
3.10. TASA DE ALCOHOLEMIA	145
3.10.1. Tasa de alcoholemia y edad	145
3.10.2. Tasa de alcoholemia y sexo	146
4. VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS RUTINA.....	147
4.1. MOTIVO DE CONSULTA Y CLÍNICA ASOCIADA.....	147
4.2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA	148
4.2.1. Antecedentes psiquiátricos y edad	149
4.2.2. Antecedentes psiquiátricos y sexo	150
4.3. TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO PREVIO INTOXICACIÓN AGUDA.....	150

4.4. LESIONES VINCULADAS AL EPISODIO.....	151
4.5. SUSTANCIAS DE ABUSO Y RESULTADO TOXICOLÓGICO	152
4.5.1. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica.....	152
4.5.2. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico.....	153
4.6. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES.....	154
5. VARIABLES ESPECÍFICAS QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS	155
5.1. MOTIVO DE CONSULTA Y CLÍNICA ASOCIADA.....	155
5.2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGÍAS.....	156
5.3. LESIONES VINCULADAS AL EPISODIO	157
5.4. SUSTANCIAS DE ABUSO.....	157
5.4.1. Sustancias de abuso y patología previa	158
5.5. RESULTADO TOXICOLÓGICO	159
5.6. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES.....	160

V. DISCUSIÓN

1. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	163
2. INCIDENCIA.....	164
3. EDAD.....	167
4. SEXO	169
5. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL.....	171
6. INTENCIONALIDAD	172
7. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	176
8. TRATAMIENTO PREVIO.....	179
9. TIPOS DE TÓXICOS Y VALORES ANALÍTICOS.....	180
9.1. BENZODIACEPINAS.....	184
9.2. DIGOXINA.....	184
9.3. ÁCIDO VALPROICO.....	186
9.4. FENITOÍNA.....	187
9.5. FENOBARBITAL	188
9.6. LITIO.....	189
9.7. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS.....	190
9.8. BARBITÚRICOS.....	191
9.9. PARACETAMOL.....	191

9.10. MONÓXIDO DE CARBONO	192
9.11. METALES PESADOS (COBALTO, CROMO Y TITANIO)	194
10. CLÍNICA Y TRATAMIENTO.....	195
11. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES.....	199
12. PROBLEMAS LEGALES.....	202
13. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	205
13.1. LIMITACIONES	205
13.2. FORTALEZAS	206

VI. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES	209
-----------------------	-----

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA.....	215
----------------------	-----

ANEXOS

1. COMITÉ DE ÉTICA DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

2. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS

- a. Epidemiología de las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso en Urgencias. Estudio descriptivo en el área IV de Asturias*
- b. How is the Toxicity of Heavy Metals Detected in the problems of Metal-metal Hip Arthroplasties?*
- c. Clinical Manifestations in Intoxications by Tricyclic Antidepressants*

3. PÓSTERS PRESENTADOS EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

- a. ERC Congress 2018 (Bologna, 20-22, September-2018)*
- b. The 33rd World Congress Biomedical Laboratory Science (IFBLS) (Florence, September 22-26, 2018)*
- c. EuroMedLab 2019 - 23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Barcelona, 19-23, May-2019)*
- d. XXIX Congreso SEAP-IAP, XXIV Congreso SEC y V Congreso SEPAF (Granada, 22 al 24-05-2019)*

4. ESTANCIAS METODOLÓGICAS EN EL EXTRANJERO

- a. The Hospital for Sick Children – Toronto (Ontario), Canadá 01.04.2015 al 30.06.2015*
- b. Johns Hopkins University – Baltimore (Maryland), USA 01.10.2015 al 28.12.2015*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1a. Emperador Shennong	25
Figura 1b. Papiro de Ebers	25
Figura 2. <i>La muerte de Sócrates.</i> Óleo de Jacques-Louis David de 1787	26
Figura 3. Hipócrates de Cos.....	27
Figura 4a. Avicena	28
Figura 4b. Maimónides	28
Figura 5. Paracelso	30
Figura 6. Bernardino Ramazzini	31
Figura 7. Mateu Josep Bonaventura Orfila Rotger	32
Figura 8. Polarización de fluorescencia.....	42
Figura 9. Curva disociación hemoglobina.....	43
Figura 10. Inmunoensayos usados en la práctica clínica.....	45
Figura 11. Screening urinario sustancias de abuso	46
Figura 12. Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) con espectrómetro de masas - (LC-MS).....	48
Figura 13. Espectrómetro de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente – ICP-MS.....	49
Figura 14. Distribución por rangos de edad en las IA atendidas en Urgencias.....	117
Figura 15. Distribución por rangos de edad en las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina.....	117
Figura 16. Distribución por rangos de edad en las intoxicaciones químicas/farmacológicas...	118
Figura 17. Representación del sexo en las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias.....	119
Figura 18. Representación del sexo en las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina.....	119
Figura 19. Representación del sexo en las intoxicaciones químicas/farmacológicas.....	120
Figura 20. Rangos de edad en función del sexo en los casos de IA atendidas en Urgencias....	120

Figura 21. Rangos de edad en función del sexo en las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina	121
Figura 22. Rangos de edad en función del sexo en las IA químicas/farmacológicas	121
Figura 23. Días de la semana de las IA atendidas en Urgencias	122
Figura 24. Días de la semana de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina	122
Figura 25. Días de la semana de las IA químicas/farmacológicas	123
Figura 26. Meses del año de las IA atendidas en Urgencias	124
Figura 27. Meses del año de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina	124
Figura 28. Meses del año de las IA químicas/farmacológicas	125
Figura 29. Intencionalidad de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias	125
Figura 30. Intencionalidad de las intoxicaciones agudas analizadas en el Laboratorio de Rutina	126
Figura 31. Intencionalidad de las intoxicaciones agudas químicas/farmacológicas	126
Figura 32. Edad e intencionalidad de las IA atendidas en Urgencias	127
Figura 33. Edad e intencionalidad de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina	128
Figura 34. Edad e intencionalidad de las IA químicas/farmacológicas	128
Figura 35. Sexo e intencionalidad de las IA atendidas en Urgencias	129
Figura 36. Sexo e intencionalidad de las IA analizados en el Laboratorio de Rutina	129
Figura 37. Sexo e intencionalidad de las IA químicas/farmacológicas	130
Figura 38. Resultado toxicológico de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias	140
Figura 39. Tratamiento de las IA atendidas en Urgencias	142
Figura 40. Derivación de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias	143
Figura 41a. Requerimiento judicial de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias	144
Figura 41b. Esquema explicativo de las alcoholemias y drogas de abuso	144
Figura 42. Tasa de alcoholemia en las intoxicaciones etílicas atendidas en Urgencias	145
Figura 43. Tasa de alcoholemia en función de la edad de las intoxicaciones etílicas atendidas en Urgencias	146

Figura 44. Tasa de alcoholemia y sexo de las intoxicaciones etílicas atendidas en Urgencias	146
Figura 45. Sustancia de abuso y resultado toxicológico de las IA analizadas en el Lab. de Rutina	152
Figura 46. Derivación de las intoxicaciones agudas analizadas en el Laboratorio de Rutina...	154
Figura 47. Derivación de los pacientes con intoxicaciones químicas/farmacológicas	160

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Determinaciones en sangre que deben estar disponibles en un laboratorio clínico de urgencias (resultados en 1 hora o menos)	37
Tabla 2. Determinaciones en orina que deben estar disponibles en un laboratorio clínico de urgencias	37
Tabla 3. Determinaciones en suero que deben estar disponibles en un laboratorio clínico de rutina.....	38
Tabla 4. Tiempo de detección de las principales sustancias de abuso.....	51
Tabla 5. Muestras biológicas y métodos analíticos	51
Tabla 6. Principales falsos positivos en las técnicas de detección de tóxicos.....	54
Tabla 7. Puntos de corte (<i>“cut-off”</i>) en las técnicas de detección de tóxicos en orina mediante enzimoimmunoensayo	56
Tabla 8. Tasa de alcoholemia en función del tipo de conductor	63
Tabla 9. Estudios epidemiológicos sobre intoxicaciones en adultos publicados desde 1980 a 1999	78
Tabla 10. Estudios epidemiológicos sobre intoxicaciones en adultos publicados desde 2000 a la actualidad	79
Tabla 11. Tesis doctorales sobre intoxicaciones en adultos realizadas desde 1982 a la actualidad	81
Tabla 12. Estudios epidemiológicos y tesis doctorales sobre intoxicaciones en edad pediátrica.....	83
Tabla 13. Límites de referencia de las diferentes sustancias analizadas.....	89
Tabla 14. Motivos de consulta de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias.....	131
Tabla 15. Trastornos mentales intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias	132
Tabla 16. Otros motivos de consulta en las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias	132
Tabla 17. Antecedentes psiquiátricos de las IA atendidas en Urgencias	133
Tabla 18. Patología psiquiátrica y edades de las IA atendidas en Urgencias.....	134
Tabla 19. Patología psiquiátrica y sexo de las IA atendidas en Urgencias	135

Tabla 20. Tratamiento psiquiátrico previo en las IA atendidas en Urgencias.....	136
Tabla 21. Clínica y lesiones vinculadas al episodio de las IA atendidas en Urgencias	137
Tabla 22. Sustancias de abuso detectadas en las IA atendidas de Urgencias.....	137
Tabla 23. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica de las IA atendidas en Urgencias.....	138
Tabla 24. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico de las IA atendidas en Urgencias	140
Tabla 25. Motivos de consulta de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina.....	147
Tabla 26. Trastornos mentales de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina.....	147
Tabla 27. Otros motivos de consulta de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina.....	148
Tabla 28. Antecedentes psiquiátricos de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina.....	148
Tabla 29. Patología psiquiátrica y edades de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina ...	149
Tabla 30. Patología psiquiátrica y sexo de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina.....	150
Tabla 31. Tratamiento psiquiátrico previo a las IA analizadas en el Lab. de Rutina	150
Tabla 32. Clínica y lesiones vinculadas a las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina	151
Tabla 33. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica de las IA analizadas en el Lab. de Rutina	153
Tabla 34. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico de las IA analizadas en el Lab. de Rutina	154
Tabla 35. Motivos de consulta de las intoxicaciones químicas/farmacológicas	155
Tabla 36. Otros motivos de consulta de las intoxicaciones químicas/farmacológicas	155
Tabla 37. Antecedentes patológicos de las intoxicaciones químicas/farmacológicas	156
Tabla 38. Clínica y lesiones vinculadas a las intoxicaciones químicas/farmacológicas.....	157
Tabla 39. Sustancias de abuso detectadas en las intoxicaciones químicas/farmacológicas.....	157
Tabla 40. Sustancias de abuso y patología previa de las IA químicas/farmacológicas	158
Tabla 41. Resultado toxicológico detectado en las IA químicas/farmacológicas	159

LISTADO DE ABREVIATURAS

λ : Longitud de onda

ACB: Association of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine

ADH: Alcohol deshidrogenasa

ADT: Antidepresivos tricíclicos

AETOX: Asociación Española de Toxicología

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ALT: Alanina-aminotransferasa

AST: Aspartato-aminotransferasa

BZD: Benzodiazepinas

CEDIA: Inmunoanálisis donador con enzima clonada

CO: Monóxido de carbono

CO₂: Dióxido de carbono

CS: Centro de Salud

CSM: Centro de Salud Mental

DPG: Ácido 2,3-bifosfoglicérico

DS: Desviación estándar

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECLIA: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia

EDDP: 2-Etil-1,5-difenilpirrolidina

EDTA K₂: Ácido etilendiaminotetraacético dipotásico

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EMIT: Inmunoanálisis mediado por enzimas

FETOC: Fundación Española de Toxicología Clínica

FPIA: Inmunoensayo polarización fluorescente

GC-MS: Cromatografía de gases-espectrometría de masas

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

IA: Intoxicaciones agudas

ICD: International Classification of Diseases

ICP-MS: Espectrometría de masas por plasma de acoplamiento inducido

IRSN: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina

ISO: International Organization for Standardization

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

ITRNN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a los nucleósidos

KIMS: Interacción cinética de micropartículas en solución

Lab.: Laboratorio

LC-MS: Cromatografía líquida-espectrometría de masas

MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina o éxtasis

MMII: Miembros inferiores

MMSS: Miembros superiores

m/z: relación masa/carga

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry

NAD⁺/NADH: Nicotinamida adenina nucleótido (oxidada/reducida)

NHTSA: National Highway Traffic Safety Administration

NIDA: National Institute of Drug of Abuse

NPDS: The National Poison Data System

NPIS: National Poisons Information Service

PCR: Parada cardio-respiratoria

PD: Farmacodinamia

PK: Farmacocinética

PO₂: Presión parcial oxígeno

POCT: Pruebas de diagnóstico en el punto de atención

RIA: Radioinmunoensayo o

Ru: Rutenio

SAMHSA: Substance Abuse & Mental Health Services Administration

SNC: Sistema nervioso central

STC: Sección Toxicología Clínica

STE: Sistema de Toxicovigilancia Español

SUMMA 112: Servicio de Urgencia Médica de la Comunidad de Madrid

TCE: Traumatismo craneoencefálico

TEMP: Temperatura

TPA: Tripropilamina

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VEIA: Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda

I. INTRODUCCIÓN

1. TERMINOLOGÍA

El término “**tóxico**” proviene del latín *toxĭcum* que deriva en español al sustantivo *tósigo*, “veneno”. Ambos proceden del griego τοξικός (*toxikós*, “relativo al arco”) y éste de τόξον (*tóxon*, “arco”, “flecha”). El significado actual proviene de la expresión τοξικόν φάρμακον (*toxikón phármakon*, “veneno (para aplicar) en las flechas”).

Esta expresión procede del mito de los doce trabajos de Hércules, en el segundo de ellos tiene que matar a la serpiente de nueve cabezas llamada Hidra de Lerna. Una vez muerta la serpiente, Hércules empapa la punta de las flechas con la sangre venenosa de la Hidra para disponer de un arma mortal. De ahí, la relación entre arco y veneno de la palabra tóxico.^[1]

Como **tóxico** designamos aquello que es **perteneciente o relativo a un veneno o toxina**. En este sentido, una sustancia tóxica es aquella sustancia química que produce efectos, alteraciones o trastornos graves en el funcionamiento de un organismo vivo y que puede, incluso, causar la muerte.

Una **sustancia tóxica** se mide según su **grado de toxicidad**, es decir, su capacidad intrínseca para producir daños en un organismo. Estas sustancias pueden entrar en contacto con el organismo por varias vías: ingestión, inhalación, absorción, aplicación, inyección o pueden desarrollarse en el interior de un organismo, por lo que pueden clasificarse como **sustancias tóxicas endógenas** (que proceden del interior de un organismo) o **exógenas** (que provienen del exterior). Éstas últimas son **naturales** si provienen de animales o vegetales o **sintéticas** al ser desarrolladas por el ser humano mediante procedimientos químicos.

“Ninguna sustancia puede ser considerada no tóxica, puesto que cualquier sustancia es capaz de producir un efecto tóxico si se administra la dosis suficiente”

1.1. TOXICOLOGÍA

La palabra deriva del latín *toxicum* (veneno) + -logí(ā) -λογία gr. 'estudio' por lo tanto, es la **ciencia que estudia las sustancias tóxicas y determina multitud de aspectos** como su composición físico-química, su capacidad para producir alteraciones en los organismos vivos, los mecanismos por medio de los cuales se producen las alteraciones y las diferentes formas de contrarrestarlas. También se encarga de detectar los agentes tóxicos, identificarlos y determinar su grado de toxicidad. Los profesionales en este campo son los **toxicólogos**.

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

2.1. PREHISTORIA

La historia de la Toxicología es tan antigua como la propia humanidad. Ante la necesidad de alimentarse para sobrevivir, el ser humano se vio obligado a consumir los productos que encontraba a su alrededor y con ello, adquirió la experiencia de que algunos de los que consumía, resultaban perjudiciales para su salud, conociendo por sus efectos mortales a los envenenamientos. Por este motivo, surgió la primera aplicación de los venenos como arma de caza.

En el Paleolítico se han encontrado puntas de lanzas y flechas empleadas para la caza e impregnadas en sustancias tóxicas de origen animal y vegetal con venenos como el Tejo (*Taxus baccata*) o el Eléboro (*Helleborus viridis*, *H. foetidus* y *H. níger*).^[1]

2.2. EDAD ANTIGUA (3000 a. C. – 90)

El veneno clásico ha sido el arsénico, en forma de diferentes compuestos. Este tóxico ya se menciona en la tablilla Kramer, considerada el texto de Medicina más antiguo conocido y que fue escrito hace más de 4000 años en tablillas de barro encontradas en Nippur, Mesopotamia con lexicografía cuneiforme.^[2]

En el primer Pen Tsao o Gran Herbario, uno de los antiguos textos de Medicina china, se describe al mitológico emperador Shennong (**Figura 1a**), quien vivió

hacia el año 2696 a.C., como el primer médico reconocido de ese país. Poseía un jardín botánico con cientos de plantas medicinales y venenosas, por lo que se le atribuye el descubrimiento e identificación de cientos de plantas medicinales y venenos, como el fruto de la adormidera *Papaver somniferum*.^[3]



Figura 1a. Emperador Shennong



Figura 1b. Papiro de Ebers

En el Antiguo Egipto, la casta sacerdotal poseía el conocimiento sobre ciencia, botánica y medicina. El Papiro de Ebers (1500 a.C.), descubierto por el egiptólogo alemán Georg Ebers, es el registro médico más antiguo y presenta a lo largo de 110 páginas, las primeras referencias escritas de forma explícita sobre anatomía, fisiología, toxicología, hechizos y tratamientos (**Figura 1b**). Se describen detalladamente los medicamentos y sus usos para tratar las diferentes afecciones: opio (*Papaver somniferum*), acónito (*Aconitum napellus*), helebro (*Helleborus argutifolius*, *H. lividus*, *H. vesicarius*), apaver (*Papaver somniferum*), cáñamo índico (*Cannabis indicus*) o metales pesados como el plomo y el cobre.^[4,5]

Homero (850 a.C.) escribió sobre el uso de flechas envenenadas en las poesías épicas griegas “la Ilíada y la Odisea” dando lugar al término tóxico.

En la Antigua Grecia, el Estado era quien controlaba y usaba el veneno como arma de ejecución y asesinato político. La cicuta (*Conium maculatum*), planta fácilmente confundida con el perejil, llegó a ser el veneno oficial, beber su jugo fue una de las más

temibles consecuencias para todo ciudadano griego que transgrediese los límites establecidos por las leyes vigentes.^[5,6]

Sócrates (470-399 a.C.) fue acusado de herejía religiosa al haber expresado sus ideas contrarias a la creencia en los dioses ancestrales corrompiendo la moralidad de la juventud local ateniense, por lo que fue condenado a pena de muerte. La sentencia se llevó a cabo alrededor del año 399 a.C. y murió bebiendo un té de cicuta (**Figura 2**).

Según relata Platón en la *Apología de Sócrates*, donde explica una versión del discurso de defensa en el juicio de Sócrates ante los tribunales atenienses, éste pudo haber eludido la condena, gracias a los amigos que aún conservaba, pero prefirió acatarla y morir.^[7,8]



Figura 2. *La muerte de Sócrates.* Óleo de Jacques-Louis David de 1787.

Hipócrates de Cos (460-377 a.C.), médico griego que ejerció durante el siglo de Pericles, es considerado el fundador de la Medicina moderna (**Figura 3**). Usó un método de observación para reconocer y tratar las enfermedades modernas describiendo los principios de la Toxicología, al hacer referencia al control de la absorción del tóxico, como el cólico saturnino de la intoxicación por plomo. Convirtió el ejercicio de la disciplina médica en una auténtica profesión.^[9,10]

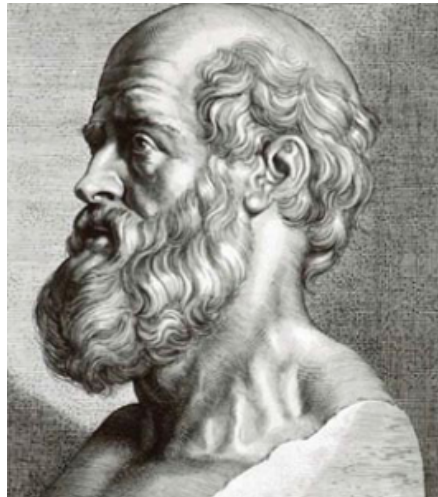


Figura 3. Hipócrates de Cos

El médico griego Galeno de Pérgamo (131-201/216 a.C.) en su libro *De Antidotis libri*, relacionado con la Toxicología y más concretamente con el tratamiento de diversas intoxicaciones, menciona la fórmula para preparar la triaca recomendando su ingestión en forma habitual para protegerse de la acción de los venenos.^[11]

“El antídoto que yo uso, preparado con cien ingredientes, y que compusiera para el emperador, sirve para todos los venenos mortales”.^[1,5]

En la Antigua Roma, el veneno estaba principalmente en manos de los poderosos: generales, políticos y aristócratas, aunque había plebeyos que se dedicaban de forma profesional al envenenamiento como es el célebre caso de Locusta, esclava condenada a muerte, que fue contratada por Agripina para matar al emperador Claudio.

La amplia implantación y el consiguiente abuso de estas prácticas, condujo a la redacción de la *Lex Cornelia Maestration*, obra de Lucio Cornelio Sila, que establece diferentes penas y castigos a los envenenadores, en el caso de los plebeyos, pena de muerte y si se trata de un patricio, la confiscación de todos sus bienes. En Pompeya se han encontrado sortijas y vasos con receptáculos para contener venenos.^[12]

2.3. EDAD MEDIA (S.V - S.XV)

En la Edad Media se tiene la necesidad de establecer una Toxicología de carácter medico-legal ante la creciente utilización de venenos con fines delictivos.

Avicena (Abū ‘Alī al-Husayn ibn ‘Abd Allāh ibn Sīnā) (980-1037), médico, filósofo, científico y polímata persa. Escribió más de 300 libros sobre Filosofía y Medicina (**Figura 4a**), destacando *El libro de la curación* y *El Canon de Medicina* (*Canon de Avicena*) donde recogió la intoxicación por opio (*Papaver somniferum*). Sus discípulos le llamaban tercer Maestro (después de Aristóteles y Al-Farabi) y es considerado uno de los principales médicos de todos los tiempos.^[13]

Maimónides (Moshé ben Maimón) (1135-1204), medico, rabino judío y filósofo (**Figura 4b**). Escribió varios tratados de Medicina entre los que destacan el libro dedicado al sultán Saladino, *Los venenos y sus antídotos*, escrito en el año 1199, donde se describe por primera vez que para tratar la picadura de serpiente se debía succionar el veneno, la *Guía de la Buena Salud* para el hijo del sultán, Al-Fadl, en 1198 y la *Explicación de las alteraciones* escrito en 1200, estableciendo los conceptos de biodisponibilidad al percibir que sustancias como la leche, la manteca y la crema podían retrasar la absorción intestinal.^[14]

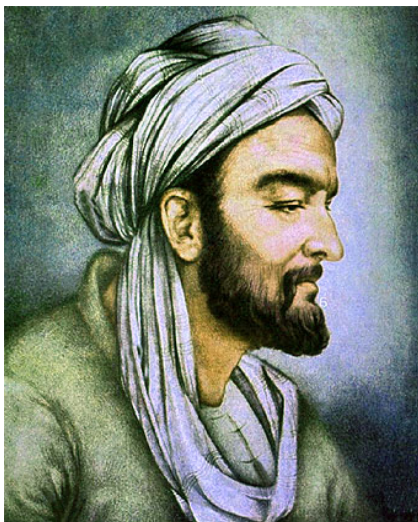


Figura 4a. Avicena



Figura 4b. Maimónides

En el siglo XIII, Pietro D'Abano (1250-1316), en su obra *De Remediis Venenorum* revolucionó el pensamiento arábigo de la época y dividió a los venenos en tres categorías: animal, vegetal y mineral.^[2]

Su discípulo Arnau de Vilanova (1235-1313), médico, teólogo y embajador, conocido como el “médico de Reyes y Papas”. Escribió obras claves para la Medicina europea medieval como *Regimen Sanitatis ad regum Aragonum*, *Medicinalium introductionum speculum* y algunos tratados de patología general. Sus aportaciones en el campo de la Toxicología se basan en su obras *De Venenis* y *De arti cognoscendi venena* donde reveló que ciertos vapores, al quemar carbón vegetal, eran tóxicos; descubriendo el monóxido de carbono.^[15]

2.4. RENACIMIENTO (S.XV – S.XVI)

El exponente fundamental de la época fue Paracelso (Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim) (1491-1541), médico y alquimista alemán, profesor de la Universidad de Basilea en el siglo XVI (**Figura 5**). Este destacado investigador fue pionero en emplear el concepto de dosis con sentido cuantitativo y desarrolló trabajos sobre el éter y la yatroquímica.^[16,17] Se anticipó a señalar la posibilidad de que ciertos venenos administrados a dosis adecuadas podían actuar como medicamentos y fue el primero en describir y nombrar el zinc (*zincum*). Así mismo, enunció los principios básicos de la Toxicología:

- La experimentación (animal) para conocer cómo se desarrolla la respuesta del organismo frente a la sustancia tóxica.
- La distinción de la propiedad terapéutica de la propiedad tóxica de una sustancia.
- La dosis es determinante para la toxicidad de la sustancia, *dosis sola facit venenum*.



Figura 5. Paracelso

Andrés de Laguna (siglo XVI), médico humanista español, especialmente dedicado a la farmacología y a la botánica médica, aportó a la clasificación de los venenos una subclasificación, dentro de los animales venenosos los que eran mortíferos al ser ingeridos y los que mataban a través de su picadura.

En esta época, el veneno invade la literatura universal y paradigma de ello son Hamlet, Otelo y Romeo y Julieta de Shakespeare.

2.5. EDAD MODERNA (S.XV - S.XVIII)

En Francia, en el siglo XVIII, el notable aumento de envenenamientos conllevó a que las autoridades comenzaran a designar peritos médicos y químicos, dictándose una ley que obligaba a recurrir a estos asesoramientos ante tales sucesos, naciendo así la primitiva Toxicología Judicial.^[5] Aunque en muchos casos, estas intervenciones dieran muy pocos resultados por ser las técnicas químicas utilizadas muy rudimentarias.

Sin embargo, los peritos se estimularon a estudiar y desarrollar métodos analíticos, iniciándose la verdadera Toxicología Analítica que cobró un notable auge en el siglo XIX.^[18] El empleo de técnicas de laboratorio como complemento de la Medicina Legal condujeron al diseño de métodos de separación e identificación de sustancias, algunos de los cuales, con mínimas variantes, siguen empleándose hasta hoy en día.

Bernardino Ramazzini (1633-1714) médico italiano considerado como el padre de la Medicina del Trabajo (**Figura 6**), al iniciar el estudio de las patologías relacionadas con el ejercicio profesional, dibujando con admirable precisión descripciones clínico-patológicas vigentes hoy en día.^[19,20]

En su obra *De morbis artificum diatriba (Enfermedades de los trabajadores)*, publicada en 1700, estudió las patologías predominantes en los mineros, pintores, tejedores y alfareros y de él se conoce su famosa frase que cita en sus capítulos de intoxicación por plomo:

“Cuando llegues a la cabecera de tu paciente, pregúntale en qué trabaja, para ver si en la búsqueda de su sustento, no radica la causa de su mal”.



Figura 6. Bernardino Ramazzini

2.6. EDAD CONTEMPORÁNEA (S.XVIII - S.XXI)

En la Edad Contemporánea, con el desarrollo de la ciencia, el veneno se difunde entre todos los estratos sociales y se comienza a estudiar desde un punto de vista científico.

Mateu Josep Bonaventura Orfila Rotger (1787-1853), considerado el “padre de la Toxicología Forense” (**Figura 7**). Este médico español, realizó consideraciones sobre los

fundamentos de la Fisiología, la Patología, la Medicina Legal y se dedicó al estudio de los venenos en la Universidad Sorbona de París.

Entre 1814 y 1817 se publicaron sus dos principales obras: *Traité des Poisons* ("Tratado sobre los venenos") donde clasifica los venenos según su origen y *Eléments de chimie médicale* ("Elementos de química médica"). Ambas obras le aportaron un gran reconocimiento entre la comunidad científica francesa de la época.^[21]

En 1828 demuestra que el veneno no se queda en el tubo digestivo como se pensaba hasta entonces, si no que es capaz de llegar a las vísceras y órganos internos del organismo, lo que se denomina como "*Toxicocinética*".^[22]

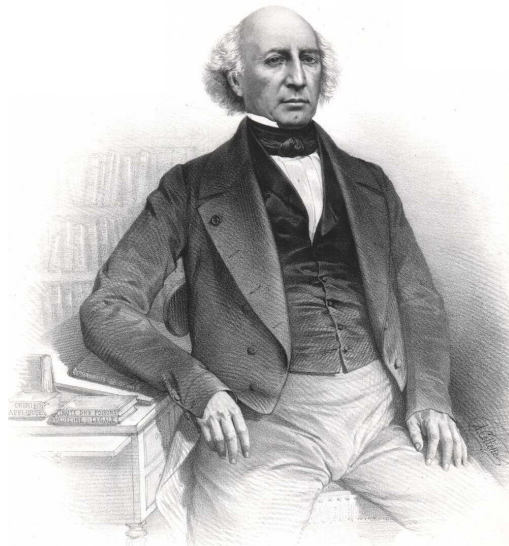


Figura 7. Mateu Josep Bonaventura Orfila Rotger

La Toxicología como Área de la Medicina Legal y Forense, se ha desarrollado rápidamente en los últimos 100 años, pero su crecimiento exponencial data de los años posteriores a la II Guerra Mundial, cuando se dispara la producción de sustancias químicas y de moléculas orgánicas para uso industrial y militar.

Actualmente existe un incremento en cuanto a la disponibilidad y exposición a sustancias tóxicas de origen químico, animal y vegetal, que implican un constante riesgo para la salud de la población mundial.^[23]

Las intoxicaciones son frecuentes en la población, pero más aún si cabe en la edad infantil, de 1 a 5 años. Éstas son en su mayoría de casusa accidental, debidas fundamentalmente por la curiosidad del niño y el descuido del adulto al dejar agentes químicos y fármacos de uso habitual a su alcance. En los adolescentes, se relacionan con intentos suicidas y en los adultos, por manipular inadecuadamente las sustancias sin las correctas precauciones. Todo lo antes expuesto ha influido en la necesidad de crear los Centros de Información Toxicológica en las diversas partes del mundo.

3. DEFINICIONES

Toxicología Clínica: es el área encargada de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas y crónicas, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad en individuos expuestos a sustancias tóxicas. Para establecer el pronóstico y evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas es imprescindible el análisis toxicológico de las muestras biológicas.^[22]

Toxicología Forense o Médico-Legal: estudia las repercusiones jurídicas de las intoxicaciones. Sus funciones se proyectan sobre el sujeto vivo, el cadáver, la actividad laboral y el medio ambiente. Tiene como objetivo analizar al individuo intoxicado, estableciendo la etiología del fenómeno, su mecanismo de producción y las responsabilidades de las personas implicadas, a las que se les exigirán las pertinentes reparaciones del daño ocasionado.^[22]

4. ETIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES

Existen múltiples clasificaciones para las distintas intoxicaciones, que tratan aspectos como duración, rapidez de instauración de síntomas o tóxicos implicados. El Dr. Villanueva Cañadas^[23] agrupa a las intoxicaciones en función del tipo y su finalidad, diferenciando entre voluntarias y accidentales:

INTOXICACIONES VOLUNTARIAS: el sujeto tiene intención de provocar la intoxicación, bien sobre él mismo, o bien sobre otro. Existen distintas modalidades:

Intoxicación con intención recreativa: los pacientes suelen consumir el agente tóxico con intención de divertirse sin sospechar, en muchos casos, que terminarán en un hospital. Suele ser la intención más frecuente en nuestra sociedad, principalmente producida por alcohol y drogas de abuso ilegales.

Intoxicación por dependencia: el intoxicado entra en contacto con el agente tóxico movido por una sensación de dependencia que no puede controlar, pero su intención última no es la de intoxicarse. Se aprecia en pacientes alcohólicos crónicos o en personas adictas a drogas de abuso ilegales.

Intoxicación suicida: se trata de un tipo de intoxicación frecuentemente asociada al sexo femenino y más común en los países desarrollados. Afecta principalmente a personas jóvenes y la mayoría de estas intoxicaciones suelen ser medicamentosas.

Intoxicación criminal u homicida: consiste en el empleo intencional del tóxico con fines homicidas. Se considera que este tipo de intoxicación no sobrepasa el 0,75% de las muertes violentas. En esta categoría están incluidas las armas de guerra biológicas como las esporas del ántrax o el gas mostaza.

Intoxicación-ejecución: consiste en el empleo de un tóxico a dosis letales con la finalidad de ejecutar la pena capital.

INTOXICACIONES ACCIDENTALES: en estos casos no hay intención de provocar la intoxicación por parte del sujeto. La mayoría podrían ser evitadas con educación sanitaria y siguiendo ciertas normas de seguridad. Se pueden dar varios tipos:

Intoxicación doméstica: los agentes tóxicos implicados son productos de limpieza, humo, monóxido de carbono (CO), insecticidas, etc. Es frecuente en niños y en personas mayores al entrar en contacto involuntariamente con dichos agentes.

Intoxicación profesional: suele presentarse en determinados profesionales en los que el contacto con el tóxico es parte de su trabajo habitual como pintores, mineros o personal de limpieza (detergentes, lejía...).

Intoxicación alimentaria: es debida a alimentos naturales tóxicos como las setas venenosas o a la contaminación de los mismos con algún tóxico o agente infeccioso (insecticidas, bacterias...).

Intoxicación medicamentosa o iatrogénica: producida por errores en las pautas del medicamento o en su dosificación. Suelen ser frecuentes en ancianos o en personas polimedicadas. Estos pacientes no buscan el suicidio, si no aliviar el dolor o conciliar el sueño pudiendo llegar a situaciones de sobredosis con analgésicos o hipnóticos.

Intoxicación ambiental: se presenta en forma epidémica cuando tienen lugar descargas de productos químicos al ambiente.

5. DETECCIÓN DE TÓXICOS EN EL LABORATORIO

“Unicum signum certii dati venesi est analysis chimica” (J.J. Plencks, 1785)

Los escenarios clínicos donde se requieren las determinaciones y cuantificaciones de las sustancias tóxicas son muy variados.

A los servicios de urgencias médicas hospitalarias acudirán los pacientes con sobredosis o intoxicación aguda presentando cuadros clínicos muy poco específicos, que requieren rápidas intervenciones médicas orientadas a mantener en un primer momento, las constantes vitales del paciente y posteriormente, según los signos clínicos y los resultados de las pruebas complementarias (radiología, laboratorio), se procederá a la administración de antídotos específicos si existen.

En estas situaciones clínicas, el tiempo de respuesta debe ser corto por lo que la rapidez en proporcionar el resultado a los facultativos, obliga al personal del laboratorio a escoger procedimientos analíticos que prioricen la rapidez sobre la especificidad analítica o la exactitud, como es el caso de los inmunoanálisis sobre los métodos cromatográficos.

Es muy importante el empleo de métodos y ensayos validados porque los resultados erróneos pueden influir en la toma de decisiones por parte de los facultativos clínicos y como consecuencia en el estado de salud del paciente.

Otras situaciones son el cribado de consumo de sustancias tóxicas en ambientes laborales que requieren obligatoria e imprescindible la abstinencia o el seguimiento rutinario de los pacientes en tratamiento de las adicciones. Una buena solución para disminuir la carga de trabajo en el laboratorio consiste en la automatización de los inmunoanálisis ya que el resultado esperado es conocer la presencia o ausencia de la sustancia que indique el consumo de la misma.^[24]

La interpretación del resultado requiere el establecimiento de valores de corte para identificar consumos recientes de sustancias de abuso. Las implicaciones legales que conllevan estos resultados analíticos, recomiendan la verificación, cuantificación y comprobación de los mismos, mediante procedimientos analíticos específicos y exactos que permitan diferenciar el uso casual del crónico, con la realización de análisis secuenciales y evaluación clínica exhaustiva. Sin embargo, es importante investigar la dosis consumida o el momento exacto de la administración, aunque no siempre se puede determinar con exactitud en todos los casos o circunstancias.^[25]

5.1. SUSTANCIAS TÓXICAS DETECTABLES

Ante la imposibilidad de analizar en un laboratorio clínico todas las sustancias que pueden provocar intoxicaciones en los pacientes, se deben tener en cuenta una serie de criterios para seleccionar los tóxicos que se deben identificar y cuantificar en cada laboratorio según:

- Epidemiología local
- Impacto clínico del tóxico
- Disponibilidad tecnológica y humana del laboratorio
- Alertas sanitarias respecto a nuevas drogas de abuso
- Justificación económica y disponibilidad de recursos para realizar la técnica

En los últimos años, existen una serie de documentos de consenso que señalan un listado de tests o pruebas diagnósticas junto con las técnicas de detección sobre

fármacos y sustancias de abuso que son considerados de utilidad y deben estar disponibles para el tratamiento de un paciente intoxicado.

Destacan las guías de la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) de EEUU y del *National Poisons Information Service* (NPIS) and *the Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine* (ACB) de Reino Unido, las cuales establecen las determinaciones analíticas en dos niveles diferenciados según las características del laboratorio clínico.^[26-28] En España, la propuesta del *Grupo de Trabajo de la Sección de Toxicología Clínica* (STC) de la *Asociación Española de Toxicología* (AETOX), indica una serie de recomendaciones que deben adaptarse a cada laboratorio en función del patrón de consumo en su área de atención y de los recursos que disponga.^[29]

El primer nivel, que debería estar disponible en todo servicio de urgencias, incluye tests cuantitativos en suero y cualitativos en orina (**Tablas 1 y 2**). Si el paciente no presenta signos de gravedad, no es necesario añadir otras determinaciones adicionales.

Tabla 1. Determinaciones en sangre que deben estar disponibles en un laboratorio clínico de urgencias (resultados en 1 hora o menos)^[26,28]

Acetaminofeno/Paracetamol	Digoxina
Litio	Fenobarbital
Salicilato	Hierro
Cooximetría	Etanol
Teofilina	Metanol ¹
Ácido valproico	Etilenglicol ¹
Carbamacepina	

¹ Tiempo de determinación entre 2-4 horas. Determinaciones innecesarias en países donde no están disponibles estas sustancias.

Tabla 2. Determinaciones en orina que deben estar disponibles en un laboratorio clínico de urgencias^[26,28]

Cocaína	Propoxifeno ¹
Opiáceos	Fenciclidina ¹
Barbitúricos	Antidepresivos tricíclicos ²
Anfetaminas	

¹ Indicación según prevalencia del uso de dichas drogas en el país

² Sólo si el personal clínico y de laboratorio conoce las limitaciones de la prueba

En cuanto al segundo nivel de pruebas, éstas se recomiendan en los pacientes que continúan presentando alteraciones secundarias a la exposición a agentes tóxicos no identificados previamente, controles de adicciones o tóxicos laborales específicos.

Generalmente no es necesario realizar analíticas en pacientes asintomáticos o que presentan mejoría clínica, aunque en ocasiones, suelen requerirse en una atención especializada y se determinan de manera cuantitativa en suero, orina u otros líquidos en las diferentes áreas del laboratorio clínico de rutina (**Tabla 3**).

Tabla 3. Determinaciones en suero que deben estar disponibles en un laboratorio clínico de rutina^[26,28]

Antidepresivos tricíclicos	Fenitoína
Benzodicepinas	Metales pesados
Ibuprofeno	Cobre
Oxicodona	Zinc
Litio	Morfina
Barbitúricos	Anfetaminas
Cocaína	Opiáceos

El enfoque toxidrómico es fundamental para el manejo inicial, dado que generalmente los facultativos clínicos iniciarán medidas terapéuticas antes de tener la información sobre el agente causal de la intoxicación basándose en los síntomas y signos clínicos del paciente. Con los resultados de las exploraciones complementarias, se podrá realizar una correcta evaluación secundaria individualizada en cada caso.

Para que la información de las concentraciones séricas de fármacos y sustancias de abuso sea clínicamente útil tiene que cumplirse una serie de requisitos:

- Cuantificación única del tóxico: para sustancias en las que se ha demostrado que las concentraciones séricas pueden predecir la toxicidad e indicar un tratamiento específico (como el paracetamol) o una monitorización clínica concreta.

- Cuantificación seriada del tóxico: útil para evaluar la eficacia del tratamiento, evolución clínica, pronóstico y detección de repuntes de concentración por ingestas de formas de absorción retardada o por redistribución del tóxico en el organismo.

•Estudio de correlación de parámetros de farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD): son más escasos y complejos, pero pueden ser útiles para el cuidado clínico de futuros intoxicados, permitiendo comprender mejor las relaciones dosis-efecto, duración de la intoxicación y pronóstico según la cinética de eliminación del fármaco.

Una vez obtenidos los resultados, es importante valorar si la cantidad de sustancia identificada explica la clínica y gravedad del paciente y determinar sus implicaciones en el tratamiento y pronóstico. También se deben valorar los posibles efectos de tratamientos previos del paciente y otras patologías que pudieran ser responsables del cuadro clínico, así como eventos nuevos intercurrentes con la intoxicación.

5.2. MÉTODOS ANALÍTICOS

5.2.1. Análisis enzimáticos automatizados

Los métodos de análisis enzimáticos son los de elección en muchos laboratorios clínicos ya que ofrecen información semi-cuantitativa y cuantitativa en la determinación de sustancias de abuso y medicamentos. Su sensibilidad es alta y su especificidad varía en función de las distintas sustancias, no permitiendo la discriminación entre los diferentes compuestos con composición química semejante.

La concentración de etanol en sangre se mide por oxidación a acetaldehído con NAD⁺ catalizada por ADH. En esta reacción, la formación de NADH, medido a 340 nm, es proporcional a la cantidad de etanol en el espécimen analizado. En la mayoría de las condiciones de ensayo, la ADH es razonablemente específica para etanol, aunque existen ligeras interferencias con isopropanol, metanol, acetona y etilenglicol que deben ser inferiores a 1%.^[30-32]

El acetaminofeno o paracetamol es hidrolizado por una arilacilamidasa produciendo p-aminofenol y acetato. A continuación, el p-aminofenol se convierte a un indofenol en presencia de o-cresol y un catalizador peryodato. La producción del indofenol se sigue colorimétricamente. El incremento de absorbancia es directamente proporcional a la concentración cuantitativa del fármaco en suero.^[33,34]

La determinación de la concentración de salicilato depende de su conversión por la salicilato hidroxilasa, en presencia de NADH, en catecol y NAD. La conversión concomitante del NADH a NAD⁺ se mide mediante la disminución de la absorbancia a 340 nm. Esta disminución es proporcional a la concentración de salicilato presente en la muestra.^[35]

5.2.2. Pruebas espectrofotométricas

En la determinación de la concentración de manera semi-cuantitativa de las sustancias de abuso como anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabis, cocaína y metadona, se utilizan pruebas espectrofotométricas a punto final con lectura monocromática en equipos analíticos automatizados. Al ser reactivos comerciales, éstos permiten y facilitan el aporte de los resultados de una manera más rápida y concisa en las analíticas de control rutinario de adicciones.

La técnica consiste en un test semi-cuantitativo donde la presencia de droga en la muestra de orina disminuye el aumento de la absorbancia en función de la concentración de droga en la muestra. El contenido de droga se determina en relación al valor obtenido para una concentración conocida de droga.

Su principio se basa en la interacción cinética de micropartículas en solución, determinada a través de los cambios producidos en la transmisión de la luz. En una muestra exenta de droga, las micropartículas fijadas a anticuerpos se unen a los conjugados solubles de la droga, induciendo la formación de agregados de partículas.

Dado que la reacción de agregación continúa produciéndose en ausencia de droga en la muestra, la absorbancia aumenta.^[36,37]

En una muestra de orina que contiene la droga a determinar, ésta compite con el derivado de la droga unido a partículas por los anticuerpos libres. Los anticuerpos unidos a la droga dejan de estar disponibles para inducir la agregación de partículas, inhibiéndose, por consiguiente, la formación de retículos de partículas.

La presencia de droga en la muestra disminuye el aumento de la absorbancia en función de la concentración de droga en la muestra. El contenido de droga de la muestra

se determina en relación al valor obtenido para una concentración discriminatoria conocida de la droga.^[38,39]

En el caso concreto de la determinación de la concentración del ion litio, se utiliza como técnica de análisis una prueba espectrofotométrica a punto final con lectura bicromática que consiste en un test colorimétrico, donde el litio presente en la muestra reacciona con un compuesto de porfirina sustituido a un pH alcalino, produciéndose un cambio de absorbancia que es directamente proporcional a la concentración de litio, que se mide espectrofotométricamente. λ principal 505 nm y λ secundaria 480 nm.^[40]

5.2.3. Polarización de fluorescencia

La concentración de fármacos de uso neurológico se analizan en el laboratorio clínico de manera automatizada en los equipos que posean la técnica de polarización de fluorescencia.

Ésta consiste en la irradiación de una molécula fluorescente, denominada fluoróforo, con luz a una longitud de onda apropiada (longitud de onda de excitación), se absorbe cierta cantidad de luz irradiada. Tras pocos nanosegundos se emite la luz absorbida, a una longitud de onda más larga (la longitud de onda de emisión). La polarización de la luz emitida depende del grado de libertad que tiene el fluoróforo para rotar en solución (**Figura 8**).

Una molécula pequeña, como la fluoresceína, puede girar rápidamente antes de que tenga lugar la emisión de la luz, despolarizando la luz emitida. Una macromolécula fluorescente, como una proteína marcada con fluoresceína, por el contrario, girará mucho más lentamente. Por tanto, en el tiempo transcurrido entre la excitación y la emisión, la macromolécula habrá girado sólo en muy pequeña medida haciendo, con esto, que la luz emitida esté polarizada.^[41,42]

Ya que la polarización de fluorescencia es una función reproducible de la concentración del fármaco, permite la determinación cuantitativa de las concentraciones farmacológicas en suero para el seguimiento farmacoterapéutico. Agentes activos de superficie garantizan la disociación entre el fármaco y las proteínas séricas e impiden la unión inespecífica del marcador.

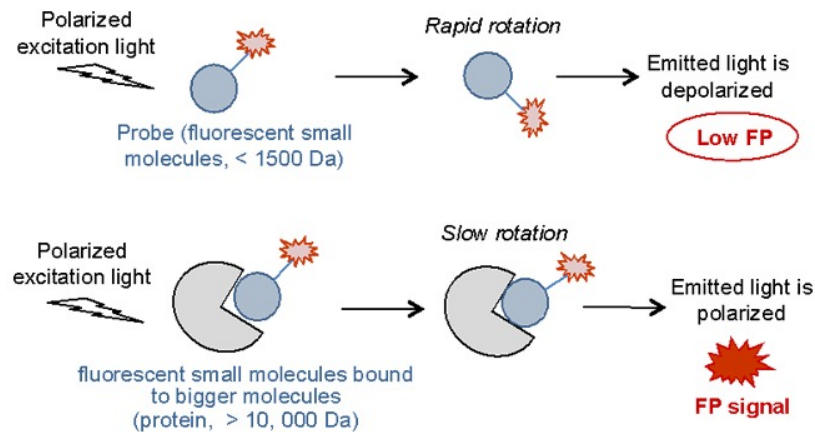


Figura 8. Polarización de fluorescencia^[43,44]

5.2.4. Cooximetría

El monóxido de carbono, después de que se libera de la hemoglobina, es medido directamente mediante cromatografía de gases o puede determinarse indirectamente como carboxihemoglobina por espectrofotometría.

Los métodos espectrofotométricos son rápidos, convenientes, exactos y precisos, excepto en concentraciones muy bajas de carboxihemoglobina (menores al 2-3%). Están basados en las propiedades de absorción espectral de la carboxihemoglobina, los más populares están automatizados con longitudes de onda múltiples que permiten la medición de varias especies de hemoglobina (cooxímetros).

El método instrumentalizado comercial consiste en la realización de mediciones de la absorción aplicando de 4 a 7 longitudes de onda diferentes en las muestras de sangre (**Figura 9**) y posteriormente calcular la concentración de desoxihemoglobina, oxihemoglobina, carboxihemoglobina y metahemoglobina basándose en una serie de coeficientes de matriz. El sistema óptico más avanzado en un espectrómetro se basa en 128 longitudes de onda diferentes.^[45,46]

La hemoglobina fetal tiene propiedades espectrales ligeramente diferentes a la hemoglobina adulta. En consecuencia, puede existir un valor falsamente elevado de carboxihemoglobina entre el 4-7% cuando las muestras de sangre neonatal se miden con algunos métodos espectrofotométricos.^[47]

Así mismo, existen valores erróneos por interferencias en muestras lipémicas o en presencia de azul de metileno, las cuales son minimizadas con espectrómetros avanzados.

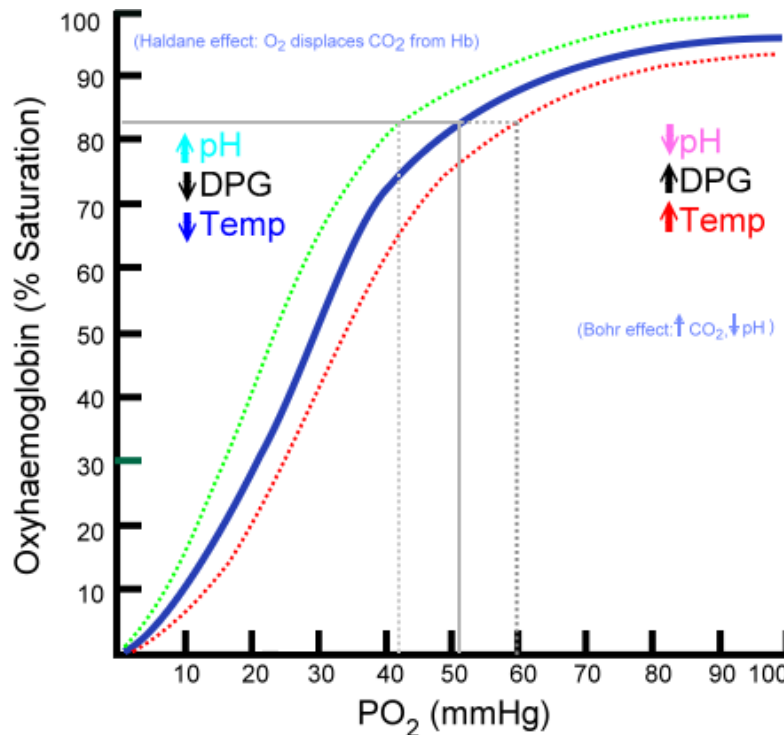


Figura 9. Curva disociación hemoglobina^[48]

5.2.5. Inmunoanálisis

Los métodos de screening o cribado para sustancias de abuso en orina son considerados el método inicial en la detección de dichas sustancias o sus metabolitos. Son llevados a cabo mediante inmunoanálisis cualitativos que se fundamentan en reacciones competitivas antígeno-antígeno marcado/anticuerpo y están diseñados para ser sensibles, rápidos (10-15 minutos) y económicos, permitiendo procesar grandes volúmenes de muestras a un relativo bajo coste. Estas técnicas tienen una sensibilidad y especificidad variables en función de la sustancia analizada.^[49,50]

El objetivo principal de estas técnicas es la detección de resultados negativos en las muestras analizadas. Los resultados positivos, por lo tanto, únicamente son resultados

preliminares que requieren análisis posteriores para su confirmación mediante otra metodología analítica (generalmente ensayos cromatográficos con mayor coste y tiempo de respuesta).

Estos ensayos precisan de una alta sensibilidad analítica que permita minimizar los resultados falsos negativos, aunque siendo en detrimento de la especificidad (aumento de resultados falsos positivos que deben ser confirmados), lo que implica una baja eficacia diagnóstica.^[51,52]

Las diferentes técnicas de inmunoanálisis (**Figura 10**) se clasifican en función de la naturaleza del marcador, del mecanismo de reacción que se usa para medir la cantidad de trazador enlazado y el procedimiento de realización del ensayo (manual, semi-automático o totalmente automatizado).^[53,54]

- RadioInmunoAssay (RIA): utilizan radioactividad para identificar la presencia de las sustancias de abuso en fluidos corporales. Se basa en que una cantidad conocida de la droga está marcada con un átomo de yodo 125 y al poner en contacto la muestra problema junto con la cantidad marcada conocida y los anticuerpos específicos dirigidos se combinan. El antígeno radiactivo compite con el antígeno en el fluido corporal para unirse con los anticuerpos, si está presente, los complejos anticuerpo-antígeno se eliminan por centrifugación y se mide la radiactividad del sobrenadante.

- Enzyme Multiplied InmunoAssay (EMIT)
- Fluorencence Polaritation InmunoAssay (FPIA)
- Cloned Enzyme Donor InmunoAssay (CEDIA)
- Kinetic Interaction of Microparticles in Solution (KIMS)
- Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

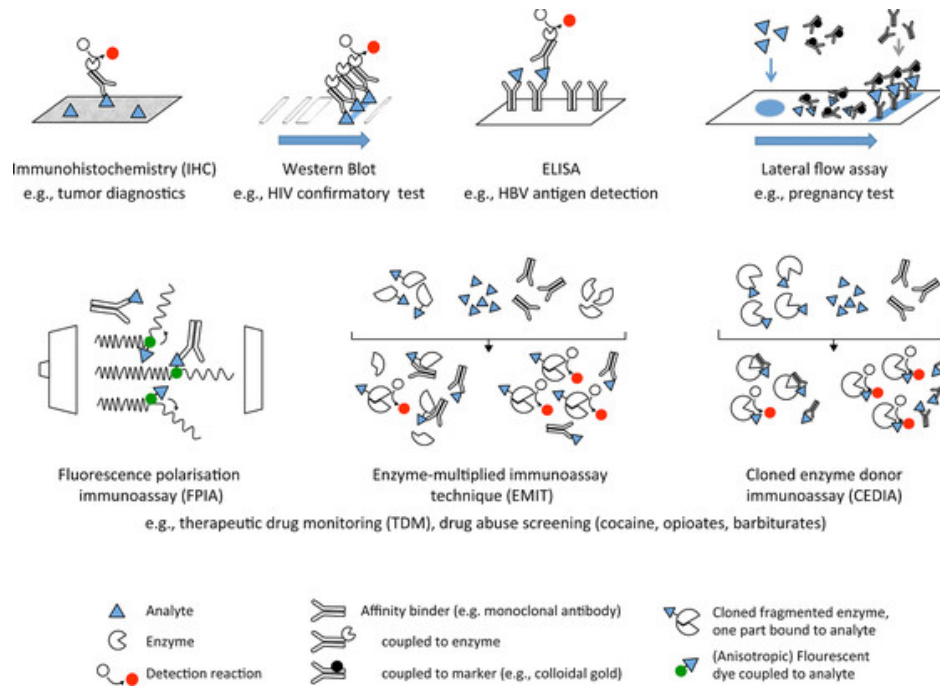


Figura 10. Inmunoensayos usados en la práctica clínica^[62]

Los sistemas inmunocromatográficos, enzimoimmunoanálisis competitivos secuenciales en fase sólida o inmunoanálisis de flujo lateral portátiles, pueden ser utilizados como sistemas de cribado en la cabecera del paciente (Point Of Care Testing-POCT) al permitir la realización de los análisis en lugar de recogida junto al enfermo, pero presentan una serie de inconvenientes derivados de los elevados costes de los modernos dispositivos y de la realización de los ensayos analíticos específicos fuera del laboratorio, por lo que actualmente aun estando validados técnicamente, no se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica habitual (**Figura 11**).

Otro aspecto a tener en cuenta de estos métodos, es la baja especificidad que este tipo de análisis presenta, resultando frecuente la aparición de resultados falsos positivos como consecuencia de las reacciones cruzadas producidas por compuestos químicos de estructura similar a la sustancia analizada.^[55]

Un aspecto a destacar de estos ensayos de screening cualitativos es la necesidad de establecer puntos de corte (“*cut-off*”) para distinguir entre resultados positivos y negativos. El punto de corte se establece dependiendo de la precisión, sensibilidad analítica y especificidad del método empleado en su determinación por lo que puede dar

lugar a resultados contradictorios en muestras analizadas en diferentes laboratorios que utilicen puntos de corte diversos.

Para reducir el número de falsos positivos, el punto de corte se sitúa en concentraciones más altas que el límite de detección de la técnica, por ello es por lo que existe la posibilidad de que muestras de orina u suero que contienen la sustancia tóxica se informen como negativas, porque se presenta en concentraciones más bajas que el punto de corte elegido.^[56,57]

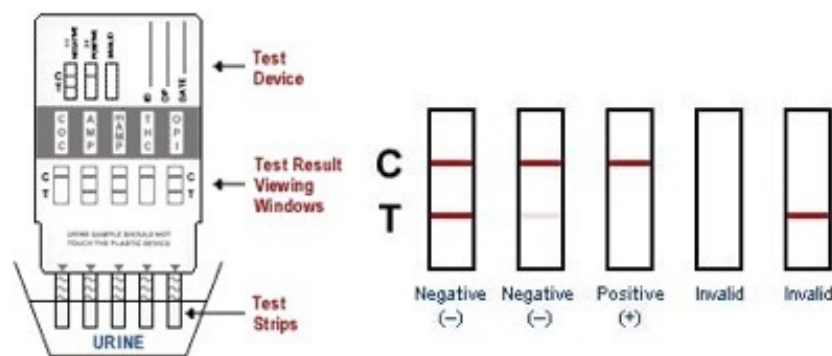


Figura 11. Screening urinario sustancias de abuso^[58]

5.2.6. Inmunoensayos de electroquimioluminiscencia

En los laboratorios clínicos la determinación de la concentración de digoxina para ajuste de la correspondiente dosis terapéutica o control de sobredosificación se realiza mediante el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Esta técnica automatizada es muy rápida, sencilla y de un coste no muy elevado que permite mejorar la práctica clínica diaria.

El test está basado en el principio de competición que emplea un anticuerpo monoclonal específico anti-digoxina. La digoxina de la muestra compite con el derivado de digoxina biotinilado añadido por ocupar los puntos de fijación en el complejo anticuerpo- rutenio.^[59]

La reacción quimioluminiscente se basa en la interacción entre la tripropilamina (TPA) y el complejo de rutenio en la superficie del electrodo. Ambas sustancias

permanecen estables hasta que se aplica un voltaje, que crea un campo eléctrico, iniciando la reacción. La reacción consiste en una oxidación electroquímica del luminóforo y la amina. El producto de oxidación de la TPA produce un intermediario inestable muy reductor. El luminóforo oxidado Ru (2-2'-bipiridina)₃³⁺ acepta un electrón del radical TPA desprotonado, produciendo un estado excitado y una emisión de fotones a 620 nm. La emisión de luz es directamente proporcional a la concentración de rutenio (Ru), y por lo tanto a la concentración de digoxina en la muestra. El Ru vuelve a su estado fundamental varias veces produciéndose múltiples ciclos de generación de luz en el proceso de medida, aumentando la sensibilidad.^[60,61]

La toxicidad por este fármaco puede agravarse en presencia de hipopotasemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipoxia o cardiopatías crónicas y en tratamientos adyuvantes con fármacos como quinidina, verapamilo, amiodarona, indometacina y ciclosporina A.

5.2.7. Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masas

El análisis de sustancias de abuso se lleva a cabo en el laboratorio clínico mediante la cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas que tiene como objetivo principal la confirmación de los resultados positivos obtenidos mediante inmunoanálisis (detección de verdaderos positivos). Es considerado el “*gold standart*”, es decir, el método de confirmación de sustancias de abuso más utilizado y aceptado en la práctica clínica ya que sus principales ventajas son la alta sensibilidad y especificidad analítica que se traducen en una alta eficacia diagnóstica.^[63,64]

El método analítico consiste en la combinación de dos métodos analíticos, por un lado la cromatografía (de líquidos o de gases) como técnica de separación y por otro, la espectrometría de masas como técnica de detección, identificación y cuantificación para compuestos orgánicos/organometálicos (**Figura 12**).

La espectrometría de masas es una potente técnica instrumental de análisis basada en la ionización de las moléculas y en la separación y registro de los iones producidos según su relación masa/carga (m/z) en un sistema a vacío. Los iones que llegan al detector producen una señal eléctrica que es ampliada, procesada y registrada en un ordenador,

dando lugar al correspondiente espectro de masas que no es más que una representación gráfica de la abundancia de los iones detectados en función de su relación m/z .^[65,66]

La cromatografía líquida acoplada al espectrómetro de masas cuantifica de manera exacta y precisa las diversas sustancias de abuso o sus metabolitos que se encuentren presentes en las diferentes muestras biológicas (orina, sangre, saliva o cabello)^[67,68] permitiendo su correcta identificación.

La metodología empleada requiere una formación especializada por parte del profesional de laboratorio clínico para el correcto manejo de los equipos analíticos (poseen un elevado coste), obtención e interpretación de los resultados. El tratamiento preanalítico previo que requieren las muestras para el análisis con esta técnica, es un procedimiento muy preciso y laborioso que implica un aumento en el tiempo de respuesta si se compara con los inmunoanálisis.

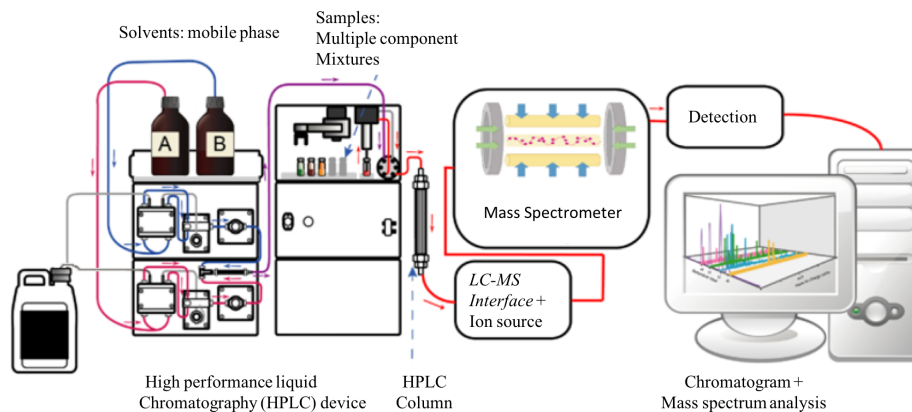


Figura 12. Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) con espectrómetro de masas - (LC-MS)^[69]

5.2.8. Espectrometría de Masas por Plasma de Acoplamiento Inducido

Los metales pesados (aluminio, cobalto, cromo, titanio, bario, platino) se miden en fluidos biológicos con diversas técnicas analíticas que incluyen desde la espectrometría de absorción atómica con llama u horno de atomización a la espectrometría de masas por plasma de acoplamiento inducido (ICP-MS).

Esta técnica se basa en que un plasma es un gas fuertemente ionizado, eléctricamente neutro pero conductor de la corriente, formado por un conjunto de

electrones, iones cargados positivamente y átomos o moléculas. El plasma se genera al someter un flujo de gas argón a la acción de un campo magnético oscilante inducido por una corriente de alta frecuencia. En el interior del plasma se pueden alcanzar temperaturas de 6000-10000°C; en estas condiciones, los átomos presentes en la muestra son ionizados.

La muestra en forma líquida se transporta por medio de una bomba peristáltica hasta el sistema nebulizador, donde se transforma en aerosol gracias a la acción del gas argón. Dicho aerosol se transporta al plasma donde es desolvatado, vaporizado, atomizado y excitado/ionizado (**Figura 13**).

Los iones generados en el plasma pasan a través de un filtro cuadrupolar, que separa los iones generados en el plasma según su relación masa/carga (m/z). Cada una de las masas separadas llega al detector donde se cuantifica el elemento de la muestra.^[70]

Tiene la capacidad de proporcionar al laboratorio clínico la medición de una amplia gama de metales de manera simultánea y en concentraciones muy bajas. Es un método muy sensible y específico pero para su disponibilidad requiere de una gran inversión económica y la formación de personal técnicamente cualificado y especializado.

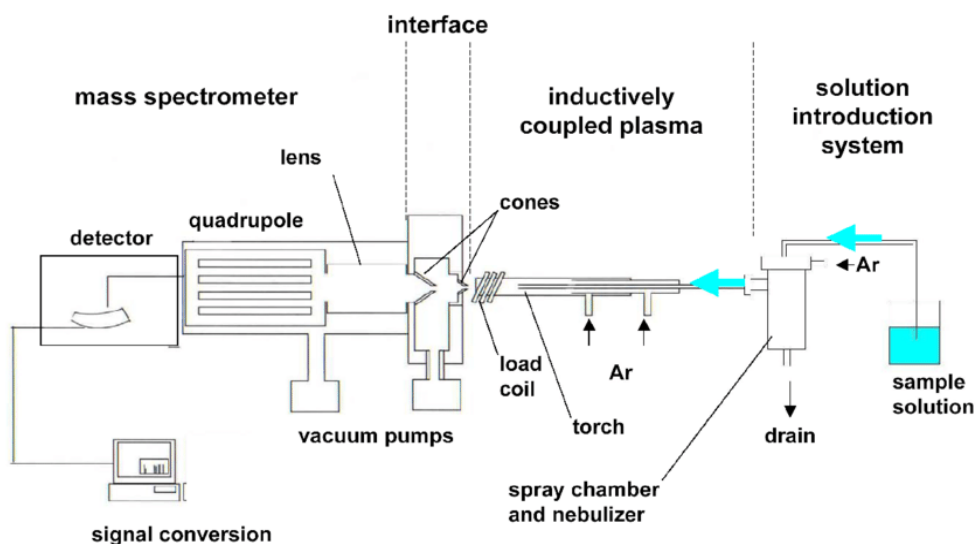


Figura 13. Espectrómetro de Masas con Plasma Acoplado Inductivamente – ICP-MS^[71]

5.3. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La correcta interpretación de los resultados analíticos, al igual que en el resto de pruebas complementarias, tiene que ir en concordancia con los síntomas y signos clínicos que presenta el paciente en el momento de su exploración.

En las pruebas cuantitativas o semi-cuantitativas automatizadas, cada uno de los analitos analizados tienen unos valores que indican las concentraciones normales de dicha sustancia cuando se está sometido a un tratamiento farmacológico exógeno y el límite superior de referencia a partir del cual puede considerarse una intoxicación aguda.

En los métodos de inmunoanálisis, un resultado POSITIVO indica que se detecta la sustancia de abuso y/o sus metabolitos por encima de una concentración conocida, y un resultado NEGATIVO indica que la cantidad de sustancia de abuso o de sus metabolitos presentes en el material de muestra enviado se encuentra por debajo de una concentración conocida. Por lo tanto, un resultado POSITIVO o NEGATIVO no nos permite asegurar que una persona ha estado en contacto o no con una sustancia de abuso; porque existen muchas variantes y limitaciones.^[54,57]

5.3.1. Factores preanalíticos

Existen una serie de condicionantes de variabilidad intra e interindividual dependientes, como son la sustancia de abuso consumida, su formulación química y propiedades farmacocinéticas (la dosis consumida, la frecuencia de consumo, la vía de administración, el tipo de metabolización interpersonal [masa corporal, variabilidad genética]), la muestra biológica obtenida, el análisis que se realice, etc.

Se podrán detectar en los distintos especímenes biológicos, según las características y sensibilidad metodológica, la sustancia de abuso inalterada o sus metabolitos más estables en función del tiempo que haya transcurrido entre el contacto con la sustancia tóxica y su análisis, ya que se debe tener en cuenta que este tiempo de detección es limitado y específico de cada sustancia (**Tabla 4**). Si se busca fuera de los límites, el resultado toxicológico será un falso negativo.^[72,73]

Tabla 4. Tiempo de detección de las principales sustancias de abuso

Alcohol (etanol)	7-12 horas
Anfetaminas /metanfetaminas	1-2 días
Barbitúricos	
Vida media corta (pentobarbital)	24 horas
Vida media larga (fenobarbital)	3 semanas
Benzodiazepinas	
Vida media corta (lorazepam)	3 días
Vida media larga (diazepam)	30 días
Cannabis	
Consumo ocasional	3 días
Consumo moderado (4 veces/semana)	5-7 días
Consumo diario	10-15 días
Consumo habitual prolongado	>30 días
Cocaína	2-4 días
Fenciclidina¹	4-7 días
Opioides	
Morfina. Codeína, heroína	48 horas
Metadona	3 días

¹La fenciclidina está incluida por su presencia en los países desde donde se distribuye el test, si bien en España no hay un consumo significativo^[74]

5.3.1.1. Muestra biológica

La muestra biológica utilizada depende del solicitante, del tipo de análisis y de la finalidad del resultado toxicológico. Por razones de comodidad, el más utilizado es la orina (sustancias de abuso) y sangre (alcohol), aunque está aumentando el uso de otras matrices, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes (**Tabla 5**).

Tabla 5. Muestras biológicas y métodos analíticos

Material	Ventajas	Inconvenientes	Método de análisis
Sangre	Relación consumo-efecto	Método invasivo, volumen limitado, tiempo de detección corto para algunas sustancias, etapas adicionales de preparación de la muestra	Inmunoanálisis (limitado), GC/MS, LC/MS-MS
Orina	No invasivo, elevado volumen, concentraciones altas	Fácilmente manipulable, intervalo de tiempo de detección bajo, análisis de metabolitos	Inmunoanálisis, GC/MS, LC/MS-MS
Pelo	Largo tiempo de detección, no invasivo	Análisis complicado, falta estandarización, contaminación	GC/MS, LC/MS-MS
Sudor	Control de consumo, droga íntegra mayor que metabolitos	Falta estandarización, bajas concentraciones de droga, escaso volumen	GC/MS, LC/MS-MS
Saliva	No invasivo, droga íntegra, consumo reciente	Falta estandarización, escaso volumen, contaminación	Inmunoanálisis, LC/MS-MS

Ventajas e inconvenientes de los diferentes materiales de muestras que se pueden emplear para el análisis de sustancias de abuso. GC/MS: cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas; LC/MS-MS: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem^[24,72]

5.3.1.2. Adulteración del espécimen

La muestra biológica es susceptible de manipulación o adulteración para modificar sus características físicas y/o químicas con objeto de producir un resultado negativo o evitar su detección mediante la dilución de la orina, sustitución por otra muestra o su adulteración con otros productos domésticos (jabón, lejía, sal, amoníaco). En la mayor parte de los análisis, para detectar irregularidades en los especímenes biológicos es suficiente con la realización de una serie de comprobaciones que abarcan tanto la fase preanalítica como la realización de pruebas complementarias.^[75]

En las muestras de orina, la fase preanalítica consiste en la inspección visual del espécimen recogido (color, aspecto, olor, presencia de cristales o burbujas), el análisis de la temperatura (en punto de recogida del espécimen) y la prueba de agitación (o el foam test). Es recomendable la centrifugación previa del espécimen de orina para eliminar partículas en suspensión y otros elementos artefactuales.^[76,77]

En fase analítica, existen pruebas de verificación como la determinación de la concentración de creatinina, valoración del pH y densidad, la osmolalidad urinaria y las pruebas específicas de integridad.

Con el objetivo de evitar posibles manipulaciones y adulteraciones de las muestras implicadas en procesos del ámbito judicial, es importante garantizar un correcto seguimiento de la cadena de custodia desde su recogida hasta su almacenamiento, principalmente en aquellas peticiones con implicaciones legales.^[78]

5.3.1.3. Causas de interferencias

En la fase preanalítica, una de las principales causas de interferencia se debe a la analogía estructural, cuando el fármaco ingerido posee características químicas similares con la sustancia de abuso objeto de estudio. Los ejemplos más típicos son los fármacos descongestionantes que contienen efedrina y el antiácido ranitidina que resultan positivos en una prueba para detectar anfetaminas o los fármacos antitusígenos compuestos por derivados de codeína con los opiáceos.^[79-81]

En otras ocasiones, depende del proceso de metabolización del fármaco, si se forman o no productos intermedios, que puedan ser reconocidos por el anticuerpo antidroga y reaccionar con él o por afectación de la reacción antígeno anticuerpo debida al fármaco.

Se deben tener en cuenta que el consumo de determinados productos, como alimentos con semillas de amapola (poppy seeds),^[82,83] ingesta de té de coca muy típico en las regiones andinas,^[84,85] productos herbales con efedrinas o de productos sin registro sanitario, pueden afectar a las condiciones de la muestra.

En la fase analítica y de interpretación de los resultados, es importante conocer los efectos derivados del metabolismo propio del paciente, su inducción enzimática y los polimorfismos genéticos presentes. Unos ejemplos clásicos son la capacidad de los fármacos inductores del citocromo P450 (rifampicina, antiretrovirales, algunos anticonvulsivantes...) que intervienen en la descomposición de fármacos a nivel hepático, disminuyendo las concentraciones de opiáceos en el organismo o los polimorfismos genéticos para el citocromo P3 A4, enzimas de la familia de las oxidasas que son capaces de acelerar el metabolismo de la metadona produciendo valores indetectables de esta sustancia durante el intervalo de tiempo del análisis junto con elevadas concentraciones de su metabolito 2-Etil-1,5-difenilpirrolidina (EDDP).^[86,87]

Una adecuada interpretación de los resultados analíticos obtenidos en los análisis de sustancias de abuso es primordial, ya que la presencia de falsos positivos o negativos puede tener serias consecuencias en el paciente a nivel clínico.^[88,89]

Es muy importante la colaboración del facultativo peticionario de las determinaciones facilitando la máxima información posible con respecto a los síntomas que presenta el paciente, la sospecha de la sustancia consumida, la medicación administrada de manera urgente (de gran utilidad para descartar posibles falsos positivos) o el tiempo transcurrido desde la ingestión de la sustancia de abuso (con el fin de evitar de falsos negativos relacionados con la ventana de análisis) para que el responsable del laboratorio pueda interpretar correctamente los resultados obtenidos en el análisis de las muestras.

Muchas sustancias exógenas pueden producir valores erróneos en las determinaciones analíticas que den lugar a falsos positivos (**Tabla 6**). Su reconocimiento e introducción en las listas correspondientes es un proceso dinámico y su número aumenta a medida que notifican nuevos casos, estableciendo el fármaco o metabolito responsable y comunicándose a través de publicaciones científicas.^[26,90-92]

En relación con los tóxicos en orina y por motivos médicos, la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) aconseja que únicamente se informen los resultados positivos de las técnicas de cribado por enzimoanálisis y siempre acompañados de una nota aclaratoria indicando que se trata de un resultado presuntivo y que es conveniente confirmarlo por técnicas de cromatografía.

Tabla 6. Principales falsos positivos en las técnicas de detección de tóxicos^[90,91]

Alcohol	Alcohol isopropílico
Anfetaminas/metanfetaminas	Pseudoefedrina (medicaciones anticongestivas), L-efedrina (preparados de herboristería), ranitidina, adrenalina, trazodona, metformina, fenotiacinas (clorpromacina, prometacina, tioridacina), desipramina, trimipramina, trazodona, amantadina, bupropión, buflomedil, selegilina, labetalol, inhalación de Vicks® (L-metanfetamina), metilfenidato, MDMA
Antidepresivos tricíclicos	Carbamacepina, fenotiacinas, antihistamínicos (difenhidramina, clorfeniramina, ciproheptadina, hidroxicina), quetiapina
Barbitúricos	AINE (ibuprofeno, naproxeno), fenitoína
Benzodiazepinas	Efavirenz (ITRNN), AINE (oxaprozina), sertralina
Cannabis	Efavirenz, AINE (ibuprofeno, naproxeno), inhibidores de la bomba de protones, té de semillas de cáñamo, productos limpieza bebés, dronabinol (cannabis sintético)
Cocaína	Anestésicos tópicos que contienen cocaína, té o mate de coca, niños fumadores pasivos de cocaína (ambiente de elevado consumo)
Fenciclidina	Venlafaxina, dextrometorfano, difenhidramina, ibuprofeno, tramadol, doxilamina, imipramina, tioridacina, meperidina, ketamina, lamotrigina, mesoridazina
Opioides	Dextrometorfano, difenhidramina, quinina, rifampicina, fluoroquinolonas, verapamilo, semillas de amapola, heroína, opiáceos (codeína, hidromorfona, hidrocodona morfina), quinolonas, verapamilo

Es importante conocer las especificaciones y limitaciones de cada una de las técnicas analíticas para conocer cuáles son las sustancias detectadas y así poder interpretar correctamente un resultado negativo.

Así, en el caso de las benzodiazepinas el estándar utilizado para la calibración del test (por lo general oxacepam) condiciona los resultados de los diferentes fármacos de

este grupo, por lo que la ingesta o intoxicación de alguno de ellos como alprazolam, temacepam, flunitracepam, loracepam, triazolam, clonacepam y midazolam puede dar lugar a falsos negativos.

Lo mismo ocurre con el test de detección de opioides que analiza la presencia de morfina (metabolito de la heroína y la codeína). Los nuevos opiáceos sintéticos y la mayoría de los semisintéticos (buprenorfina, fentanilo, meperidina, tramadol, propoxifeno, oxycodona, oximorfona, metadona) no se metabolizan en ella y, por lo tanto, no se detectan.

Por último, los tests de detección de cannabinoides y anfetaminas tienen una sensibilidad muy baja para detectar nabilona y MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina o éxtasis) respectivamente.^[77,93]

5.3.2. Factores analíticos

5.3.2.1. Valor discriminante o punto de corte

El valor discriminante (también llamado punto de corte o “*cut-off*”) es la concentración de la sustancia de abuso o de su metabolito, previamente establecida generalmente por el fabricante, a partir de la cual el resultado de la determinación se informa como positivo si es igual o superior a dicha concentración, o como negativo si es inferior (**Tabla 7**).

El punto de corte no es un valor fijo para cada sustancia, puede variar en función de la necesidad que exista a nivel clínico o de laboratorio para la detección de más o menos verdaderos/falsos positivos/negativos o de la sensibilidad y especificidad diagnósticas que se deseen obtener, por lo que debe establecerse según la finalidad que tenga la determinación de las sustancias de abuso. El valor suele ser más bajo en el ámbito clínico que laboral, donde se necesitan valores más elevados con alta sensibilidad y baja especificidad para evitar falsos positivos, debido a las implicaciones legales que pueden conllevar estos resultados analíticos.

Los valores que utilizan las distintas casas comerciales para el ámbito clínico hacen referencia a los valores publicados por diferentes agencias y sociedades (*National Institute of Drug on Abuse* (NIDA), *Substance Abuse & Mental Health Services*

Administration [SAMHSA]). Los valores definidos por la SAMHSA son muy adecuados para la detección de drogas en el ámbito laboral, pero su aplicación en el ámbito clínico podría reportar algunos falsos negativos.^[94]

Tabla 7. Puntos de corte (“cut-off”) en las técnicas de detección de tóxicos en orina mediante enzimoimmunoensayo^[94]

Sustancia	Screening por inmunoensayo (ng/mL)	Confirmación mediante GC-MS (ng/mL)
Anfetaminas/metanfetaminas	1000	250-500
Antidepresivos tricíclicos	1000	500
Barbitúricos	300	100
Benzodiacepinas	300	100-200
Cannabis	50	20-100
Cocaína	300	100
Éxtasis (MDMA)	500	250
Fenciclidina	25	25
Opiáceos	300	1000

5.3.2.2. Eficacia diagnóstica: sensibilidad, especificidad

En el contexto de los métodos para la determinación de sustancias de abuso o de sus metabolitos, la sensibilidad analítica sería la capacidad de detectar un tipo de sustancia en particular y la especificidad sería la capacidad de identificar una sustancia en particular.

Los métodos de cribado (inmunoanálisis) ofrecen una alta sensibilidad y una baja especificidad, derivada de la reactividad cruzada producida cuando los anticuerpos se unen a otras sustancias.^[95,96]

Mientras que los métodos de confirmación (cromatográficos o espectrometría de masas) presentan una elevada especificidad junto con una alta sensibilidad.^[97]

Las limitaciones metodológicas o analíticas que pueden provocar una mala interpretación del resultado son la contaminación de la muestra, la presencia de una concentración de la sustancia de abuso o sus metabolitos por debajo del valor discriminante en la muestra o la reactividad cruzada del anticuerpo con alguna sustancia relacionada. Por estos motivos, los laboratorios de referencia y las casas comerciales deben facilitar un listado de reactividades cruzadas, y el laboratorio debe informar a los facultativos peticionarios de las determinaciones analíticas, las posibles interferencias asociadas a ese resultado positivo.

5.3.3. Factores postanalíticos

Son los derivados de la interpretación de los resultados, en los que se ha de tener en cuenta el tipo de metabolismo del paciente, la eficacia diagnóstica de la metodología que se ha empleado para realizar las determinaciones, si se han confirmado los resultados dudosos por el método de referencia (cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas) y las posibles reacciones cruzadas en los resultados positivos.

El profesional de laboratorio tiene que conocer las limitaciones de la metodología empleada, el valor discriminante específico de cada analito según la técnica utilizada y asegurarse de que el facultativo clínico que interpreta los resultados aportados también conoce todos estos supuestos. Para la correcta interpretación final de los resultados:

1.- Se debe incluir una reseña o nota aclaratoria en la que se explique que se trata de determinaciones de cribado para uso clínico y se recomiende la confirmación de los resultados positivos mediante el método de referencia, como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

2.- En el caso de resultados cuantitativos de sustancias analizadas en orina, se debería especificar que la concentración de la sustancia o sus metabolitos no tiene una correlación directa con la concentración en sangre ni con el grado de daño fisiológico.

3.- Y por último, como los resultados se informan de forma cualitativa en los screening o cribados, se recomienda comunicar telefónicamente al responsable del paciente, los valores próximos al punto de corte.

- Resultado POSITIVO indica que en la muestra biológica enviada, se detecta la sustancia de abuso y/o sus metabolitos por encima de una concentración conocida (NO siempre significa intoxicación).

- Resultado NEGATIVO indica que en la muestra biológica enviada, no se detecta la sustancia de abuso y/o sus metabolitos por debajo de una concentración conocida (NO significa que el paciente no ha ingerido ninguna sustancia de abuso).

Los resultados de los métodos de cribado, son obtenidos por inmunoanálisis y proporcionan resultados presuntivos. En el contexto adecuado, los resultados presuntivos positivos han de confirmarse mediante métodos confirmatorios.

5.4. BIOMARCADORES INDIRECTOS

Los valores analíticos habituales nos dan información acerca del estado clínico del paciente por lo que ante un caso sospechoso de intoxicación aguda se debe solicitar hemograma, coagulación, bioquímica y gasometría arterial. Con los valores resultantes, se obtiene información de gran utilidad acerca de la exposición a tóxicos y de las complicaciones médicas, gracias al anion gap, gap osmolal, coagulación, enzimas hepáticos, musculares o cardíacos, función renal e iones.^[98,99]

Existen datos de laboratorio que se ven alterados en determinadas intoxicaciones agudas y pueden orientar a sospechar la sustancia causante del cuadro.

- Calcio: quelantes, etilenglicol, detergentes.
- Carboxihemoglobina: humos de incendio o intoxicación por exposición al CO.
- Metahemoglobina: metahemoglobinizantes (anilina, benzocaína, toluidina, nitrobenzeno, permanganato potásico, naftalina).
- Osmolalidad del plasma y orina: intoxicaciones por metanol y etilenglicol.
- Sedimento orina: cristales de oxalato cálcico en la intoxicación por etilenglicol.
- Anión GAP o hiato aniónico: aporta información acerca del estado del paciente, sobre todo si presenta acidosis metabólica, cuyas causas tóxicas son el metanol, salicilatos, uremia, hierro, isoniazida, ibuprofeno, etilenglicol, salicilatos, simpaticomiméticos, sustancias inhaladas (como CO, ácido cianhídrico, tolueno) al reflejar los iones no medidos en suero (lactato, albúmina y cetoácidos).
- GAP osmolal o hiato osmolal: es muy útil en las sospechas de intoxicación por etilenglicol o metanol, aunque tiene muchas limitaciones. Un resultado normal, no permite descartar intoxicaciones ya que su valor resulta de la diferencia entre la osmolalidad sérica medida y la estimada.

Así mismo, pueden existir otros desequilibrios ácido-base en determinadas intoxicaciones como acidosis respiratoria por barbitúricos, opioides o bloqueantes musculares; alcalosis metabólica por diuréticos; alcalosis respiratoria por salicilatos.

6. CONFLICTOS MÉDICO-LEGALES

En el ámbito clínico, los informes del laboratorio con los resultados de la determinación de sustancias de abuso pueden servir como interconsultas para tomar decisiones diagnóstico-terapéuticas, pero también tener un valor legal. Se pueden plantear varios problemas médico-legales en cada una de las fases del proceso analítico ^{26,27}.

6.1. FASE PREANALÍTICA

6.1.1. Indicación de las pruebas a realizar

Se debe definir una cartera de servicios en función de las sustancias de abuso a investigar, el tipo de institución, la gestión clínica del paciente, las circunstancias asistenciales y la finalidad del análisis (urgencias, seguimiento de pacientes hospitalizados, controles para centros de atención a drogodependientes, controles en salud laboral, peticiones a instancia judicial).

6.1.2. Petición del consentimiento

Cuando se investigan las sustancias de abuso, el laboratorio tiene que tener conocimiento sobre el grado de información facilitada al paciente y/o familiares en cada caso y la solicitud del consentimiento, por escrito mejor, para la realización de la determinación de sustancias de abuso (en el caso de menores de 16 años se debe informar a los padres y entre 16 – 18 años cuando se den circunstancias de gravedad).

6.1.3. Toma de muestra

Debe existir un reflejo claro y documental de la trazabilidad de la muestra, desde la identificación del paciente salvaguardando la confidencialidad, hasta que las muestras son recibidas en el laboratorio, manteniendo en todo momento la cadena de custodia.

6.1.3.1. Análisis sanguíneos

Los análisis de sangre son los únicos que permiten extrapolar los valores analizados de las muestras con el momento del accidente o del incidente, pudiendo establecerse una hipótesis sobre la concentración de la sustancia de abuso en sangre en el momento que interese y deducir, como consecuencia, el posible grado de afectación del individuo.

Para la toma de muestra se desinfectará la piel con alcohol, excepto en el caso de determinación de alcoholemia, donde se recurrirá a la solución jabonosa, agua oxigenada o solución de lugol. Ante la sospecha de una intoxicación de origen desconocido se deberá recoger la muestra de sangre en dos tubos, uno de ellos con anticoagulante (fluoruro de sodio al 1%, que también es preservador antibacteriano) y el otro sin anticoagulante. El volumen mínimo recomendable en cada caso será de 10 mL (tomar 20 mL de sangre con una jeringa y dividir el contenido en ambos tubos).

Los recipientes que se envían al laboratorio deben ser tubos de polipropileno o similar con cierre hermético, de tapa rosca y sellado con cinta adhesiva. Es preferible utilizar material nuevo o virgen, para evitar contaminaciones pues muchas veces quedan restos de medicamentos u otras sustancias que no se extraen con el lavado, provocando confusiones en el estudio analítico. Al obtener la muestra no debe quedar espacio vacío en el recipiente, es decir, se debe evitar la formación de una cámara de aire, que produce pérdidas importantes no sólo de etanol si no de cualquier otro tóxico volátil, para evitar esto, el recipiente debe ser llenado al ras, bien tapado y si es posible sellado. La conservación de la muestra se hará en nevera a 4°C.

Las muestras deben rotularse y sellarse correctamente en frente de la persona sometida a examen (si se trata de paciente vivo), con datos apropiados mínimos y legibles, que correspondan al hecho (identificación de la víctima o imputado, juzgado o fiscalía interviniente, fecha, hora de toma de muestra y número de causa), que no den lugar a confusión, utilizando marcadores de tinta indeleble, iniciando inmediatamente cadena de custodia.

6.1.3.2. Análisis de orina

Este tipo de muestra es idónea para realizar un estudio de screening en el caso de no conocer el origen de la intoxicación ya que todo medicamento o sustancia de abuso es excretado en mayor o menor parte por vía renal, ya sea en forma de compuesto inalterado o en forma de diversos metabolitos.

Generalmente se emplea en la detección de consumo de sustancias ilícitas en trabajadores o en casos de dopaje en el deporte. Sin embargo, un resultado positivo solo indicará el consumo de la sustancia detectada, independientemente del nivel obtenido.

Las ventajas de esta muestra es que la concentración del analito puede ser mayor que en sangre, además la orina está exenta de proteínas, con lo cual se tienen menos interferencias, y es una muestra abundante, fácil de recolectar y de conservar.^[100]

Durante el proceso de recolección, algunos individuos tratan de falsificar la muestra mediante el agregado de diferentes sustancias como por ejemplo: sales, solventes, sustancias enmascarantes. Con el fin de asegurar la autenticidad de la muestra, la persona efectuará la micción ante la presencia directa del responsable del proceso, y se evaluará el aspecto de la muestra así como también se realizarán diferentes tests para el control de temperatura, pH y densidad urinaria, que permitan detectar la adulteración de la muestra.^[101]

Se deberá recoger un volumen de orina no inferior a 30 mL, en un frasco de toma de muestra de polipropileno o similar con cierre hermético, de tapa rosca y sellado con cinta adhesiva, es conveniente conservarla a -20 °C, pero se acepta la refrigeración a 4°C, si el análisis se practica dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la toma de muestra. No agregar ninguna sustancia como conservante e iniciar automáticamente la cadena de custodia.

6.1.4. Cadena de custodia

La cadena de custodia es el procedimiento documental que pretende asegurar a través de un seguimiento trazable, fundado en la responsabilidad asumida por los intervinientes, que la muestra que se procesa en el laboratorio toxicológico no sea

alterada, sustituida o cambiada, desde el momento en que ésta se recoge hasta el momento que finaliza el análisis. Es considerado un punto clave en toda investigación y análisis toxicológico.^[102]

El objetivo de la cadena de custodia es evitar los errores que no están relacionados con el método analítico. A veces, los dictámenes judiciales que se emiten con los resultados obtenidos en las investigaciones, pueden estar sujetos a impugnaciones legales acerca de su veracidad, quizás no por razones analíticas, si no porque las muestras dejen algún margen de duda acerca de la identificación de las mismas. Por lo tanto, es importante que todo lo que le ocurre a una muestra desde que entra en el laboratorio, antes, durante y después de su análisis, debe estar perfectamente documentado.^[103]

6.2. FASE ANALÍTICA

Todos los procesos llevados a cabo en esta fase deben estar documentados en las diferentes guías que determinan los procedimientos normalizados del trabajo diario. En ellas, se detallan rigurosamente los aspectos relacionados con la manipulación de las muestras, bioseguridad en el laboratorio clínico, metodología aplicada en función del análisis requerido, normas de calidad y procedimientos para la verificación y validación de los resultados. Estos documentos podrían ser requeridos por la Administración de Justicia cuando existan discrepancias entre resultados analíticos conflictivos al procesar las muestras en diferentes laboratorios.^[104]

6.2.1. Tasa de alcoholemia

Se denomina tasa de alcoholemia a la concentración de alcohol presente en la sangre del organismo medida en gramos por litro (g/L) o su equivalente en aire espirado medido en miligramos por litro (mg/L).

Un mínimo valor en la tasa de alcoholemia, puede producir alteraciones en las capacidades físicas/motoras y cognitivas necesarias para una correcta conducción, incrementando por tanto el riesgo de sufrir un accidente de tráfico. Por este motivo, la tendencia a nivel internacional es rebajar al máximo las tasas permitidas hasta valores próximos al 0,1 g/L.

Según la legislación vigente en España, los valores de la tasa de alcoholemia varían en función del tipo de conductor (**Tabla 8**).

Tabla 8. Tasa de alcoholemia en función del tipo de conductor

Tipo de conductor	Permiso de conducir	Límite alcohol en sangre	Límite alcohol en aire espirado
General	AM, A1, A2, A, B	0,5 g/L	0,25 mg/L
Profesional	C1, C, D1, D, BTP	0,3 g/L	0,15 mg/L
Nóvel	Todos	0,3 g/L	0,15 mg/L

Si dos sujetos beben la misma cantidad de alcohol es improbable que ambos presenten la misma tasa de alcoholemia. Existen múltiples variables que influyen en el valor de la tasa y en la velocidad con la que se alcanza:

- Rapidez de ingestión de la bebida alcohólica: la absorción del alcohol por parte del organismo es directamente proporcional a la velocidad con la que se beba, es decir, cuanto más rápido más pasa a la sangre. Es recomendable beber despacio y entre dos bebidas alcohólicas intercalar alguna bebida no alcohólica.

- Características del alcohol ingerido: la absorción es más lenta en las bebidas fermentadas que en las destiladas.

- Edad y experiencia del conductor.

- Sexo del conductor: la distribución del alcohol en el organismo varía en función del sexo, por lo que las tasas de alcoholemia detectadas en mujeres con la misma ingestión que los hombres son mucho más altas.

6.3. FASE POSTANALÍTICA

El informe de laboratorio es un documento que forma parte de las pruebas complementarias, incorporado en la historia clínica, como exigencia de la *Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*; pero además los

informes podrían ser utilizados para considerar una segunda opinión, posible investigación judicial e incluso determinar modificaciones del diagnóstico inicial.

Por lo tanto, los informes de laboratorio son fundamentales desde el punto de vista médico legal pudiendo ser solicitados y utilizados a posteriori por la Administración de Justicia para aclarar circunstancias de los hechos acaecidos al aportar datos objetivos. El profesional del laboratorio podría ser citado por la Administración de Justicia en calidad de testigo de los acontecimientos vinculados a la atención sanitaria del paciente.^[26,98,104]

7. LEGISLACIÓN VIGENTE EN ESPAÑA

El aumento a nivel mundial en las últimas décadas de accidentes de tráfico vinculados con el consumo de alcohol y drogas en los conductores, han provocado cambios a nivel gubernamental y legislativo destinados a disminuir este problema socio-sanitario.

En España, a partir del año 2003, se han adoptado una serie de modificaciones en las leyes reduciendo la tasa de alcoholemia y drogas y aumentando las sanciones tanto económicas como penales a los conductores que infrinjan las normas establecidas.

7.1. REAL DECRETO 1428/2003, DE 21 DE NOVIEMBRE

En el **Real Decreto por el que se aprueba el Reglamento General de Circulación**,^[105] se establecen las bases jurídicas de aplicación de procedimientos, tasas de alcoholemia y personas obligadas a realizar los controles de alcohol y drogas en el capítulo IV “Normas sobre bebidas alcohólicas” y el capítulo V “Normas sobre estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas”.

CAPÍTULO IV “NORMAS SOBRE BEBIDAS ALCOHÓLICAS”

Artículo 20. Tasas de alcohol en sangre y aire espirado

“No podrán circular por las vías objeto de la legislación sobre tráfico, circulación de vehículos a motor y seguridad vial los conductores de vehículos ni los conductores de bicicletas

con una tasa de alcohol en sangre superior a 0,5 gramos por litro, o de alcohol en aire espirado superior a 0,25 miligramos por litro”.

“Cuando se trate de vehículos destinados al transporte de mercancías con una masa máxima autorizada superior a 3.500 kilogramos, vehículos destinados al transporte de viajeros de más de nueve plazas, o de servicio público, al transporte escolar y de menores, al de mercancías peligrosas o de servicio de urgencia o transportes especiales, los conductores no podrán hacerlo con una tasa de alcohol en sangre superior a 0,3 gramos por litro, o de alcohol en aire espirado superior a 0,15 miligramos por litro”.

“Los conductores de cualquier vehículo no podrán superar la tasa de alcohol en sangre de 0,3 gramos por litro ni de alcohol en aire espirado de 0,15 miligramos por litro durante los dos años siguientes a la obtención del permiso o licencia que les habilita para conducir”.

“A estos efectos, sólo se computará la antigüedad de la licencia de conducción cuando se trate de la conducción de vehículos para los que sea suficiente dicha licencia”.

Artículo 21. Investigación de la alcoholemia. Personas obligadas.

“Todos los conductores de vehículos y de bicicletas quedan obligados a someterse a las pruebas que se establezcan para la detección de las posibles intoxicaciones por alcohol. Igualmente quedan obligados los demás usuarios de la vía cuando se hallen implicados en algún accidente de circulación”.

“Los agentes de la autoridad encargados de la vigilancia del tráfico podrán someter a dichas pruebas:

a. A cualquier usuario de la vía o conductor de vehículo implicado directamente como posible responsable en un accidente de circulación.

b. A quienes conduzcan cualquier vehículo con síntomas evidentes, manifestaciones que denoten o hechos que permitan razonablemente presumir que lo hacen bajo la influencia de bebidas alcohólicas.

c. A los conductores que sean denunciados por la comisión de alguna de las infracciones a las normas contenidas en este Reglamento.

d. A los que, con ocasión de conducir un vehículo, sean requeridos al efecto por la autoridad o sus agentes dentro de los programas de controles preventivos de alcoholemia ordenados por dicha autoridad”.

Artículo 22. Pruebas de detección alcohólica mediante el aire espirado.

1. *“Las pruebas para detectar la posible intoxicación por alcohol se practicarán por los agentes encargados de la vigilancia de tráfico y consistirán, normalmente, en la verificación del aire espirado mediante etilómetros que, oficialmente autorizados, determinarán de forma cuantitativa el grado de impregnación alcohólica de los interesados”.*

“A petición del interesado o por orden de la autoridad judicial, se podrán repetir las pruebas a efectos de contraste, que podrán consistir en análisis de sangre, orina u otros análogos”.

2. *“Cuando las personas obligadas sufrieran lesiones, dolencias o enfermedades cuya gravedad impida la práctica de las pruebas, el personal facultativo del centro médico al que fuesen evacuados decidirá las que se hayan de realizar”.*

Artículo 23. Práctica de las pruebas.

1. *“Si el resultado de la prueba practicada diera un grado de impregnación alcohólica superior a 0,5 gramos de alcohol por litro de sangre o a 0,25 miligramos de alcohol por litro de aire espirado, o al previsto para determinados conductores en el artículo 20 o, aun sin alcanzar estos límites, presentara la persona examinada síntomas evidentes de encontrarse bajo la influencia de bebidas alcohólicas, el agente someterá al interesado, para una mayor garantía y a efecto de contraste, a la práctica de una segunda prueba de detección alcohólica por el aire espirado, mediante un procedimiento similar al que sirvió para efectuar la primera prueba, de lo que habrá de informarle previamente”.*

2. *“De la misma forma advertirá a la persona sometida a examen del derecho que tiene a controlar, por sí o por cualquiera de sus acompañantes o testigos presentes, que entre la realización de la primera y de la segunda prueba medie un tiempo mínimo de 10 minutos”.*

3. *“Igualmente, le informará del derecho que tiene a formular cuantas alegaciones u observaciones tenga por conveniente, por sí o por medio de su acompañante o defensor, si lo tuviese, las cuales se consignarán por diligencia, y a contrastar los resultados obtenidos mediante análisis de sangre, orina u otros análogos, que el personal facultativo del centro médico al que sea trasladado estime más adecuados”.*

4. *“En el caso de que el interesado decida la realización de dichos análisis, el agente de la autoridad adoptará las medidas más adecuadas para su traslado al centro sanitario más próximo al lugar de los hechos. Si el personal facultativo del centro apreciara que las pruebas*

solicitadas por el interesado son las adecuadas, adoptará las medidas tendentes a cumplir lo dispuesto en el artículo 26”.

“El importe de dichos análisis deberá ser previamente depositado por el interesado y con él se atenderá al pago cuando el resultado de la prueba de contraste sea positivo; será a cargo de los órganos periféricos del organismo autónomo Jefatura Central de Tráfico o de las autoridades municipales o autonómicas competentes cuando sea negativo, devolviéndose el depósito en este último caso”.

Artículo 26. Obligaciones del personal sanitario.

1. *“El personal sanitario vendrá obligado, en todo caso, a proceder a la obtención de muestras y remitirlas al laboratorio correspondiente, y a dar cuenta, del resultado de las pruebas que se realicen, a la autoridad judicial, a los órganos periféricos del organismo autónomo Jefatura Central de Tráfico y, cuando proceda, a las autoridades municipales competentes”.*

“Entre los datos que comunique el personal sanitario a las mencionadas autoridades u órganos figurarán, en su caso, el sistema empleado en la investigación de la alcoholemia, la hora exacta en que se tomó la muestra, el método utilizado para su conservación y el porcentaje de alcohol en sangre que presente el individuo examinado”.

2. *“Las infracciones a las distintas normas de este capítulo, relativas a la conducción habiendo ingerido bebidas alcohólicas o a la obligación de someterse a las pruebas de detección alcohólica, tendrán la consideración de infracciones muy graves, conforme se prevé en el artículo 65.5.a y b del texto articulado”.*

CAPÍTULO V “NORMAS SOBRE ESTUPEFACIENTES, PSICOTRÓPICOS, ESTIMULANTES U OTRAS SUSTANCIAS ANÁLOGAS”

Artículo 27. Estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas.

1. *“No podrán circular por las vías objeto de la legislación sobre tráfico, circulación de vehículos a motor y seguridad vial los conductores de vehículos o bicicletas que hayan ingerido o incorporado a su organismo psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas, entre las que se incluirán, en cualquier caso, los medicamentos u otras sustancias bajo cuyo efecto se altere el estado físico o mental apropiado para circular sin peligro”.*

2. *“Las infracciones a las normas de este precepto tendrán la consideración de muy graves, conforme se prevé en el artículo 65.5.a del texto articulado”.*

Artículo 28. Pruebas para la detección de sustancias estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas.

1. *“Las pruebas para la detección de estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas, así como las personas obligadas a su realización, se ajustarán a lo dispuesto en los párrafos siguientes:*

a. Las pruebas consistirán normalmente en el reconocimiento médico de la persona obligada y en los análisis clínicos que el médico forense u otro titular experimentado, o personal facultativo del centro sanitario o instituto médico al que sea trasladada aquélla, estimen más adecuados. A petición del interesado o por orden de la autoridad judicial, se podrán repetir las pruebas a efectos de contraste, que podrán consistir en análisis de sangre, orina u otros análogos.

b. Toda persona que se encuentre en una situación análoga a cualquiera de las enumeradas en el artículo 21, respecto a la investigación de la alcoholemia, queda obligada a someterse a las pruebas señaladas en el párrafo anterior. En los casos de negativa a efectuar dichas pruebas, el agente podrá proceder a la inmediata inmovilización del vehículo en la forma prevista en el artículo 25.

c. El agente de la autoridad encargado de la vigilancia del tráfico que advierta síntomas evidentes o manifestaciones que razonablemente denoten la presencia de cualquiera de las sustancias aludidas en el organismo de las personas a que se refiere el artículo anterior se ajustará a lo establecido en la Ley de Enjuiciamiento Criminal y a cuanto ordene, en su caso, la autoridad judicial, y deberá ajustar su actuación, en cuanto sea posible, a lo dispuesto en este Reglamento para las pruebas para la detección alcohólica.

d. La autoridad competente determinará los programas para llevar a efecto los controles preventivos para la comprobación de estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas en el organismo de cualquier conductor”.

2. *“Las infracciones a este precepto relativas a la conducción bajo los efectos de estupefacientes, psicotrópicos, estimulantes u otras sustancias análogas, así como la infracción de la obligación de someterse a las pruebas para su detección, tendrán la consideración de infracciones muy graves, conforme se prevé en el artículo 65.5.a y b del texto articulado”.*

7.2. REAL DECRETO LEGISLATIVO 6/2015, DE 30 DE OCTUBRE

También en el **Real Decreto Legislativo de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial**,^[106] donde se modifican aspectos fundamentales en lo relativo a la toma de muestras y a la tipificación de las infracciones con sus correspondientes sanciones administrativas.

Artículo 14. Bebidas alcohólicas y drogas

“Las pruebas para la detección de alcohol consistirán en la verificación del aire espirado mediante dispositivos autorizados, y para la detección de la presencia de drogas en el organismo, en una prueba salival mediante un dispositivo autorizado y en un posterior análisis de una muestra salival en cantidad suficiente.

No obstante, cuando existan razones justificadas que impidan realizar estas pruebas, se podrá ordenar el reconocimiento médico del sujeto o la realización de los análisis clínicos que los facultativos del centro sanitario al que sea trasladado estimen más adecuados.”

Artículo 64. Pérdida de puntos

1. *“El número de puntos inicialmente asignado al titular de un permiso o licencia de conducción se verá reducido por cada sanción firme en vía administrativa que se le imponga por la comisión de infracciones graves o muy graves que lleven aparejada la pérdida de puntos, de acuerdo con el baremo establecido”.*

	Puntos
Conducir con una tasa de alcohol superior a la reglamentariamente establecida:	
--Valores mg/l aire espirado, más de 0,50 (profesionales y titulares de permisos de conducción con menos de dos años de antigüedad más de 0,30 mg/l)	6
--Valores mg/l aire espirado, superior a 0,25 hasta 0,50 (profesionales y titulares de permisos de conducción con menos de dos años de antigüedad más de 0,15 hasta 0,30 mg/l)	4
Conducir con presencia de drogas en el organismo	6
Incumplir la obligación de someterse a las pruebas de detección de alcohol o de la presencia de drogas en el organismo	6

Artículo 77. Infracciones muy graves.

“Son infracciones muy graves, cuando no sean constitutivas de delito, las conductas tipificadas en esta ley referidas a:

c) Conducir con tasas de alcohol superiores a las que reglamentariamente se establezcan, o con presencia en el organismo de drogas.

d) Incumplir la obligación de todos los conductores de vehículos, y de los demás usuarios de la vía cuando se hallen implicados en algún accidente de tráfico o hayan cometido una infracción, de someterse a las pruebas que se establezcan para la detección de alcohol o de la presencia de drogas en el organismo”.

Artículo 80. Tipos de sanciones

1. “Las infracciones leves serán sancionadas con multa de hasta 100 euros; las graves, con multa de 200 euros, y las muy graves, con multa de 500 euros”.

2. “Sin perjuicio de lo dispuesto anteriormente, en la imposición de sanciones deberá tenerse en cuenta que:

a) Las infracciones previstas en el artículo 77. c) y d) serán sancionadas con multa de 1.000 euros. En el supuesto de conducción con tasas de alcohol superiores a las que reglamentariamente se establezcan, esta sanción únicamente se impondrá al conductor que ya hubiera sido sancionado en el año inmediatamente anterior por exceder la tasa de alcohol permitida, así como al que circule con una tasa que supere el doble de la permitida”.

Por lo tanto, dada la importancia que el alcohol y las drogas tienen en la conducción, la reforma de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial, incrementó las sanciones sobre todo en los usuarios reincidentes.

Los conductores que se sometían a una prueba de alcoholemia y den un resultado entre 0,25 y 0,50 mg/l, la multa será de 500 euros junto con la pérdida de 4 puntos en el carnet de conducir. En cambio, existen dos casos en los que el importe de la pena asciende a 1.000 euros y se retiran 6 puntos:

– Si el conductor es reincidente, es decir, si ya ha sido sancionado por el mismo motivo en el año inmediatamente anterior.

– Si se circula con una tasa que es el doble o superior a la permitida (0,25 mg/l en aire espirado en el caso de los conductores en general y 0,15 mg/l en el caso de conductores profesionales o conductores noveles con menos de dos años de carnet).

En el caso de las drogas, está totalmente prohibido conducir bajo sus efectos, aunque las que tengan prescripción facultativa y finalidad terapéutica están exentas de esta norma. En caso contrario, este hecho se considera delito muy grave y se castiga con 1.000 euros y la pérdida de 6 puntos.

7.3. CÓDIGO PENAL LEY ORGÁNICA 10/1995, DE 23 DE NOVIEMBRE

Por último, en el **Código Penal**,^[107] donde aparte de las faltas administrativas o multas en lo referente a la Seguridad Vial, también existen delitos tipificados en el Código Penal contra la seguridad del tráfico que implican al alcohol y drogas y cuyas penas son muy superiores, llegando incluso a prisión con la correspondiente retirada del permiso de conducir.

CAPÍTULO IV. DE LOS DELITOS CONTRA LA SEGURIDAD VIAL.

Artículo 379.

2. “El que condujere un vehículo de motor o ciclomotor bajo la influencia de drogas tóxicas, estupefacientes, sustancias psicotrópicas o de bebidas alcohólicas será castigado con la pena de prisión de tres a seis meses o a la de multa de seis a doce meses o con la de trabajos en beneficio de la comunidad de treinta y uno a noventa días, y, en cualquier caso, a la de privación del derecho a conducir vehículos a motor y ciclomotores por tiempo superior a uno y hasta cuatro años.”

“En todo caso será condenado con dichas penas el que condujere con una tasa de alcohol en aire espirado superior a 0,60 miligramos por litro o con una tasa de alcohol en sangre superior a 1,2 gramos por litro”.

Artículo 383.

“El conductor que, requerido por un agente de la autoridad, se negare a someterse a las pruebas legalmente establecidas para la comprobación de las tasas de alcoholemia y la presencia de las drogas tóxicas, estupefacientes y sustancias psicotrópicas a que se refieren los artículos anteriores, será castigado con la penas de prisión de seis meses a un año y privación del derecho a conducir vehículos a motor y ciclomotores por tiempo superior a uno y hasta cuatro años.”

Por lo que los delitos contra la seguridad del tráfico implican que en el caso de superar los 0,60 mg/l en aire respirado, el conductor se enfrenta a un periodo de 3 a 6 meses de prisión o una multa de 6 a 12 meses o trabajos en beneficio a la comunidad de 30 a 90 días, y la retirada del permiso de conducir entre 1 y 4 años.

Del mismo modo que con el alcohol, por conducir bajo la influencia de drogas tóxicas, estupefacientes o cualquier otra sustancia psicotrópica, la pena se puede ampliar a prisión de 3 a 6 meses o multa de 6 a 12 meses o trabajos en beneficio de la comunidad entre 30 y 90 días, junto con la retirada del permiso de conducir.

Si el conductor se niega a someterse a las pruebas de alcohol o drogas, la multa se puede completar con prisión de 6 a 12 meses junto con la privación del derecho a conducir entre 1 y 4 años.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Las intoxicaciones son tan antiguas como el ser humano, han estado presentes desde el inicio en la vida cotidiana de las personas condicionando sus hábitos de vida, su trabajo, sus momentos de ocio y diversión...

La Toxicología como ciencia surge a la par de la revolución industrial en Europa a mediados del siglo XVIII, estos avances tecnológicos supusieron la introducción de diversas sustancias químicas productoras de daño en los seres vivos. Es fácilmente deducible, que los medicamentos o los productos de limpieza que resultan realmente útiles en la vida diaria también son potencialmente peligrosos e incluso en altas dosis pueden causar la muerte del individuo.

Actualmente, la adquisición de estas nuevas sustancias tóxicas suele estar directamente relacionada con un mayor acceso a bienes de consumo.^[108] La tecnología también favorece la aparición de sustancias sintéticas ilegales cada vez más puras y nocivas que permiten crear y fomentar consumos patológicos a la sociedad.^[109] Estas intoxicaciones agudas no sólo tienen implicación médica en su asistencia sanitaria, si no una serie de problemas económicos, socioculturales, demográficos, psicológicos y legales, siendo cada vez más difícil su resolución conllevando un problema social con repercusiones a gran escala.^[110,111]

Para tener una idea objetiva de la perspectiva actual en las intoxicaciones, se podrían realizar “estudios multicéntricos evolutivos” teniendo en cuenta tanto el espacio como el tiempo, para definir las tendencias en cuestión de tóxicos.

En un estudio sobre intoxicaciones agudas es importante conocer cuáles son los tóxicos implicados junto con su clínica característica y los antídotos o tratamientos específicos para cada una de ellas. Con estas premisas, se pueden llevar a cabo programas de prevención y formación de profesionales, así como dotar de soportes diagnósticos y terapéuticos a los servicios asistenciales hospitalarios y de Atención Primaria, para la correcta realización de sus funciones asistenciales.

Como se ha indicado, las intoxicaciones agudas por sí mismas constituyen un fenómeno social en toda su extensión ya que de las conductas de los consumidores de sustancias tóxicas se derivan diversos problemas a la población general, por lo tanto se deben realizar estudios para conocer su epidemiología.

Los estudios epidemiológicos sobre intoxicaciones agudas publicados en los años 80 y 90 en todo el mundo, presentaban grandes diferencias en cuanto al diseño y a la metodología empleada, por lo tanto, la comparación de los resultados obtenidos y el análisis evolutivo era prácticamente imposible de establecer.

En las últimas décadas, esta tendencia ha cambiado. Se han realizado estudios multicéntricos, entre los que destacan dos estudios (SEMESTOX e HISPATOX) realizados a nivel nacional entre 2003 y 2008 donde colaboraron los Servicios de Urgencias hospitalarias de diferentes Comunidades Autónomas y permiten tener una visión epidemiológica global de esta patología en todo el territorio nacional.^[112,113]

Además de las características e incidencia de las intoxicaciones agudas, también interesa conocer su evolución en el tiempo, por lo que en determinadas áreas sanitarias se realizan estudios de series temporales de vigilancia epidemiológica en intoxicación aguda (VEIA) que se actualizan periódicamente manteniendo su validez.^[114-117]

La mayoría de los trabajos revisados son de los Servicios de Urgencias hospitalarios, ya que actualmente es donde se realiza inicial y fundamentalmente la atención sanitaria de estos pacientes, aunque cabe destacar que los primeros estudios sobre intoxicaciones agudas dentro del ámbito hospitalario se realizaron en los Servicios de Cuidados Intensivos, que ponían de manifiesto las medidas de tratamiento realizadas.

Caben destacar también los estudios y tesis doctorales realizadas en los últimos años sobre intoxicaciones agudas atendidas en los Servicios de Urgencias en la población pediátrica infantil.

Centrándose en el entorno más cercano, el Principado de Asturias, se han publicado algunos artículos aislados^[118-120] que ayudaron a conocer la tendencia de esta comunidad en materia de intoxicaciones hace unos años, que nos permitirá estudiar y comparar en la medida de lo posible con los resultados actuales.

El motivo fundamental para estudiar el tema es determinar la importancia que tienen estas patologías tanto en las diferentes áreas médico-legales, como en la práctica clínica habitual, para ver su epidemiología, analizar los tóxicos implicados en cada una de ellas y conocer el tratamiento establecido para cada paciente. Se espera que este trabajo sea de utilidad para el desarrollo de futuras investigaciones que analicen y describan las intoxicaciones en el Principado de Asturias.

Desde el punto de vista clínico es útil recordar que en las intoxicaciones agudas, suele existir una relación, casi siempre lineal, entre la exposición a una sustancia, los valores analíticos detectados en las muestras biológicas y la aparición de síntomas y signos de enfermedad.

En las tablas siguientes se enumeran los artículos y tesis doctorales sobre intoxicaciones agudas realizados en España, desde los años 80 a la actualidad, según los diferentes servicios hospitalarios y la edad de los pacientes.

Tabla 9. Estudios epidemiológicos sobre intoxicaciones en adultos publicados desde 1980 a 1999

Año	Primer autor	Título del artículo	Centro hospitalario	Lugar	Período de estudio	Número de casos
1980	Camí J. ^[121]	Intoxicación aguda en Barcelona. Epidemiología y consideraciones sobre su terapéutica	H. General - Barcelona	Urgencias	1977	330
1981	Caballero Vallés PJ. ^[122]	Intoxicación aguda: estudio de 673 casos	Ciudad sanitaria 1º de Octubre - Madrid	Urgencias	1979	673
1983	Marruecos Sant L. ^[123]	El intoxicado agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos. A propósito de 202 observaciones	6 hospitales Barcelona	UCI	1980	202
1986	Iturralde Yaniz J. ^[124]	Intoxicación aguda en UCI: nuestra experiencia en el período 1975-1985	H. Virgen del Camino - Pamplona	UCI	1975-1985	183
1987	Caballero Vallés PJ. ^[125]	Epidemiología de la intoxicación aguda: Estudio comparativo 1979-1985 en el área sur de la Comunidad Autónoma de Madrid	H. 1º Octubre - Madrid	Urgencias	1979 y 1985	673 y 494
1987	Carvajal García-Pando A. ^[126]	Intoxicaciones agudas en Valladolid. Estudio epidemiológico de los casos atendidos en el Hospital Clínico desde 1978 a 1984	H. Clínico - Valladolid	Urgencias	1978-1984	703
1990	Pérez Gómez JM. ^[127]	Intoxicaciones medicamentosas agudas voluntarias-IMAV- en el área Sanitaria Navarra I, durante 1989. Estudio epidemiológico descriptivo	H. Virgen del Camino - Pamplona	Urgencias	1989	103
1991	Barraca de Ramos R. ^[118]	Aproximación epidemiológica a las intoxicaciones agudas en Asturias	H. Covadonga - Oviedo (Asturias)	Urgencias	1988-1989	220
1992	Dorado Pombo MS. ^[114]	Epidemiología de la intoxicación aguda: Estudio de 851 casos habidos en 1990 en el Área Sur de la Comunidad de Madrid	H. 12 de Octubre - Madrid	Urgencias	1990	851
1992	Arruga C. ^[128]	Intoxicaciones agudas en un hospital comarcal	H. Sant Jaume I Santa Magdalena - Mataró (Barcelona)	Urgencias	1989-1990	390
1992	Civeira E. ^[129]	Estudio multicéntrico del tratamiento de las intoxicaciones agudas en la UCI	15 hospitales nacionales	UCI	1989-1990	77
1993	Cabo Valle M. ^[130]	Etiology of intoxication: a study of 557 cases	H. General Elche - Alicante	Urgencias	1988	557
1996	Dorado Pombo S. ^[115]	Epidemiología de la intoxicación aguda: estudio de 613 casos habidos en 1994 en el Área Sur de la Comunidad de Madrid	H. 12 de Octubre - Madrid	Urgencias	1994	613
1997	Fernández Rodríguez JF. ^[131]	Unidad de observación de urgencias de la intoxicación aguda grave	H. Universitario de Canarias - Tenerife	Urgencias	1994	151
1998	Duce Tello S. ^[132]	Intoxicaciones medicamentosas voluntarias atendidas en un servicio de urgencias	H. Móstoles - Madrid	Urgencias	1995-1996	194
1999	Caballero Vallés PJ. ^[133]	Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda 1997. Estudio de 1140 casos del Área Sur de la Comunidad de Madrid	H. 12 de Octubre - Madrid	Urgencias	1997	1140
1999	Bajo Bajo A. ^[134]	Estudio epidemiológico sobre intoxicaciones agudas y dotación de botiquines de antidotos	H. Clínico Salamanca	Urgencias	1993-1994	425

Tabla 10. Estudios epidemiológicos sobre intoxicaciones en adultos publicados desde 2000 a la actualidad

Año	Primer autor	Título del artículo	Centro hospitalario	Lugar	Período de estudio	Número de casos
2000	Carpintero Escudero JM. ^[135]	Prevalencia de las intoxicaciones agudas en Urgencias de La Rioja	H. La Rioja	Urgencias	1998	618
2000	Palazón Sánchez C. ^[136]	Intoxicaciones agudas graves en un Servicio de Medicina Intensiva (1986-1997)	H. General Universitario Murcia	UCI	1986-1997	233
2001	Riquelme Rodríguez A. ^[137]	Epidemiología global de la intoxicación aguda en un área de salud	Área de Salud La Palma	Urgencias	1998-1999	147
2001	Espinosa G. ^[138]	Intoxicación por éxtasis líquido: estudio de 22 casos	H. Clinic - Barcelona	Urgencias	2000-2001	22
2003	Burillo-Putze G. ^[112]	National multicenter study of acute intoxication in emergency departments of Spain	14 hospitales nacionales	Urgencias	2000	419
2003	Hermida I. ^[139]	Perfil psicosocial de los pacientes ingresados por intoxicación aguda voluntaria	H. Miguel Servet - Zaragoza	Ingreso hospitalario	1995-1996	118
2003	Fernández P. ^[140]	Intoxicaciones agudas en Santiago de Compostela, en un período de cuatro años	H. Clínico Universitario Santiago de Compostela	Urgencias	1993-1996	1192
2004	Sanjurjo E. ^[141]	Análisis de las consultas generadas por el consumo de éxtasis en un servicio de urgencias	H. Clinic - Barcelona	Urgencias	2000-2002	135
2004	Caballero Vallés PJ. ^[116]	Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el Área Sur de la Comunidad de Madrid: Estudio VEIA 2000	H. 12 de Octubre - Madrid	Urgencias	2000	1128
2004	González Varela A. ^[142]	Intoxicaciones agudas en un medio rural asturiano	H. Carmen y Severo Ochoa - Cangas del Narcea (Asturias)	Urgencias	2000-2002	104
2005	Fernández P. ^[143]	Intoxicaciones agudas por psicofármacos y drogas de abuso en Pontevedra durante el año 2001	Complejo Hospitalario Pontevedra	Urgencias	2001	318
2005	Echarte J. ^[144]	Registro de las intoxicaciones agudas en un Servicio de urgencias hospitalario	H. del Mar - Barcelona	Urgencias	2003-2004	1531
2005	Ferrer A. ^[145]	Perfil de las intoxicaciones agudas en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Zaragoza	H. Clínico Zaragoza	Urgencias	1999-2004	6735
2005	Mercadal Orfila G. ^[146]	Ingresos en Urgencias por intoxicación en un hospital de tercer nivel: Epidemiología y utilización de antídotos	H. Universitari Bellvitge - Barcelona	Urgencias	2004	116
2006	Sanjurjo E. ^[147]	Urgencias por cocaína: Un problema emergente	H. Clinic - Barcelona	Urgencias	2002-2004	745
2007	Pastó Cardona L. ^[148]	Intoxicaciones agudas en el servicio de urgencias de un hospital universitario de nivel III: cambios producidos en los últimos 10 años	H. Universitari Bellvitge - Barcelona	Urgencias	1994 y 2004	72 y 116
2007	Mateos Rodríguez AA. ^[149]	Características epidemiológicas del intento autolítico por fármacos	Comunidad de Madrid	SUMMA 112	205	145
2008	Caballero Vallés PJ. ^[117]	Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el área sur de la Comunidad de Madrid: estudio VEIA 2004	H. 12 de Octubre - Madrid	Urgencias	2004	1508
2008	Galicia M. ^[150]	Evolución de las consultas urgentes en relación con el consumo de cocaína durante el periodo 2002-2007	H. Clinic - Barcelona	Urgencias	2002-2007	1755
2008	Burillo Putze G. ^[113]	Intoxicaciones agudas: perfil epidemiológico y clínico, y análisis de las técnicas de descontaminación digestiva utilizadas en los servicios de urgencias españoles en el año 2006 - Estudio HISPATOX	24 hospitales nacionales	Urgencias	2005-2006	2245

Año	Primer autor	Título del artículo	Centro hospitalario	Lugar	Período de estudio	Número de casos
2008	Barco JC. ^[151]	Revisión de las intoxicaciones graves por insecticidas organofosforados atendidas en un período de 11 años (1996-2006)	H. Universitario Son Dureta – Palma de Mallorca	Urgencias	1996-2006	8
2008	Medina González L. ^[152]	Epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas durante un año en el Hospital Universitario Ramón y Cajal	H. Universitario Ramón y Cajal - Madrid	Urgencias	2004	556
2008	Fernández-Egido C. ^[153]	Intoxicaciones agudas en las urgencias extrahospitalarias	Comunidad de Madrid	SUMMA 112	2005	1382
2009	Macías Robles MD. ^[154]	Evolución epidemiológica de las intoxicaciones agudas por gases tóxicos atendidas durante el periodo de 2004 a 2007 en urgencias de un hospital comarcal	H. San Agustín – Avilés (Asturias)	Urgencias	2004-2007	204
2009	González-Fernández D. ^[120]	Intoxicaciones agudas en un Servicio de Urgencias. Estudio descriptivo en el Área Sanitaria III de Asturias	H. San Agustín – Avilés (Asturias)	Urgencias	2007	515
2010	Clemente Rodríguez C. ^[155]	Diferencias entre hombres y mujeres en las características de las intoxicaciones	H. Universitario del Mar - Barcelona	Urgencias	2003-2004	1531
2011	Clemente Rodríguez C. ^[157]	Diferencias en las intoxicaciones de los españoles y los extranjeros atendidas en urgencias	H. Universitario del Mar - Barcelona	Urgencias	2003-2004	1287
2011	García Andrés MC. ^[158]	Análisis de series temporales aplicado a intoxicaciones atendidas en urgencias hospitalarias	H. Nuestra Señora de la Candelaria - Tenerife	Urgencias	2005-2009	3550
2011	Pérez Guitián P. ^[159]	Evaluación de las intoxicaciones agudas por productos químicos atendidas en un Servicio de Urgencias	H. Clinic - Barcelona	Urgencias	2000-2008	992
2011	Galicia M. ^[160]	Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients	H. Clinic - Barcelona	Urgencias	2000-2007	505
2012	Sánchez Sánchez A. ^[156]	Episodios de urgencia hospitalarios relacionados con el consumo de alcohol en personas de entre 10 y 30 años de edad en Castilla y León durante el periodo de 2003-2010	5 hospitales Castilla y León	Urgencias	2003-2010	4429
2012	de Miguel-Bouzas JC. ^[161]	Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas tratadas en un hospital gallego entre 2005 y 2008	Complejo Hospitalario Pontevedra	Urgencias	2005-2008	1893
2013	Puigurriquer J. ^[162]	Mortalidad hospitalaria por intoxicación aguda en España (EXITOX 2012)	8 hospitales nacionales	Urgencias	2012	14
2013	Muñoz R. ^[163]	Desarrollo y validación de un programa de toxicovigilancia con detección automatizada de casos en un hospital terciario (SAT-HULP)	H. Universitario La Paz - Madrid	Urgencias	2011	1632
2013	Estévez Rueda MJ. ^[164]	Revisión de 862 pacientes portadores de drogas intrabdominales (<i>body packers</i>) ingresados en una unidad de vigilancia de urgencias. Protocolo de manejo	H. Universitario Ramón y Cajal – Madrid	Urgencias	2007-2012	862
2014	Miranda Arto P. ^[165]	Intoxicaciones agudas en pacientes mayores de 65 años	H. Clínico Universitario Zaragoza	Urgencias	1995-2009	762
2016	Miguel Bouzas JC. ^[166]	Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Hospital Povisa (Vigo, España) durante un año	H. Povisa - Vigo	Urgencias	2013	386

Tabla 11. Tesis doctorales sobre intoxicaciones en adultos realizadas desde 1982 a la actualidad

Año	Primer autor	Título de la tesis doctoral	Universidad	Período de estudio	Número de casos
1983	Frati Pereira ME. ^[167]	Intervención del servicio de Farmacología Clínica en el tratamiento de las intoxicaciones agudas ingresadas en una unidad de cuidados intensivos	Universidad Autónoma de Barcelona	--	--
1986	Nogué Xarau S. ^[168]	Intoxicación medicamentosa aguda grave. Patología respiratoria asociada	Universidad de Barcelona	--	--
1988	Prellezo Fernández H. ^[169]	Intoxicaciones: Problemática médico-farmacéutica y social	Universidad de Barcelona	--	--
1990	Yelamos Rodríguez F. ^[170]	Insecticidas organofosforados: intoxicaciones agudas. Intoxicaciones crónicas	Universidad de Granada	1981-1986	227
1990	Monteis Catot J. ^[171]	Evolución de las urgencias toxicológicas en un hospital general	Universidad Autónoma de Barcelona	1983-1988	--
1991	Rodríguez Getino JA. ^[172]	Intoxicaciones agudas. Estudio epidemiológico. Repercusión hospitalaria en un área sanitaria	Universidad de Oviedo	1985-1989	--
1991	Pascual Catalán MA. ^[173]	Epidemiología de intoxicaciones agudas hospitalarias en Zaragoza	Universidad de Zaragoza	1988-1989	1443
1993	Palomar Martínez M. ^[174]	Evolución del patrón clínico asistencial en las intoxicaciones agudas graves	Universidad Autónoma de Barcelona	1981-1990	453
1995	Munné P. ^[175]	Toxicología aguda en los hospitales de Cataluña	Universitat de Barcelona	--	--
1996	Sola García JL. ^[176]	Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Hospital Clínico de Zaragoza en el periodo 1990-1994	Universidad de Zaragoza	1990-1994	4061
1997	Layne Bretones F. ^[177]	Neurotoxicidad retardada relacionada con intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados	Universidad de Granada	1983-1996	164
1998	Hermida Lazcano I. ^[178]	Estudio epidemiológico y características psicosociales de las intoxicaciones en el ámbito hospitalario	Universidad de Santiago de Compostela	1995	999
1998	Ortega Beneitez M. ^[179]	Intoxicaciones adultas y pediátricas atendidas en el Hospital General de Galicia durante el periodo 1993-96. Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y analíticos	Universidad de Santiago de Compostela	1993-1996	1385
1998	Ruiz Mambrilla M. ^[180]	Epidemiología de la intoxicación aguda por monóxido de carbono. Aspectos neurológicos y del lenguaje	Universidad de Valladolid	--	--
1999	Dorado Pombo S. ^[181]	Variaciones epidemiológicas en las intoxicaciones agudas voluntarias atendidas en el Hospital 12 de Octubre de Madrid desde 1979 a 1994	Universidad Complutense de Madrid	1979-1994	549
2000	Carmona J. ^[182]	Estudio multicéntrico de las intoxicaciones agudas en Zaragoza	Universidad de Zaragoza	--	--
2000	Bujan de Gonzalo L. ^[183]	Intoxicaciones cocaínicas. Aspectos analíticos y toxicológicos	Universidad de Santiago de Compostela	1995-1997	--
2002	Grau Delgado J. ^[184]	Estudio de las intoxicaciones agudas atendidas durante 1991-1999 en el Hospital Universitario San Juan de Alicante	Universidad Miguel Hernández de Elche	1991-1999	5085
2002	Collado Romacho AR. ^[185]	Intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados. Clínica y complicaciones	Universidad de Granada	1981-1998	702
2009	Rey Barbosa MC. ^[186]	Epidemiología de las urgencias toxicológicas por drogas de abuso en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Periodo 1997-2007	Universidad de Santiago de Compostela	1997-2007	2100
2010	Burillo Putze G. ^[187]	Urgencias hospitalarias por intoxicaciones agudas: estudio multicéntrico nacional	Universidad de La Laguna - Tenerife	2005-2006	2845
2010	Puiguirguer Ferrando J. ^[188]	Mejora de la seguridad clínica del paciente intoxicado a partir del cumplimiento de los indicadores de calidad en Toxicología Clínica	Universitat de Barcelona	2007	1039
2010	Herrera de Pablo P. ^[189]	Estudio sociológico epidemiológico clínico y terapéutico de las intoxicaciones asistidas en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el periodo de un año	Universitat de València	2005-2006	741
2011	Martín Pérez B. ^[190]	Epidemiología y calidad asistencial en el paciente intoxicado en un hospital de tercer nivel	Universidad de Valladolid	--	--
2012	Santos Sanz S. ^[191]	Intoxicaciones agudas por cocaína: caracterización, factores de riesgo, conocimientos y precauciones de los consumidores	Universidad de Valladolid	2004-2006	720
2012	de Miguel Bouzas JC. ^[192]	Estudio Epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP) entre 2005 y 2008	Universidad de Santiago de Compostela	2005-2008	1893

Año	Primer autor	Título de la tesis doctoral	Universidad	Período de estudio	Número de casos
2012	Castanyer Puig B. ^[193]	Aportación analítica al proceso de atención al paciente intoxicado. Experiencia en la Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Universitario Son Dureta	Universitat de Barcelona	2007-2009	2749
2014	Vázquez Lima MJ. ^[194]	Intoxicaciones advertidas y ocultas por monóxido de carbono en el Área Sanitaria do Salnés	Universidad de Santiago de Compostela	2002-2011	69
2014	López Gómez V. ^[195]	Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en los Servicios de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (C.H.U.S) y del Hospital Da Barbanza (años 2004-2007)	Universidad de Santiago de Compostela	2004-2007	--
2016	Gómez Prieto A. ^[196]	Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en el Servicio de Urgencias del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca: Análisis de calidad y repercusión económica	Universidad de Salamanca	2010-2011	692
2016	Rozas Samaniego PJ. ^[197]	Valoración de las intoxicaciones laborales registradas en Ibermutuamur durante los años 2008-2014 en Castilla y León	Universidad de Salamanca	2008-2014	--
2016	González Díaz A. ^[198]	Intoxicaciones agudas por productos químicos: Análisis del Sistema Español de Toxicovigilancia (1999-2014)	Universidad de La Laguna - Tenerife	1999-2014	10548
2017	Miranda Arto MP. ^[199]	Intoxicaciones agudas atendidas en el ámbito hospitalario: análisis evolutivo del período 1996 a 2015	Universidad de Zaragoza	1996-2015	21111
2017	Arredondo Almazo RA. ^[200]	Perfil clínico-epidemiológico y evaluación clínica del riesgo de suicidio de pacientes con intoxicaciones agudas atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza	Universidad de Zaragoza	2014-2015	580

Tabla 12. Estudios epidemiológicos y tesis doctorales sobre intoxicaciones en edad pediátrica

Año	Primer autor	Título del artículo / tesis doctoral	Centro hospitalario	Lugar	Período de estudio	Número de casos
1989	Andarías Moríñigo RM. ^[201]	Accidentes domésticos por intoxicaciones infantiles en la zona sur de Madrid	Universidad Complutense de Madrid		1987-1988	963
1991	Bedoya Pérez R. ^[202]	Epidemiología de las intoxicaciones infantiles	Universidad de Sevilla		1990-1991	447
1991	Ayudarte Manzano D. ^[203]	Valoración epidemiológica, clínica, terapéutica y socioeconómica de las intoxicaciones en la infancia	Universidad de Granada		1980-1984	1014
2002	Míntegui Raso S. ^[204]	Intoxicaciones en urgencias: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años	H. Cruces - Vizcaya	Urgencias	1988-1999	614
2003	Boscá Sanleón B. ^[205]	Intoxicaciones accidentales en niños en el Hospital General de Requena 1997-2002	H. Requena - Valencia	Urgencias	1997-2002	55
2007	Iglesias Diz JL. ^[206]	Intoxicación etílica en adolescentes: revisión de casuística	H. Clínico Universitario Santiago de Compostela	Urgencias	2000-2005	19
2010	Arias Constantini V. ^[207]	Uso de drogas psicoactivas por parte de adolescentes y consultas en servicio de urgencias	H. Sant Joan de Deu Barcelona	Urgencias	30 meses	333
2011	Azkunaga B. ^[208]	Toxicology surveillance system of the Spanish Society of Paediatric	H. Cruces - Bizkaia	Urgencias	2008-2009	130
2012	Azkunaga B. ^[209]	Cambios epidemiológicos en las intoxicaciones atendidas en los servicios de urgencias pediátricos españoles entre 2001 y 2010: incremento de las intoxicaciones etílicas.	H. Cruces - Bizkaia	Urgencias	2001-2010	2432
2013	Azkunaga B. ^[210]	Intoxicaciones en menores de 7 años en España. Aspectos de mejora en la prevención y tratamiento	44 hospitales nacionales	Urgencias	2008-2011	400
2014	Benito Justel A. ^[211]	Estudio de una década de intoxicaciones infantiles en un hospital terciario	Universidad de Valladolid		2001-2010	994
2015	López Ávila FJ. ^[212]	Aplicaciones del carbón activado y nuevas fibras carbonosas en el manejo de las intoxicaciones pediátricas	Universidad de Salamanca		--	--

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Describir de manera precisa la frecuencia y las características de las intoxicaciones atendidas en el Hospital Universitario Central de Asturias durante el año 2015 desde la perspectiva bioquímico-analítica, epidemiológica y médico-legal.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

-Comparar los resultados obtenidos con la bibliografía existente sobre intoxicaciones agudas atendidas en las Urgencias hospitalarias tanto a nivel nacional como internacional.

-Determinar la causalidad de las intoxicaciones, explicando la intencionalidad en cada uno de los grupos analizados en función de la edad y el sexo de los pacientes.

-Conocer si la patología de base de los pacientes intoxicados y los tratamientos médicos prescritos pueden o no influir en los resultados analíticos de las determinaciones sobre sustancias de abuso.

-Categorizar los tóxicos más frecuentes empleados en las diferentes intoxicaciones agudas y los valores cuantificados a partir de un punto de corte de estas sustancias.

-Analizar las derivaciones y acciones que se llevan a cabo con los pacientes intoxicados en función de los tóxicos y las características clínicas del sujeto.

-Explicar cuáles de las analíticas solicitadas por el Servicio de Urgencias han estado relacionadas con procesos judiciales y sus causas.

III. MATERIALES Y MÉTODO

1. MATERIALES

1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El trabajo es un estudio descriptivo que trata sobre intoxicaciones agudas desde el punto de vista epidemiológico, medico-legal y analítico. En este tipo de estudios, conociendo los factores causales de la enfermedad, se intenta describir las características de la misma y calcular la proporción de los individuos afectados.

Para ello se obtuvieron los datos fijando criterios analíticos que determinan la intoxicación, diseñando una base de datos a partir de las utilizadas en los estudios nacionales y cumplimentando un registro “ad hoc” de los pacientes con la revisión de la historia clínica electrónica y anonimizando los datos de cada caso.

El Hospital Universitario Central de Asturias es el único hospital de tercer nivel del Principado de Asturias, fue inaugurado en su nuevo emplazamiento en 2014.

Es la unidad de referencia a nivel nacional para algunas especialidades clínicas por lo que a él acuden los casos más complejos. No sólo tiene labor asistencial sino también docente y de investigación por un convenio con la Universidad de Oviedo. En total cuenta con 1039 camas de hospitalización y su Área Sanitaria (IV) de cobertura comprende un total de 324218 habitantes distribuidos en 22 concejos a fecha 2015, aunque cabe recalcar que al ser el referente acuden al año aproximadamente 3000 pacientes más del resto de las áreas sanitarias asturianas.

1.2. INTOXICACIONES ANALÍTICAS

Los datos para la elaboración de este trabajo fueron recogidos a partir del establecimiento de una serie de criterios de búsqueda en el sistema informático del Laboratorio de Medicina del HUCA (GestLab), que incluían las diferentes determinaciones analíticas implicadas en intoxicaciones agudas que son atendidas en el hospital y la fecha concreta a tratar (entre 01.01.2015 al 31.12.2015) para determinar el número total de pacientes a los que se les solicita la determinación toxicológica.

A partir de esos resultados se delimitó como pacientes intoxicados, aquellos cuyo resultado analítico era positivo al superar el límite superior de referencia.

Se deben diferenciar dos áreas analíticas fundamentales en el procesamiento de las muestras dentro del laboratorio: Laboratorio de Respuesta Rápida y Rutina.

a) En el Laboratorio de Respuesta Rápida se realiza la determinación de etanol en plasma y screening de drogas en orina como marcadores de abuso de sustancias.

A nivel de intoxicaciones farmacológicas, se determina la concentración de litio en suero, valproico, fenobarbital, fenitoína, paracetamol, ácido acetilsalicílico en plasma y carboxihemoglobina en gases arteriales. Éstas son las intoxicaciones que más frecuentemente encontramos descritas en la literatura al ser las que acuden al Servicio de Urgencias hospitalarias.

b) El Laboratorio de Rutina está dividido en varias áreas, pero para este estudio solamente interesan las que cuantifican los analitos que producen intoxicaciones: Bioquímica General y Toxicología y Elementos Traza.

En la primera de ellas, se cuantifican las drogas de abuso en orina concretamente anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabis, cocaína y metadona.

En el Área de Toxicología y Elementos Traza, se analizan los metales pesados que componen las prótesis quirúrgicas o la exposición ambiental a los mismos que puedan conllevar a toxicidad. Estas analíticas son extraídas de manera ambulatoria por los Centros de Salud del Principado de Asturias, en los diferentes servicios hospitalarios a los pacientes ingresados o en la Unidad de tratamiento de Toxicodependencias que forma parte del Área de Salud Mental.

Al finalizar la búsqueda, se procedió a la lectura de los manuales técnicos y analíticos de cada una de las pruebas a considerar, para establecer de manera consensuada y según los estándares del laboratorio,^[213] el límite de referencia a partir del cuál se produce una intoxicación (**Tabla 13**).

Tabla 13. Límites de referencia de las diferentes sustancias analizadas

LABORATORIO RESPUESTA RÁPIDA

SUSTANCIAS DE ABUSO		
	Límites normalidad	Valores críticos
Etanol	<10 mg/dL	50-100 mg/dL Rubor, reflejos disminuidos, agudeza visual disminuida
		>100 mg/dL Depresión del SNC
		>400 mg/dL Posible caso de fallecimiento
Screening drogas de abuso -Anfetamina (AMP) -Metanfetamina (MET) -Barbitúricos (BAR) -Metadona (MTD) -Cocaína (COC) -Éxtasis (MDMA) -Antidepresivos tricíclicos (TAC) -Benzodiacepinas (BZO) -Cannabis (THC) -Opiáceos (MOP)	NEGATIVO	1000 ng/mL 1000 ng/mL 300 ng/mL 300 ng/mL 300 ng/mL 500 ng/mL 1000 ng/mL 300 ng/mL 50 ng/mL 300 ng/mL

LABORATORIO RESPUESTA RÁPIDA

SUSTANCIAS QUÍMICAS/FÁRMACOLÓGICAS		
	Límites normalidad Rango terapéutico	Valores críticos
Carboxihemoglobina	0%-1,5% No fumadores 0,1%-10% Fumadores	>1,5% No fumadores >10% Fumadores
Acetaminofeno o paracetamol	10-30 µg/mL	>120 µg/mL
Ácido valproico	50-100 µg/mL	>100 µg/mL
Carbamacepina	4-12 µg/mL	>12 µg/mL
Fenitoina	10-20 µg/mL	>20 µg/mL
Fenobarbital	15-40 µg/mL	>40 µg/mL
Digoxina	0,9-2 ng/mL	>2 ng/mL
Litio	0,6-1,2 mmol/L	>1,5 mmol/L

LABORATORIO DE RUTINA

SUSTANCIAS DE ABUSO		
	Límites normalidad	Valores críticos
Anfetaminas	NEGATIVO	>500 ng/mL
Cannabis		>50 ng/mL
Cocaína		>300 ng/mL
Metadona		>300 ng/mL
Opiáceos		>300 ng/mL
SUSTANCIAS QUÍMICAS/FÁRMACOLÓGICAS		
	Límites normalidad Rango terapéutico	Valores críticos
METALES PESADOS		
Cobalto	<1 µg/L	>5 µg/L
Cromo	<0.3 µg/L	>1 µg/L
Titanio	< 1µg/L	>10 µg/L
FÁRMACOS		
Antidepresivos tricíclicos	<150 ng/mL	>300 ng/mL
Barbitúricos	NEGATIVO	>200 ng/mL
Benzodiacepinas		>300 ng/mL

Posteriormente, se fijaron los criterios caso y exclusión.

- Criterio caso del estudio: paciente con historia clínica y valores analíticos superiores al límite de referencia.
- Criterio de exclusión: se establece el carecer de número de historia clínica.

Tras esto, se realizó una búsqueda acotada dentro del sistema informático del Laboratorio para descargar por pruebas los resultados de dicha búsqueda.

A partir de estos listados por pruebas, se procedió a una búsqueda individualizada en los resultados analíticos para obtener el número de historia clínica correspondiente.

De esta forma se obtuvieron 2478 casos que acudieron al Servicio de Urgencias y se les solicitó la determinación toxicológica por sustancias de abuso (856 etanoles en muestra sanguínea, 1298 screening de drogas de abuso en orina y 324 ambas determinaciones) y 277 casos por sustancias farmacológicas. Debe aclararse que puede ocurrir que un mismo paciente acuda en varias ocasiones y se le considera nuevo caso en cada determinación.

En el Laboratorio de Rutina se obtuvieron 1538 casos a los que se les solicitó la cuantificación de drogas de abuso en orina, 262 casos para la cuantificación de fármacos

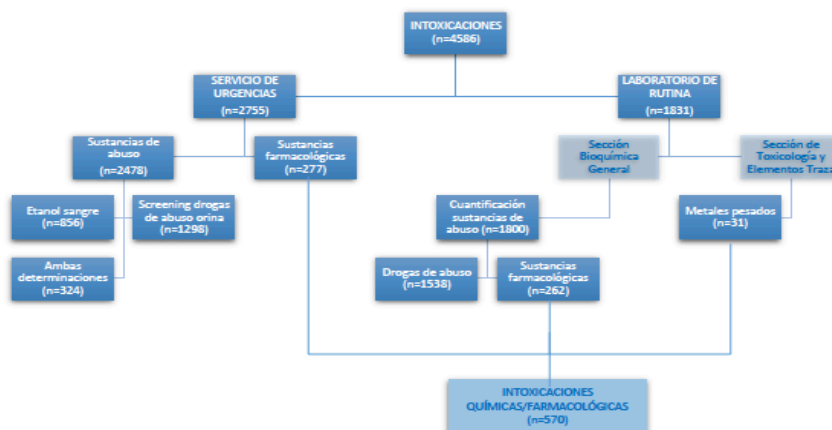
en orina y 31 casos a los que se cuantificaron en sangre los metales pesados de los que están fabricadas sus prótesis de recambio articular.

Por último, se revisaron periódicamente cada mes, los registros manuales del Laboratorio de Respuesta Rápida correspondientes a las alcoholemias y sustancias de abuso, para anotar si alguno de los casos fueron solicitados por parte del Servicio de Urgencias o por la Secretaría Técnica para custodia de la muestra o requerimiento judicial para un contraanálisis, se recopilaron 19 casos a lo largo del año 2015.

1.3. PACIENTES

Una vez obtenido el número de historia clínica de cada caso, se revisaron en el sistema informático del HUCA (Millennium) de manera individualizada cada uno de los episodios clínicos por fechas de dichos pacientes, anotando en la fecha de registro “ad hoc” los diferentes valores de las variables: los antecedentes personales, edad, sexo, tratamientos, pruebas complementarias, nacionalidad, causa de la petición analítica, centro de derivación... en la base de datos en Excel diseñada para este fin.

El estudio está compuesto de tres grupos diferenciados: los sujetos que acuden a Urgencias son 2478 casos intoxicados por sustancias de abuso y/o farmacológicas, ya que los valores analíticos detectados junto con las características clínicas nos aportan esta confirmación diagnóstica; 1538 casos de intoxicados que acuden a revisiones periódicas de toxicoddependencia a drogas de abuso desde los diferentes Centros de Salud Mental para su correcto control y cumplimiento terapéutico, y por último, 570 casos intoxicados por fármacos y metales pesados de sus prótesis articulares.



2. VARIABLES ANALIZADAS

COMUNES

1. Datos del paciente
 - a. Edad
 - b. Sexo
2. Fecha del caso
 - a. Días de la semana
 - b. Meses del año
3. Intencionalidad del cuadro
 - a. Voluntarias
 - b. Intentos de suicidio
 - c. Accidentales

ESPECÍFICAS SUSTANCIAS DE ABUSO URGENCIAS

4. Motivo de consulta petición analítica y clínica asociada
 - a. Intoxicación etílica
 - b. Intoxicación medicamentosa
 - c. Intoxicación por drogas abuso
 - d. Poliintoxicación
 - e. Inhalación humos
 - f. Delitos seguridad vial, accidentes y atropellos
 - g. Agresiones y violencia de género
 - h. Policontusiones/politraumtismos
 - i. Problemas mentales
 - a. Trastornos depresivos
 - b. Trastornos destructivos y de la conducta
 - c. Trastornos adictivos y de consumo de sustancias
 - d. Trastornos de ansiedad
 - e. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
 - f. Trastorno bipolar
 - g. Trastorno de la personalidad
 - j. Otras causas clínicas
 - a. Patología neurológica
 - b. Patología respiratoria
 - c. Patología cardiovascular
 - d. Patología digestiva
 - e. Patología gineco-obstétrica
 - f. Patología ORL
 - g. Patología cutánea
 - h. Patología traumatológica
 - k. Centros Salud Mental
 - l. Hospitales comarcales y Centros de Salud
 - m. Centro Penitenciario Villabona

5. Antecedentes personales de patología psiquiátrica
 - a. Trastornos del neurodesarrollo
 - b. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
 - c. Trastornos bipolares y relacionados
 - d. Trastornos depresivos
 - e. Trastornos de ansiedad
 - f. Trastornos obsesivo-compulsivos
 - g. Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés
 - h. Trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria
 - i. Trastornos de síntomas somáticos
 - j. Trastornos adictivos y de consumo de sustancias
 - k. Trastornos de la personalidad
 - l. Múltiples patologías

6. Tratamiento psiquiátrico previo a la intoxicación aguda
 - a. Benzodiacepinas
 - b. Antidepresivos tricíclicos
 - c. Antipsicóticos típicos y atípicos
 - d. Anticonvulsivantes
 - e. Ansiolíticos
 - f. Deshabitación alcohólica
 - g. Antagonistas opiáceos
 - h. Benzodiacepinas + Antidepresivos tricíclicos
 - i. Benzodiacepinas + Antagonistas opiáceos
 - j. Benzodiacepinas + Otros fármacos
 - k. Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos
 - l. Antidepresivos tricíclicos + Otros fármacos
 - m. Antagonistas opiáceos + Otros fármacos
 - n. Benzodiacepinas + Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos
 - o. Múltiples fármacos
 - p. Sin tratamiento previo conocido

7. Lesiones vinculadas al episodio
 - a. TCE con/sin heridas y cefalea postraumática
 - b. Traumatismo facial con/sin fracturas macizo y heridas
 - c. Traumatismos, contusiones y fracturas columna vertebral
 - d. Traumatismo abdominal
 - e. Traumatismos, contusiones y fracturas MMSS con/sin heridas inciso-contusas
 - f. Traumatismos, contusiones y fracturas MMII con/sin heridas inciso-contusas
 - g. Patología neurológica
 - h. Policontusiones/politraumatismos
 - i. Traumatismos e intoxicaciones accidentales
 - j. Múltiples lesiones concomitantes
 - k. Sin lesiones asociadas

8. Sustancias de abuso
 - a. Etanol
 - b. Sustancia de abuso (screening)
 - a. Anfetaminas
 - b. Antidepresivos tricíclicos
 - c. Barbitúricos
 - d. Benzodiazepinas
 - e. Cannabis
 - f. Cocaína
 - g. Metadona
 - h. Opiáceos
 - i. Metanfetaminas
 - c. Combinaciones fármacos
 - a. Fármaco + droga ilegal
 - b. Fármaco + multidroga
 - c. Multifármacos
 - d. Multifármacos + droga ilegal
 - e. Multifármacos + multidrogas
 - d. Combinaciones drogas de abuso
 - a. Multidrogas
 - e. Combinaciones etanol
 - a. Etanol + fármaco
 - b. Etanol + multifármacos
 - c. Etanol + droga ilegal
 - d. Etanol + multidrogas
 - e. Etanol + fármaco + droga ilegal
 - f. Etanol + fármaco + multidrogas
9. Resultado toxicológico
 - a. Positivo
 - b. 10-50 mg/dL
 - c. 50-100 mg/dL
 - d. >100 mg/dL
 - e. >400 mg/dL
10. Tratamiento intoxicación aguda
 - a. Flumazenilo
 - b. Naloxona
 - c. Flumazenilo + naloxona
 - d. Tiamina/Piridoxina/Hidroxocobalamina
 - e. Lavado gástrico + carbón activado
 - f. Lavado gástrico + carbón activado + flumazenilo
11. Derivación de los pacientes
 - a. Observación domiciliaria/Alta
 - b. Seguimiento CSM
 - c. Seguimiento CS
 - d. Ingreso
 - e. Éxito
 - f. Seguimiento CSM y CS

- g. Observación domiciliaria/Alta y seguimiento CSM
 - h. Observación domiciliaria/Alta y seguimiento CS
12. Requerimiento judicial
- a. Secretaría Técnica
 - b. Servicio de Urgencias
13. Tasa de alcoholemia
- a. <0,5 g/L
 - b. >0,5 g/L

ESPECÍFICAS SUSTANCIAS DE ABUSO RUTINA

14. Motivo de consulta petición analítica y clínica asociada
- a. Intoxicación por drogas abuso
 - b. Poliintoxicación
 - c. Problemas mentales
 - a. Trastornos destructivos y de la conducta
 - b. Trastornos adictivos y de consumo de sustancias
 - c. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
 - d. Trastorno bipolar
 - e. Trastorno de la personalidad
 - d. Otras causas clínicas
 - a. Patología neurológica
 - b. Patología digestiva
 - c. Patología gineco-obstétrica
 - e. Unidad de Toxicomania
 - f. Centros Salud Mental
 - g. Hospitales comarcales y Centros de Salud
 - h. Centro Penitenciario Villabona
15. Antecedentes personales de patología psiquiátrica
- a. Trastornos del neurodesarrollo
 - b. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
 - c. Trastornos bipolares y relacionados
 - d. Trastornos depresivos
 - e. Trastornos de ansiedad
 - f. Trastornos adictivos y de consumo de sustancias
 - g. Trastornos de la personalidad
 - h. Múltiples patologías
16. Tratamiento psiquiátrico previo a la intoxicación aguda
- a. Benzodiacepinas
 - b. Antipsicóticos típicos y atípicos
 - c. Antagonistas opiáceos
 - d. Benzodiacepinas + Antidepresivos tricíclicos
 - e. Benzodiacepinas + Antagonistas opiáceos
 - f. Benzodiacepinas + Otros fármacos

- g. Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos
 - h. Antidepresivos tricíclicos + Otros fármacos
 - i. Antagonistas opiáceos + Otros fármacos
 - j. Benzodiacepinas + Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos
 - k. Múltiples fármacos
 - l. Sin tratamiento previo conocido
17. Lesiones vinculadas al episodio
- a. Traumatismos, contusiones y fracturas MMSS con/sin heridas incisocontusas
 - b. Patología neurológica
 - c. Policontusiones/politraumatismos
 - d. Sin lesiones asociadas
18. Sustancias de abuso
- a. Anfetaminas
 - b. Cannabis
 - c. Cocaína
 - d. Metadona
 - e. Opiáceos
19. Resultado toxicológico
- a. Anfetaminas: >500 ng/mL
 - b. Cannabis: >50 ng/mL
 - c. Cocaína: >300 ng/mL
 - d. Metadona: >300 ng/mL
 - e. Opiáceos: >300 ng/mL
20. Derivación de los pacientes
- a. Observación domiciliaria/Alta
 - b. Seguimiento CSM
 - c. Seguimiento CS
 - d. Ingreso
 - e. Seguimiento CSM y CS

ESPECÍFICAS QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS

21. Motivo de consulta petición analítica y clínica asociada
- a. Intoxicación medicamentosa
 - b. Poliintoxicación
 - c. Inhalación humos
 - d. Delitos seguridad vial, accidentes y atropellos
 - e. Policontusiones/politraumatismos
 - f. Otras causas clínicas
 - a. Patología neurológica
 - b. Patología respiratoria
 - c. Patología cardiovascular

- d. Patología digestiva
 - e. Patología gineco-obstétrica
 - f. Patología ORL
 - g. Patología traumatológica
 - h. Patología psiquiátrica
 - i. Patología nefro-urológica
 - g. Unidad de Toxicomanía
 - h. Centros Salud Mental
 - i. Hospitales comarcales y Centros de Salud
 - j. Centro Penitenciario Villabona
22. Antecedentes personales patologías
- a. Patología cardíaca
 - b. Patología respiratoria
 - c. Patología digestiva
 - d. Patología psiquiátrica
 - e. Patología traumatológica
 - f. Patología oncológica
 - g. Patología neurológica
 - h. Parada cardio-respiratoria (PCR)
 - i. No antecedentes patológicos reseñables
23. Lesiones vinculadas al episodio
- a. Problemas cardiovasculares
 - b. Problemas respiratorios
 - c. Problemas digestivos
 - d. Patología neurológica
 - e. Traumatismos e intoxicaciones accidentales
 - f. Múltiples lesiones concomitantes
 - g. Sin lesiones asociadas
24. Sustancias de abuso
- a. Antidepresivos tricíclicos
 - b. Barbitúricos
 - c. Benzodiacepinas
 - d. Carboxihemoglobina
 - e. Cobalto
 - f. Cromo
 - g. Digoxina
 - h. Fenitoína
 - i. Fenobarbital
 - j. Litio
 - k. Paracetamol
 - l. Titanio
 - m. Valproato
25. Resultado toxicológico
- a. Carboxihemoglobina
 - a. 15-20%
 - b. >20%

- b. Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos y benzodiazepinas
 - a. Antidepresivos tricíclicos: >300 ng/mL
 - b. Barbitúricos: >200 ng/mL
 - c. Benzodiazepinas: >300 ng/mL
- c. Metales pesados (cobalto, cromo y titanio)
 - a. Cobalto: >5 µg/L
 - b. Cromo: >1 µg/L
 - c. Titanio: >10 µg/L
- d. Digoxina
 - a. 2-3 ng/mL
 - b. 3-4 ng/mL
 - c. 4-5 ng/mL
 - d. >5 ng/mL
- e. Fenitoína, fenobarbital, paracetamol y valproato
 - a. Fenitoína: >20 µg/mL
 - b. Fenobarbital: >40 µg/mL
 - c. Paracetamol: >120 µg/mL
 - d. Valproato: >100 µg/mL
- f. Litio
 - a. 1,5-1,7 mmol/L
 - b. 1,71-1,9 mmol/L
 - c. >1,9 mmol/L

26. Derivación de los pacientes

- a. Alta
- b. Seguimiento
- c. Ingreso
- d. Alta y seguimiento
- e. Ingreso y éxito

2.1. VARIABLES COMUNES

2.1.1. Edad

La edad se distribuyó en 10 grupos: < 1 año, 1-10 años, 11-20 años, 21-30 años, 31-40 años, 41-50 años, 51-60 años, 61-70 años, 71-80 años y >80 años. La edad media se relacionó con las distintas sustancias tóxicas consumidas, su dependencia respecto al sexo, los resultados analíticos obtenidos y las lesiones concomitantes de cada caso.

2.1.2. Sexo

Se estudió la distribución por sexos de los casos atendidos en el hospital por intoxicación aguda y su relación entre los diferentes tóxicos consumidos, su edad, la

existencia o no de patología previa predisponente, la intencionalidad del suceso y si los tratamientos previamente prescritos afectaban a la intoxicación.

2.1.3. Días de la semana

La distribución de los diferentes agentes causales del cuadro se estudió según el día de la semana, diferenciando los fines de semana (sábados y domingos) del resto de semana (lunes a viernes).

2.1.4. Meses del año

Es necesario conocer la tendencia de estas intoxicaciones a lo largo de los 12 meses del año para determinar si existe o no relación entre la época estival y el mayor número de estos sucesos.

2.1.5. Intencionalidad del cuadro

Se clasificaron las intoxicaciones en tres grupos según la referencia descrita en la historia clínica en: voluntarias (en las que el sujeto realiza un consumo voluntario de alcohol o drogas buscando sus efectos psicoactivos), intentos de suicidio (donde el consumo del tóxico se realiza con la intención de acabar con la propia vida) y accidentales (en las cuales el contacto con el tóxico ocurre de manera casual).

2.2. VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS DE ABUSO URGENCIAS

2.2.1. Motivo de consulta y clínica asociada

Los motivos de consulta y la clínica asociada es la categoría más extensa por lo que se divide en 6 grupos para su posterior estudio analítico:

- Intoxicaciones agudas (intoxicación etílica, intoxicación medicamentosa, intoxicación por drogas abuso, poliintoxicación e inhalación humos).

- Delitos tipificados en el Código Penal (delitos seguridad vial, accidentes y atropellos y agresiones y violencia de género).
- Policontusiones/politraumatismos accidentales.
- Diversas patologías psiquiátricas categorizadas según la clasificación DSM-V (trastornos depresivos, trastornos destructivos y de la conducta, trastornos adictivos y de consumo de sustancias, trastornos de ansiedad, espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastorno bipolar y trastorno de la personalidad).
- Patologías que requirieron consulta médica más especializada (patología neurológica, patología respiratoria, patología cardiovascular, patología digestiva, patología gineco-obstétrica, patología ORL, patología cutánea y patología traumatológica).
- Casos remitidos al hospital de referencia por diversos Centros Salud Mental, Hospitales Comarcales y Centros de Salud o Centro Penitenciario Villabona y que carecen de diagnóstico inicial.

2.2.2. Antecedentes personales patología psiquiátrica

En este apartado se indican los antecedentes personales de los pacientes que pudieran ayudar a comprender más fidedignamente el motivo de la intoxicación.

Se recogieron los datos correspondientes a antecedentes psiquiátricos subdividiéndoles en categorías según la clasificación DSM-V (2013) y los trastornos específicos que presentaba el paciente en: trastornos del neurodesarrollo, espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos bipolares y relacionados, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos relacionados con traumas y factores de estrés, trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria, trastornos de síntomas somáticos, trastornos adictivos y de consumo de sustancias, trastornos de la personalidad y múltiples patologías.

2.2.3. Tratamiento psiquiátrico previo a la intoxicación aguda

Esta variable es fundamental en las intoxicaciones por sustancias de abuso, ya que los tratamientos previos pautados y referenciados en la historia clínica del paciente pueden ser los responsables directos del valor positivo en la determinación analítica, bien por consumo o por reacciones cruzadas con otros fármacos. Las categorías analizadas se clasifican en 3 grupos:

- Individualmente (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos típicos y atípicos, anticonvulsivantes, ansiolíticos, deshabitación alcohólica y antagonistas opiáceos).
- Combinación fármacos (benzodiazepinas + antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas + antagonistas opiáceos, benzodiazepinas + otros fármacos, antidepresivos tricíclicos + antagonistas opiáceos, antidepresivos tricíclicos + otros fármacos, antagonistas opiáceos + otros fármacos, benzodiazepinas + antidepresivos tricíclicos + antagonistas opiáceos y múltiples fármacos).
- Sin tratamiento previo conocido.

2.2.4. Lesiones vinculadas al episodio

Este apartado informa de las lesiones presentadas por los pacientes y que son vinculantes al episodio de intoxicación aguda, como traumatismos asociados a heridas o fracturas que son producidas de distintas maneras, accidentales o por agresiones en las diversas partes del organismo: TCE, facial, columna vertebral, miembros superiores y miembros inferiores. Así mismo, se referencia la existencia de patologías no traumáticas como patología neurológica o la existencia de intoxicaciones accidentales.

2.2.5. Sustancias de abuso

Se registraron los tóxicos implicados en cada uno de los casos de intoxicaciones con el fin de facilitar su posterior análisis estadístico, las sustancias de abuso determinadas en el Laboratorio de Respuesta Rápida fueron agrupadas según características comunes.

- Intoxicaciones sustancias de abuso (screening) y etanol. Se consideran dentro de la categoría “fármaco”: las benzodiacepinas y los antidepresivos tricíclicos, el resto de sustancias de screening (opiáceos, metaanfetaminas, éxtasis, metadona...) son incluidas en “drogas de abuso”.
 - Etanol
 - Etanol + fármaco
 - Etanol + múltiple fármaco
 - Etanol + droga de abuso
 - Etanol + múltiples drogas
 - Sustancia de abuso
 - Fármaco + droga de abuso
 - Múltiples fármacos + droga de abuso
 - Múltiples drogas de abuso

2.2.6. Resultado toxicológico

Los resultados toxicológicos de las intoxicaciones agudas causadas por el etanol o la combinación de éste con otras sustancias, se establecen las diversas categorías en función de la concentración del etanol en mg/dL: 10-50 mg/dL 50-100 mg/dL, >100 mg/dL y >400 mg/dL.

El screening de las drogas y fármacos de abuso, no tiene valor numérico concreto superior al límite de referencia de cada analito, por lo que el resultado es positivo indicando presencia de sustancia tóxica en el organismo. Estos valores se analizan en los equipos automáticos o manuales del Laboratorio de Respuesta Rápida y consisten en:

Cobas c501 – Roche Diagnostics®. Determinación de etanol en sangre con anticoagulante (heparina de litio) mediante método enzimático con alcohol deshidrogenasa, según la reacción química se forma NADH que se mide fotométricamente. Se utilizan diariamente 2 controles internos, uno normal y otro patológico a primera hora de la mañana. Todos los parámetros bioquímicos analizados en este equipo siguen las normas de calidad ISO, por lo que el laboratorio participa en diversos programas de calidad de las diferentes sociedades científicas para la verificación de sus resultados mediante controles externos.

Test rápido inmunocromatográfico – Menarini. Screening de drogas de abuso en orina micción aislada: anfetamina, metanfetamina, barbitúricos, metadona, cocaína, éxtasis, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, cannabis y opiáceos. Únicamente aportan un resultado cualitativo (positivo o negativo). Se realiza con 3 gotas de orina centrifugada y se valora la presencia o ausencia línea de color a los 5 minutos, si existe dicha línea el resultado será negativo.

2.2.7. Tratamiento intoxicaciones agudas

El tratamiento que se pauta en las intoxicaciones agudas depende de varios factores: toxicidad de la sustancia ingerida y cantidad de la misma, tiempo transcurrido desde la ingestión y estado clínico del paciente. Se utilizaron tanto tratamientos farmacológicos como el flumazenilo (intoxicaciones por benzodiazepinas), naloxona (intoxicaciones por opioides), flumazenilo + naloxona (intoxicaciones mixtas) y tiamina/piridoxina/hidroxicobalamina (intoxicaciones etílicas) o el lavado gástrico con administración de carbón activado con/sin perfusión de flumazenilo (pacientes con intoxicaciones menores a 60 minutos).

2.2.8. Derivación de los pacientes

En esta categoría se registraron las actuaciones finales llevadas a cabo por el personal sanitario, la evolución de los pacientes y las medidas adoptadas según la gravedad del cuadro clínico en 4 subtipos: alta/observación ya sea en el Servicio de Urgencias o de manera domiciliaria, seguimiento por su Centro de Salud Mental o por su Médico de Atención Primaria, ingreso hospitalario y fallecimiento.

2.2.9. Requerimiento judicial

Este apartado es aplicable únicamente a las alcoholemias o determinación de sustancias de abuso en el Laboratorio de Respuesta Rápida que son solicitadas por la autoridad competente para su custodia con o sin determinación de resultados y/o

conservación para un posterior contraanálisis al estar el sujeto implicado judicialmente por un delito contra la Seguridad Vial.

2.2.10. Tasa de alcoholemia

Esta variable sirve de referencia para saber si los pacientes con determinación positiva en etanol incurrirían o no en un delito para la Seguridad Vial, al superar la tasa de alcoholemia permitida en el Código Penal y cuyo límite corresponde a 0,5 g/L.

2.3. VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS DE ABUSO RUTINA

2.3.1. Motivo de consulta y clínica asociada

Los motivos de consulta y la clínica asociada es la variable que nos categoriza principalmente el tipo de muestras de intoxicaciones que se reciben en el Laboratorio de Rutina. Se categoriza en 4 grupos para su mejor estudio analítico:

- Intoxicaciones agudas donde se encuentran fundamentalmente intoxicaciones por drogas de abuso o poliintoxicaciones.
- Diversas patologías psiquiátricas categorizadas según la clasificación DSM-V (trastornos destructivos y de la conducta, trastornos adictivos y de consumo de sustancias, espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y trastorno de la personalidad).
- Patologías que requirieron consulta médica más especializada (patología neurológica, patología digestiva y patología gineco-obstétrica).
- Casos remitidos al hospital de referencia por la Unidad de Toxicomanía, diversos Centros Salud Mental, Hospitales Comarcales y Centros de Salud o Centro Penitenciario Villabona y que carecen de diagnóstico inicial.

2.3.2. Antecedentes personales patología psiquiátrica

En este apartado se indican los antecedentes personales de los pacientes intoxicados que pudieran estar vinculados en mayor o menor medida con la intoxicación.

Se recogieron únicamente de la historia clínica, las referencias a los antecedentes psiquiátricos subdividiéndoles en categorías según la clasificación DSM-V (2013) y los trastornos específicos que presentaba el paciente en: trastornos del neurodesarrollo, espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos bipolares y relacionados, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos adictivos y de consumo de sustancias, trastornos de la personalidad y múltiples patologías.

2.3.3. Tratamiento psiquiátrico previo a la intoxicación aguda

El tratamiento farmacológico pautado a los pacientes con antecedentes psiquiátricos, puede conllevar a errores analíticos produciendo falsos positivos en la determinación de las sustancias de abuso, por lo que es importante referenciarlo en la historia clínica con el fin de evitar valores analíticos ficticios. Las categorías analizadas se clasifican en 3 grupos:

- Individualmente (benzodiazepinas, antipsicóticos típicos y atípicos y antagonistas opiáceos).
- Combinación fármacos (benzodiazepinas + antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas + antagonistas opiáceos, benzodiazepinas + otros fármacos, antidepresivos tricíclicos + antagonistas opiáceos, antidepresivos tricíclicos + otros fármacos, antagonistas opiáceos + otros fármacos, benzodiazepinas + antidepresivos tricíclicos + antagonistas opiáceos y múltiples fármacos).
- Sin tratamiento previo conocido.

2.3.4. Lesiones vinculadas al episodio

Esta variable analiza las lesiones concomitantes que los pacientes presentan en estos cuadros como traumatismos o policotusiones asociados a heridas o fracturas que son producidas fundamentalmente en los miembros superiores, ya sea de manera

accidental o intencionada o la existencia de patologías no traumáticas como patología neurológica.

2.3.5. Sustancias de abuso

Se registraron las sustancias de abuso implicadas en cada una de las intoxicaciones agudas para su posterior análisis estadístico. En el Área de Bioquímica General del Laboratorio de Rutina se realiza la cuantificación de las siguientes drogas de abuso: anfetaminas, cannabis, cocaína, metadona y opiáceos.

2.3.6. Resultado toxicológico

Los diversas categorías correspondientes a los resultados toxicológicos cuantificados de las intoxicaciones por sustancias de abuso se clasifican por rangos, en función del límite de referencia del analito, medido en ng/mL: anfetaminas (>500 ng/mL), cannabis (>50 ng/mL), cocaína (>300 ng/mL), metadona (>300 ng/mL) y opiáceos (>300 ng/mL). Estos resultados se determinan en los equipos del Laboratorio de Rutina que corresponden con:

Cobas 8000 – Roche Diagnostics® - Área de Bioquímica General. Cuantificación de drogas de abuso en orina micción aislada: anfetaminas, cannabis, cocaína, metadona y opiáceos mediante prueba espectrofotométrica a punto final con lectura monocromática. Poseen controles y calibradores específicos para cada analito.

2.3.7. Derivación de los pacientes

En esta categoría se anotaron las actuaciones finales llevadas a cabo por los distintos servicios intra y extrahospitalarios, teniendo en cuenta la evolución de los pacientes y la gravedad del cuadro clínico en 3 subtipos: alta/observación de manera domiciliaria, seguimiento por su Centro de Salud Mental o por su Médico de Atención Primaria e ingreso hospitalario.

2.4. VARIABLES ESPECÍFICAS QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS

2.4.1. Motivo de consulta y clínica asociada

Los motivos de consulta y la clínica asociada es la categoría más extensa por lo que se divide en 5 grupos para su posterior estudio analítico:

- Intoxicaciones agudas (intoxicación medicamentosa, poliintoxicación e inhalación humos).
- Delitos tipados en el Código Penal (delitos seguridad vial, accidentes y atropellos).
- Policontusiones/politraumatismos accidentales.
- Otras causa clínicas que requirieron consulta médica más especializada (patología neurológica, patología respiratoria, patología cardiovascular, patología digestiva, patología gineco-obstétrica, patología ORL, patología traumatológica, patología psiquiátrica y patología nefro-urológica).
- Casos remitidos al hospital de referencia por la Unidad de Toxicomania, diversos Centros Salud Mental, Hospitales Comarcales y Centros de Salud o Centro Penitenciario Villabona y que carecen de diagnóstico inicial.

2.4.2. Antecedentes personales patologías

En esta categoría se analizan los antecedentes personales vinculados a patologías previas que permitiesen averiguar el motivo real de la intoxicación aguda. Los datos recogidos se clasificaron en función de: patología cardíaca, patología respiratoria, patología digestiva, patología psiquiátrica, patología traumatológica, patología oncológica, patología neurológica o parada cardio-respiratoria (PCR).

2.4.3. Lesiones vinculadas al episodio

Este apartado informa de las lesiones asociadas al cuadro que presentan los pacientes cuando acuden a los servicios hospitalarios por su intoxicación aguda. Se clasifican según los problemas que afectan a los diversos aparatos y sistemas del organismo (problemas cardiovasculares, problemas respiratorios, problemas digestivos y

patología neurológica), traumatismos e intoxicaciones accidentales y múltiples lesiones concomitantes.

2.4.4. Sustancias de abuso

Se registraron los tóxicos implicados en cada uno de los casos de intoxicaciones y se cuantificaron analíticamente de manera individual, según las características físico-químicas específicas del analito en los Laboratorio de Respuesta Rápida o Rutina según corresponda. Las categorías analizadas son: antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, carboxihemoglobina, cobalto, cromo, digoxina, fenitoína, fenobarbital, litio, paracetamol, titanio y valproato.

2.4.5. Resultado toxicológico

Los resultados toxicológicos de las intoxicaciones químicas/farmacológicas y por metales pesados se deben establecer en función de cada una de las sustancias, debido a que los resultados poseen diferentes rangos de medida y unidades. Se clasificaron en 6 categorías, dentro de las cuales existen subclasificaciones para su mejor estudio estadístico: carboxihemoglobina (determinante en las inhalaciones por monóxido de carbono), antidepresivos tricíclicos, barbitúricos y benzodiazepinas, metales pesados, digoxina, fenitoína, fenobarbital, paracetalmol y valproato y por último, litio.

- a. Carboxihemoglobina
 - a. 15-20%
 - b. >20%
- b. Antidepresivos tricíclicos, barbitúricos y benzodiazepinas
 - a. Antidepresivos tricíclicos: >300 ng/mL
 - b. Barbitúricos: >200 ng/mL
 - c. Benzodiazepinas: >300 ng/mL
- c. Metales pesados (cobalto, cromo y titanio)
 - a. Cobalto: >5 µg/L
 - b. Cromo: >1 µg/L
 - c. Titanio: >10 µg/L
- d. Digoxina
 - a. 2-3 ng/mL
 - b. 3-4 ng/mL
 - c. 4-5 ng/mL
 - d. >5 ng/mL

- e. Fenitoína, fenobarbital, paracetamol y valproato
 - a. Fenitoína: >20 µg/mL
 - b. Fenobarbital: >40 µg/mL
 - c. Paracetamol: >120 µg/mL
 - d. Valproato: >100 µg/mL
- f. Litio
 - a. 1,5-1,7 mmol/L
 - b. 1,71-1,9 mmol/L
 - c. >1,9 mmol/L

Son analizados en el Laboratorio de Respuesta Rápida o Rutina dependiendo de las características de cada determinación y de la rapidez con la que se debe informar el resultado toxicológico al equipo médico.

Laboratorio de Respuesta Rápida

Cobas c501 – Roche Diagnostics®. Determinación de litio en sangre sin anticoagulante mediante prueba espectrofotométrica a punto final con lectura bicromática (505 nm y 480 nm).

Cobas e601 – Roche Diagnostics®. Determinaciones de digoxina en sangre con anticoagulante (heparina de litio) mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) y de antidepresivos tricíclicos en sangre con anticoagulante (heparina de litio) mediante un inmunoanálisis enzimático homogéneo. Con respecto a los controles y calibradores, se siguen las mismas normas que en el resto de determinaciones analíticas del laboratorio.

Integra 400 plus – Roche Diagnostics® (polarización de fluorescencia, espectrofotometría, según el analito analizado) – determinación de fármacos: acetaminofeno o paracetamol, salicilato, carbamacepina, fenitoína, valproato, fenobarbital. Cada uno de los fármacos posee sus niveles específicos de controles y calibradores. Se incluye 1 control previamente a la realización de la determinación de la muestra. Existen controles altos, medios y bajos en función de la concentración específica del fármaco que contienen.

Si en algún caso, la muestra problema sobrepasa los límites del rango de las concentraciones del control, se volverá a introducir otro nuevo control en el equipo para verificar que cumple los criterios establecidos y no existe una desviación mayor de ± 2

desviaciones estandar. En algunas ocasiones, se puede introducir el control según las concentraciones previas del fármaco detectadas en el mismo paciente y que corresponden con seguimientos de la medicación/intoxicación.

Gasómetros ABL90 flex – Radiometer Ibérica. Determinación de las fracciones de la hemoglobina (carboxihemoglobina y metahemoglobina) mediante la cooximetría que es una técnica espectrofotométrica donde la hemoglobina y sus variantes presentan picos de absorbancia específicos. Todos los días se realizan limpiezas a los equipos, así como una serie de controles y calibraciones.

Laboratorio de Rutina

Cobas 8000 – Roche Diagnostics® - Área de Bioquímica General. Cuantificación de fármacos en orina micción aislada: barbitúricos y benzodiazepinas mediante prueba espectrofotométrica a punto final con lectura monocromática. Poseen controles y calibradores específicos para cada analito.

ICP-MS Agilent 7700 – Área de Toxicología y Elementos Traza. Cuantificación multielemental de metales en suero, sangre total y orina: aluminio, titanio, cobre, plomo... mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inducido. Los requerimientos del paciente y los requisitos de la muestra para la determinación de cada elemento traza son específicos.

2.4.6. Derivación de los pacientes

En esta categoría se registraron las actuaciones finales realizadas por los equipos médicos, según la evolución de los pacientes intoxicados y las medidas adoptadas en función de la gravedad del cuadro clínico en 4 subtipos: alta/observación ya sea en el ámbito hospitalario o de manera domiciliaria, seguimiento, ingreso hospitalario y fallecimiento.

3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de todo el estudio, se tuvo presente, en todo momento, la legislación vigente en materia de investigación clínica establecida en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina y en la Declaración Universal de la UNESCO sobre los derechos humanos.

Cumpléndose, de igual modo, con los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación médica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, con la Ley 14/2007, de julio de Investigación Biomédica y los demás requisitos establecidos por la legislación española al respecto.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Principado de Asturias aceptando la exención de solicitar a los pacientes incluidos en el estudio el consentimiento informado para la realización de este proyecto de investigación.

4. MÉTODO

La recogida de datos de este estudio se dividió en tres bases de datos diferentes pero complementarias entre sí creadas con la aplicación Microsoft Excel 2014 con el fin de facilitar el posterior análisis estadístico.

- Intoxicación por abuso de sustancias Urgencias: etanol y drogas de abuso (screening).
- Intoxicación por abuso de sustancias Rutina: drogas de abuso (cuantificación).
- Intoxicación química/farmacológica: fármacos de Urgencias y Rutina, carboxihemoglobina y metales pesados.

Posteriormente estos datos fueron exportados al paquete IBM SPSS Statistics v21 para la realización del análisis estadístico y la creación de gráficos y tablas.

4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

En las variables continuas, si se ajustaban a unas distribuciones normales, se obtuvieron la media y desviación estandar. En el caso de las variables cualitativas, se determinaron las frecuencias absolutas y relativas.

El análisis de estos datos se representó mediante gráficos y tablas, usando diagramas de barras para las variables cualitativas e histogramas y diagramas de sectores para las cuantitativas.

Para estudiar las variables cuantitativas, se utilizaron los test estadísticos t de Student en la diferencia entre medias de dos muestras relacionadas entre dos grupos y t de Wilcoxon para muestras independientes entre dos grupos. En la comprobación de la hipótesis de normalidad, se aplicó el test de Shapiro-Wilk.

En las variables cualitativas, para comprobar la asociación de las variables entre sí, se utilizó el test Ji cuadrado y se aplicó el test exacto de Fisher cuando las condiciones lo exigieron (porcentaje de celdas con valores esperados menor de 5 por encima del 20%).

Se estableció el nivel de significación estadística en 5% o 0,05.

IV. RESULTADOS

1. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL ESTUDIO

1.1. INCIDENCIA DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS SOBRE LA POBLACIÓN TOTAL

En el periodo de estudio, el Área Sanitaria IV que atiende el Hospital Universitario Central de Asturias tenía 324.218 habitantes, distribuidos en 22 concejos. Este valor puede aumentar porque al ser el hospital de referencia del Principado de Asturias, a él acuden pacientes de las diversas áreas sanitarias y concejos de la Comunidad Autónoma en un número aproximado de 3000 personas.

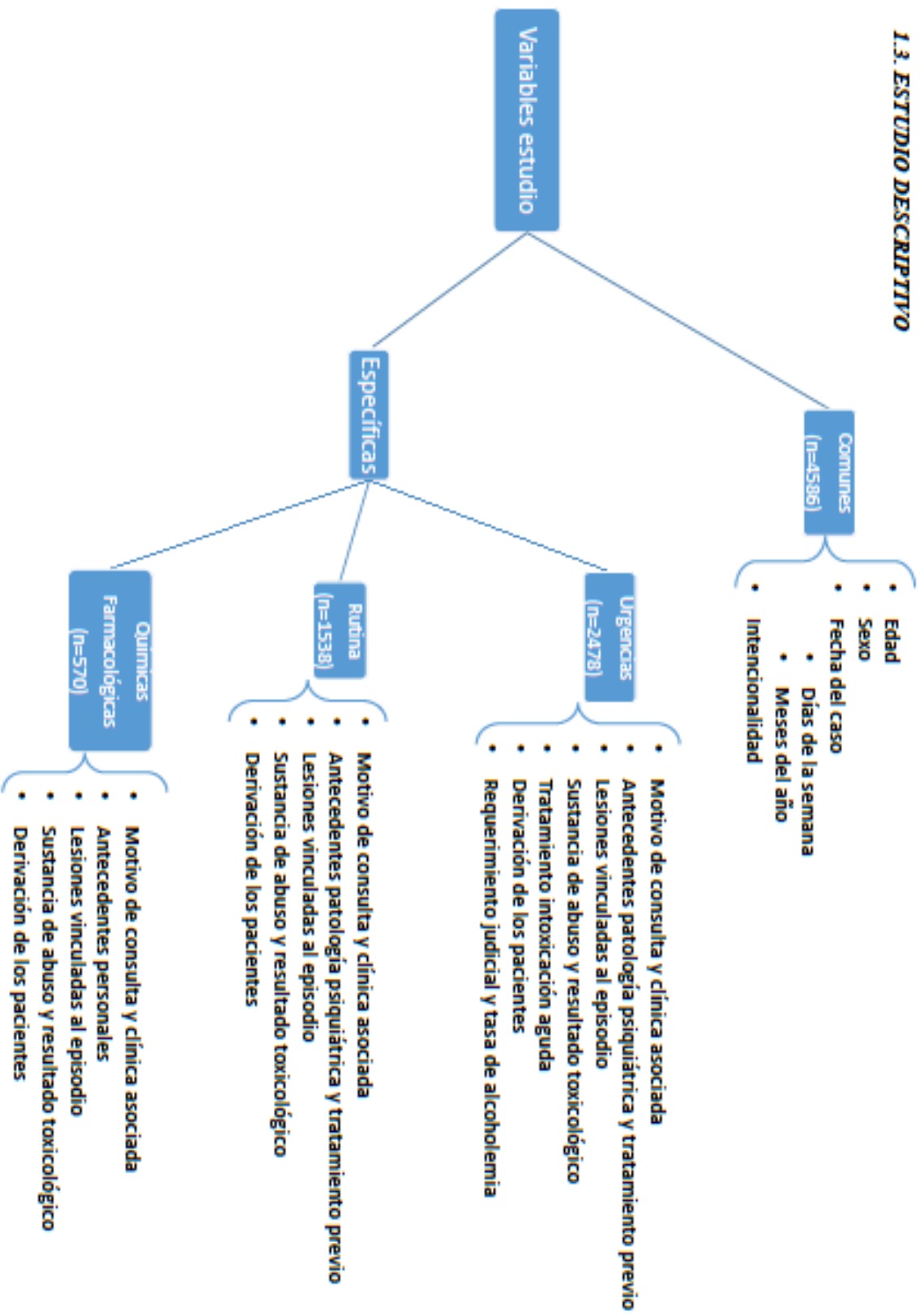
La incidencia de las intoxicaciones agudas atendidas en el Servicio de Urgencias en relación a la población total del Área Sanitaria IV es de 764 casos/100.000 hab/año.

1.2. PROPORCIÓN DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS SOBRE LAS PETICIONES SOLICITADAS

Durante el año 2015 se recibieron un total de 6074 peticiones analíticas por parte del Servicio de Urgencias para la determinación de etanol en sangre, tóxicos en orina o ambas, 3035 peticiones analíticas en el laboratorio de bioquímica de rutina para el control y seguimiento de tóxico-dependencias y 3869 peticiones para la determinación y cuantificación farmacológica.

El número de intoxicaciones en este período según los parámetros descritos anteriormente fue un total de 4586 (2478 en el Servicio de Urgencias, 1538 de manera rutinaria y 570 farmacológicas). Con estos valores la proporción de intoxicados en función de las peticiones solicitadas por el Servicio de Urgencias es de 40,8%, 50,67% los controles y seguimientos rutinarios y únicamente de un 14,73% en las determinaciones farmacológicas agudas.

1.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO



2. VARIABLES COMUNES

2.1. EDAD

La edad media de los intoxicados fue de 44,06 años (16,33 DS), en hombres 43,65 años (15,15 DS) y en mujeres, 44,82 años (18,33 DS).

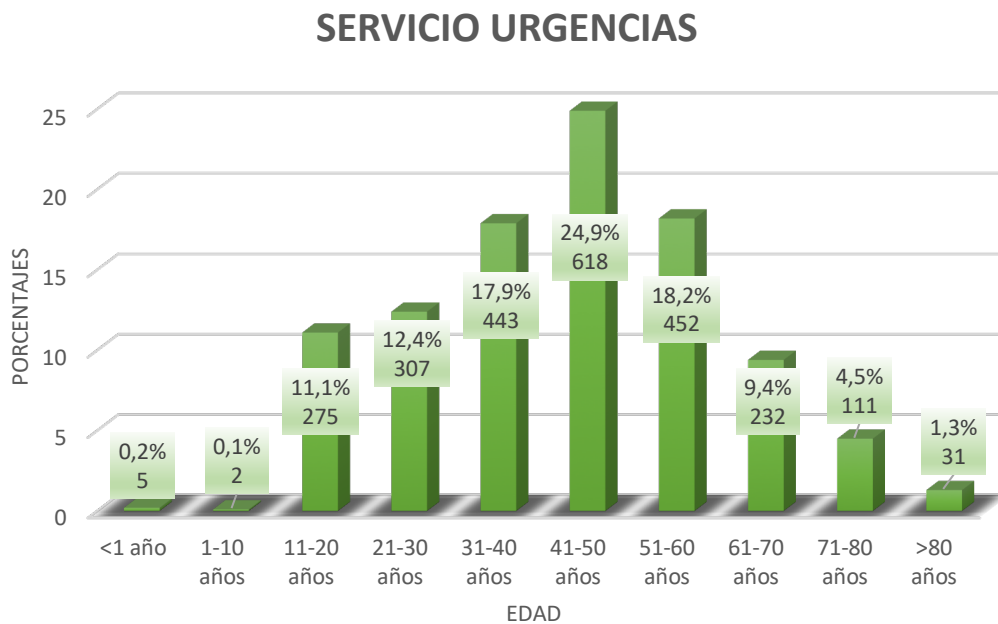


Figura 14. Distribución por rangos de edad en las IA atendidas en Urgencias

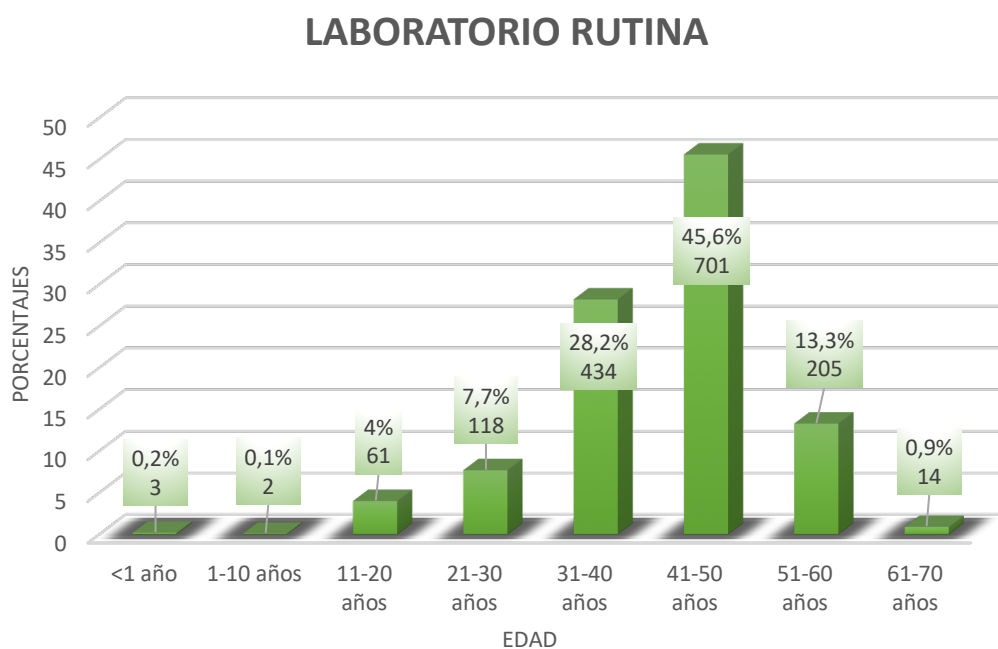


Figura 15. Distribución por rangos de edad en las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

En las intoxicaciones por sustancias de abuso tratadas en Urgencias (n=2478), la edad media (**Figura 14**) corresponde a 43,56 años (16,64 DS), es ligeramente superior a las intoxicaciones agudas analizadas en el Laboratorio de Rutina (n=1538) cuyo valor medio es 41,20 años (9,49 DS) (**Figura 15**).

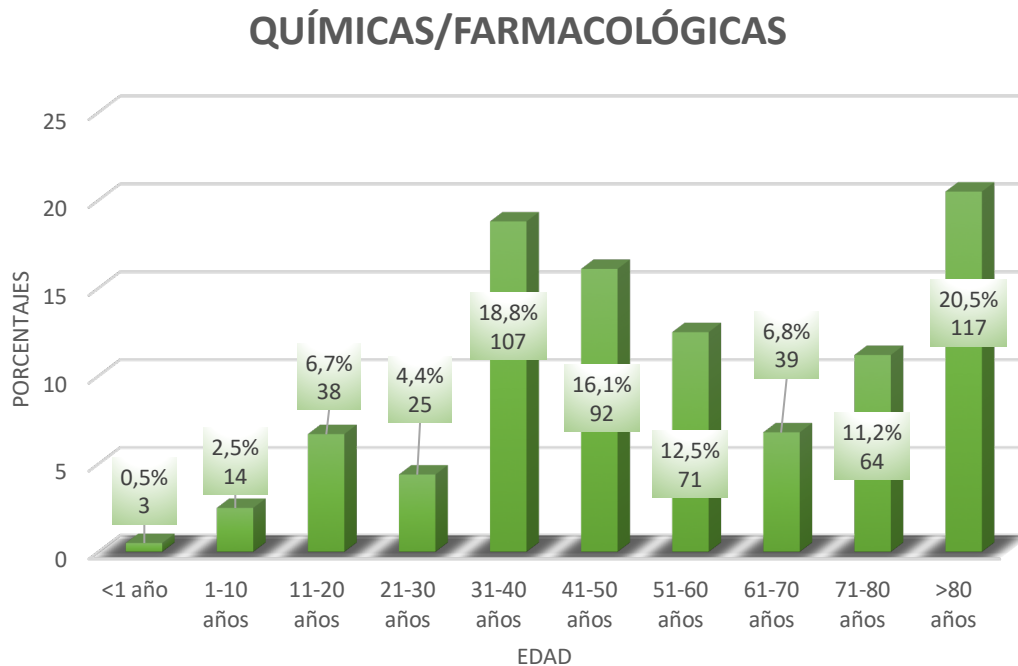


Figura 16. Distribución por rangos de edad en las intoxicaciones químicas/farmacológicas

Cabe destacar que en las intoxicaciones químicas/farmacológicas (n=570), la edad media tiene un valor de 53,94 años (24,05 DS), probablemente debido a que los pacientes tienen pautados tratamientos para sus patologías crónicas (**Figura 16**).

2.2. SEXO

La distribución por sexos en el conjunto de intoxicaciones es aproximadamente 1,5:1 hombres:mujeres (sexo masculino-60% frente al femenino-40%).



Figura 17. Representación del sexo en las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

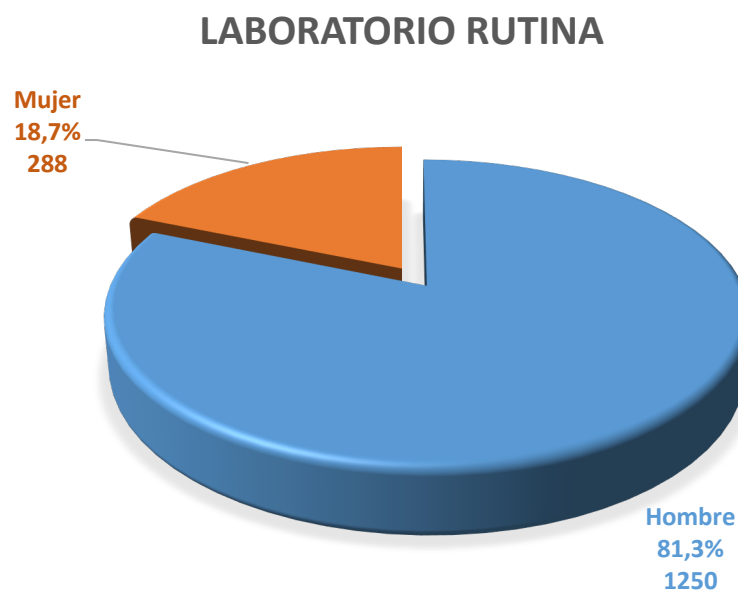


Figura 18. Representación del sexo en las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

Esta tendencia se mantiene casi constante en el análisis de las diferentes intoxicaciones (**Figuras 17 y 19**), excepto en el caso de las intoxicaciones por sustancias de abuso detectadas en el Laboratorio de Rutina donde el 82% son hombres y el 18% mujeres (**Figura 18**).

QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS

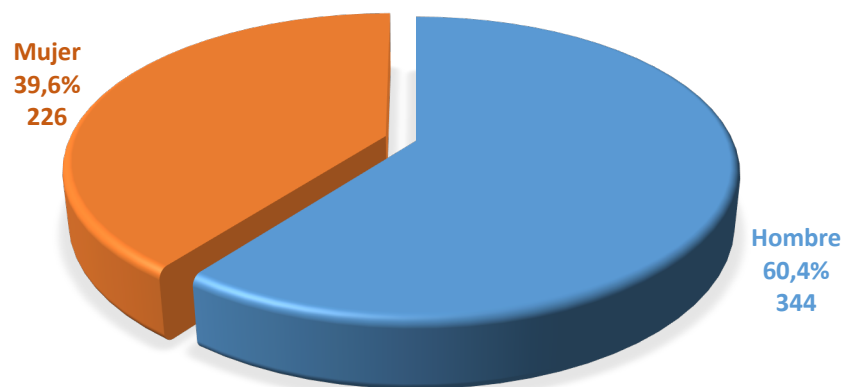


Figura 19. Representación del sexo en las intoxicaciones químicas/farmacológicas

2.2.1. Sexo y edad

El rango de edad más frecuente entre los hombres, se sitúa entre los 41-50 años (n=306) en el caso de las intoxicaciones atendidas en Urgencias (**Figura 20**) y en el Laboratorio de Rutina (n=610) (**Figura 21**), pero discretamente diferentes de las intoxicaciones químicas/farmacológicas donde el rango de edad predominante es ligeramente inferior y corresponde con edades entre 31-40 años (n=81) (**Figura 22**).

SERVICIO URGENCIAS

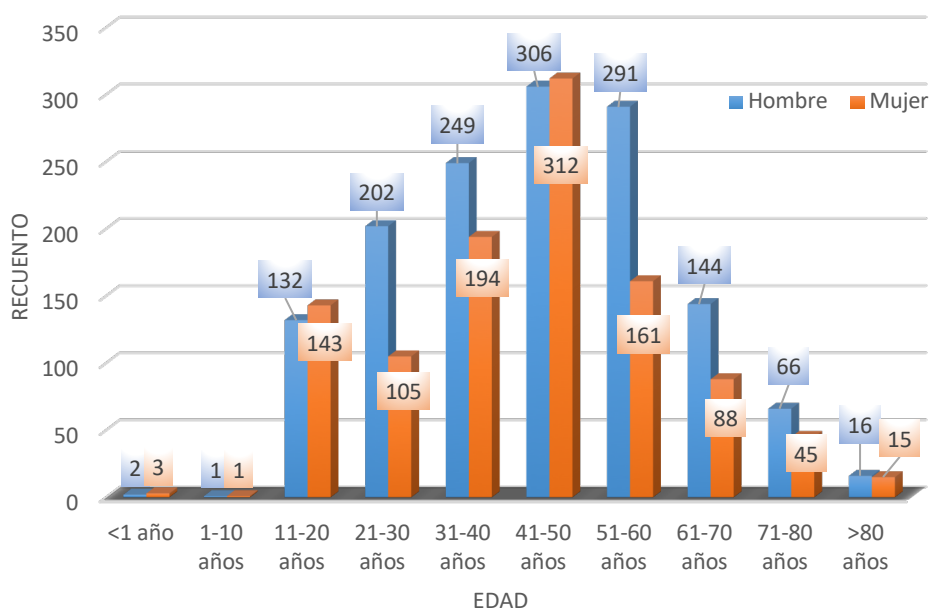


Figura 20. Rangos de edad en función del sexo en los casos de IA atendidas en Urgencias

LABORATORIO RUTINA

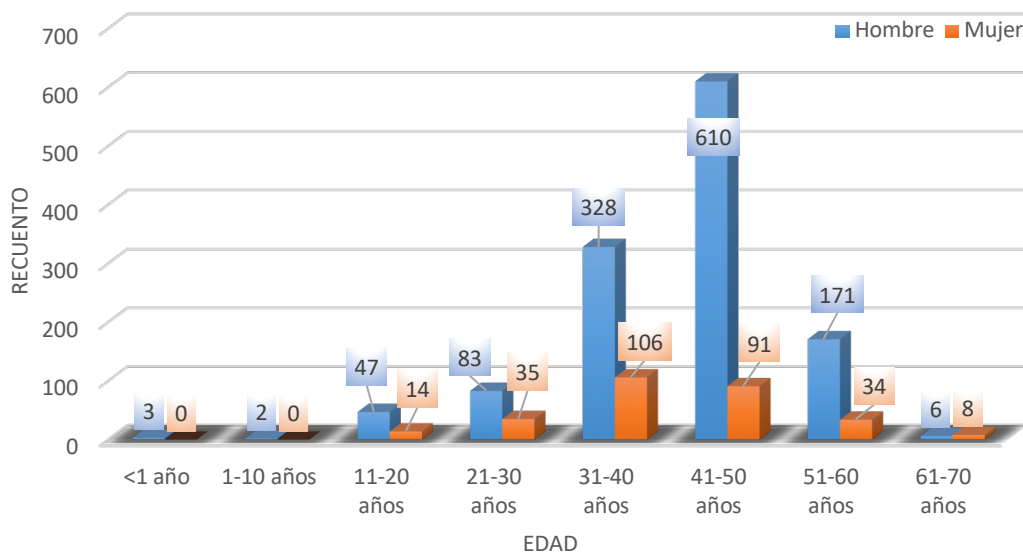


Figura 21. Rangos de edad en función del sexo en las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS

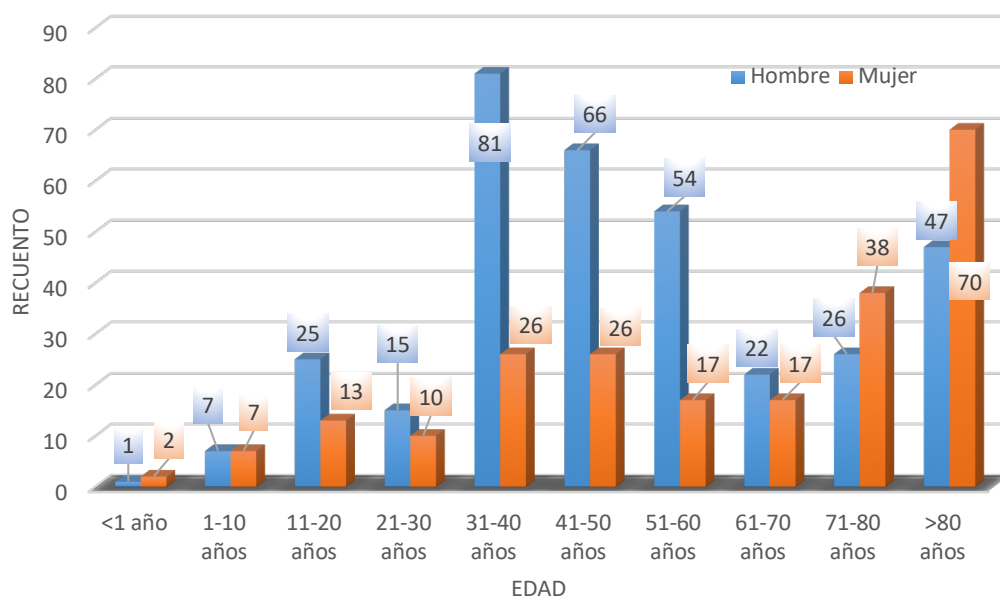


Figura 22. Rangos de edad en función del sexo en las IA químicas/farmacológicas

En el caso de las mujeres, el rango más frecuente en las intoxicaciones agudas atendidas en el Servicio de Urgencias al igual que ocurre en los varones, corresponde con la cuarta década de la vida, entre los 41-50 años ($n=312$) (Figura 20). En cambio este rango disminuye a la tercera década ($n=106$) en las analizadas en el Laboratorio de Rutina (Figura 21) y aumenta sustancialmente en las IA químicas/farmacológicas donde el valor máximo se sitúa en edades superiores a 80 años ($n=70$) (Figura 22).

2.3. DÍAS DE LA SEMANA

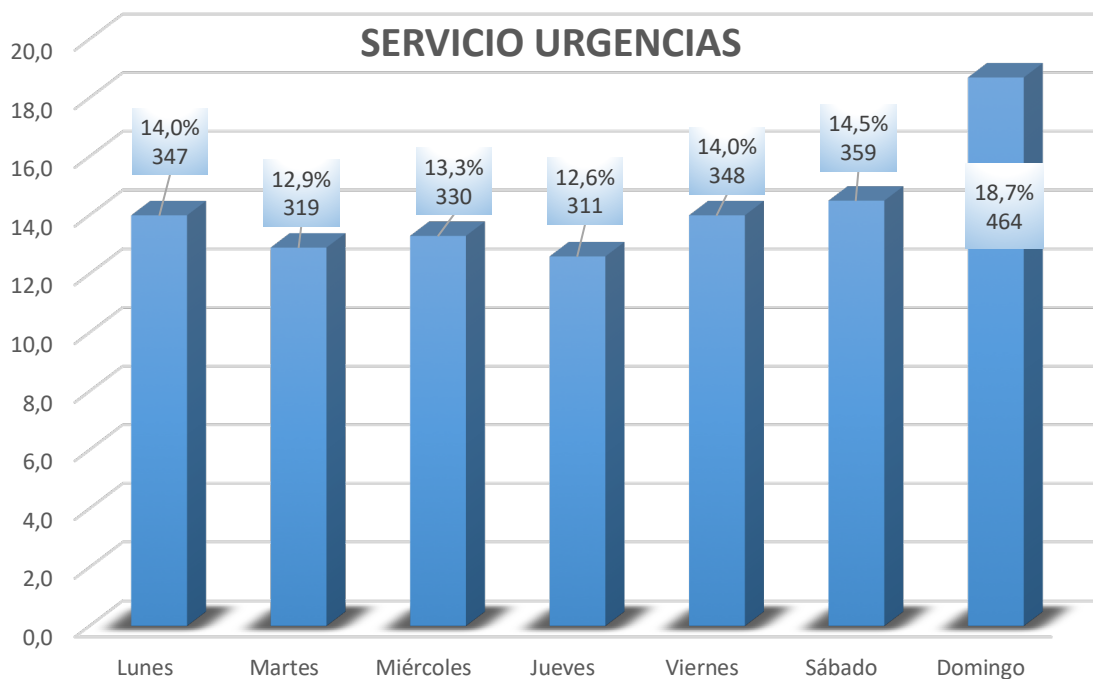


Figura 23. Días de la semana de las IA atendidas en Urgencias

Las intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias (n=2478), tienen una frecuencia del 47,2% (n=1070) durante el fin de semana, período comprendido entre el viernes y el domingo (**Figura 23**).

LABORATORIO RUTINA

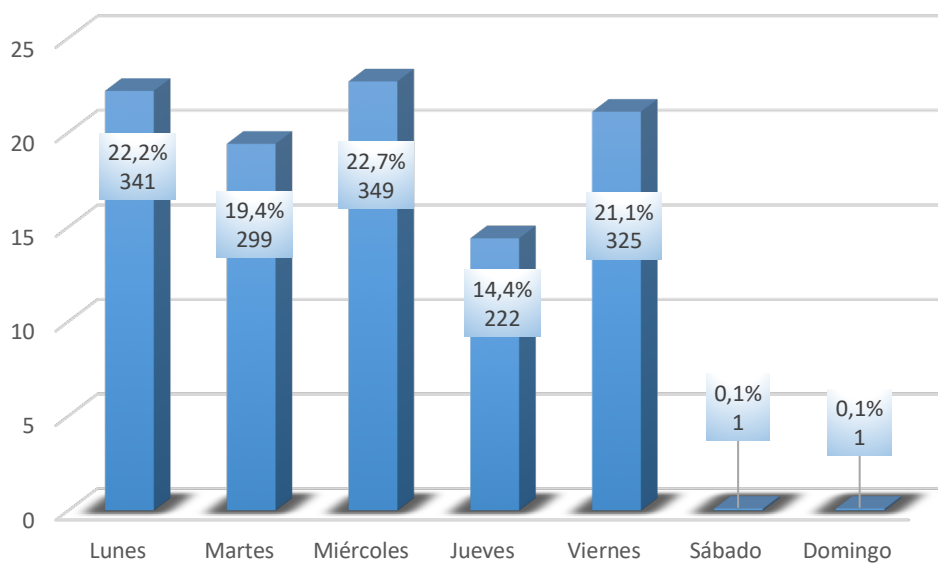


Figura 24. Días de la semana de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS

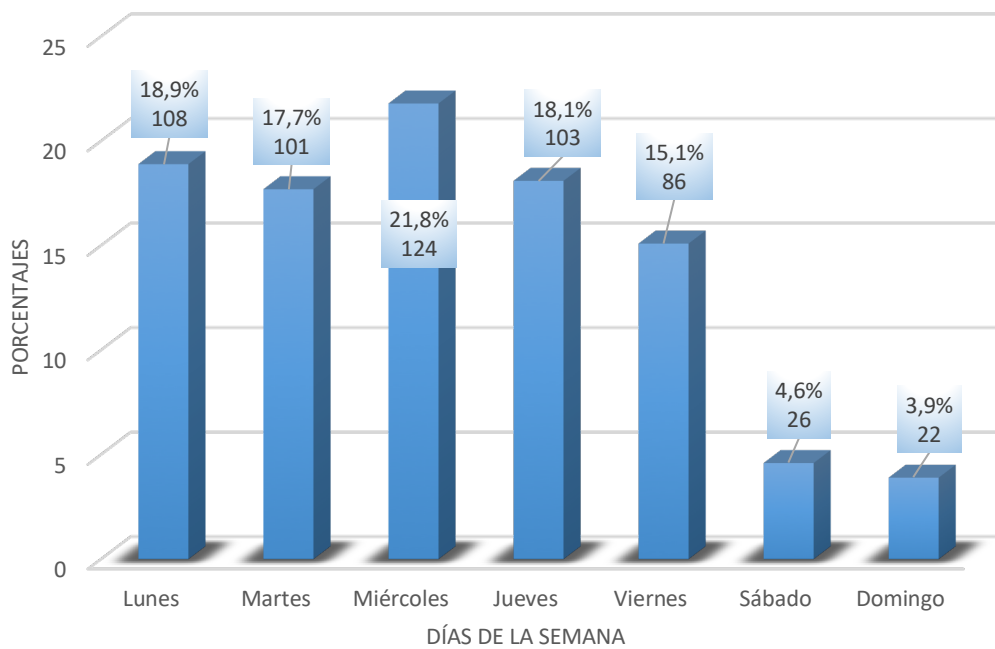


Figura 25. Días de la semana de las IA químicas/farmacológicas

La tendencia cambia en los otros dos tipos de intoxicaciones, en las producidas por sustancias de abuso y determinadas en el Laboratorio de Rutina (n=1538), el 99,8% de los pacientes (n=1536) acuden en los días laborables, para su control toxicológico (**Figura 24**) y las intoxicaciones químicas/farmacológicas (n=570) tienen una frecuencia del 91,5% (n=522) de lunes a viernes (**Figura 25**).

2.4. MESES DEL AÑO

El 37,4% (n=929) de las intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias (n=2478) ocurre en verano (junio-septiembre) posiblemente por el ser el período vacacional (**Figura 26**).

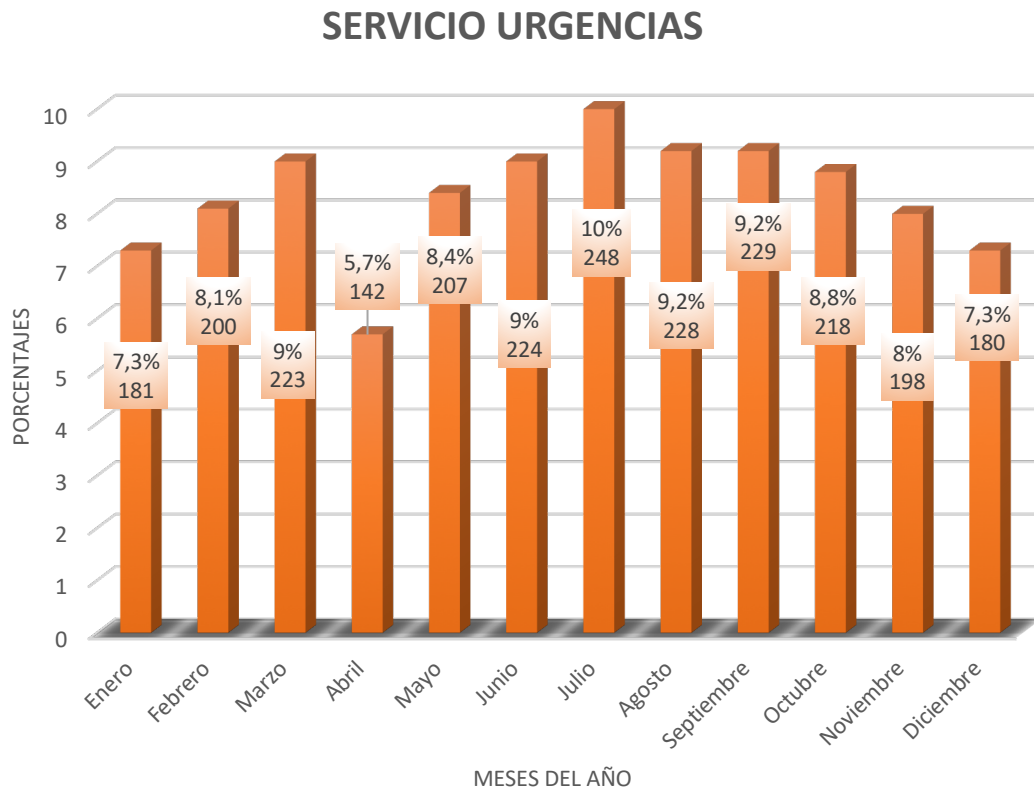


Figura 26. Meses del año de las IA atendidas en Urgencias

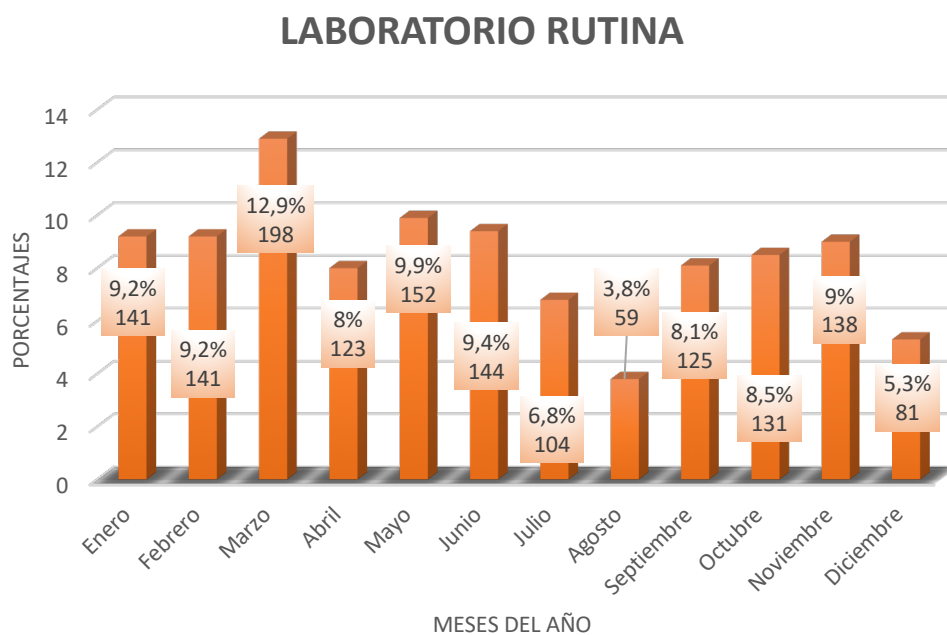


Figura 27. Meses del año de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

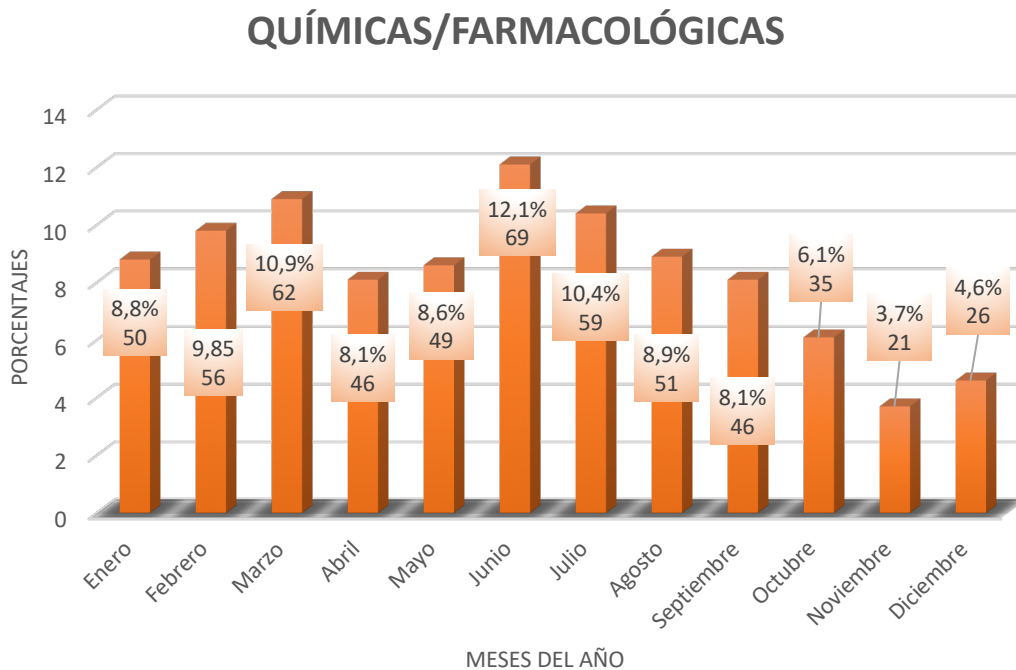


Figura 28. Meses del año de las IA químicas/farmacológicas

La tendencia de las intoxicaciones por sustancias de abuso en el Laboratorio de Rutina (n=1538) tiene tres meses claramente definidos marzo (12,9%; n=198), mayo (9,9%; n=152) y junio (9,4%; n=144), correspondientes a los controles periódicos cada 3-6 meses (**Figura 27**). No ocurre lo mismo en las intoxicaciones químicas/farmacológicas (n=570), ya que el mes con mayor frecuencia es junio (12,1%; n=69), manteniéndose más o menos constante el resto del año (**Figura 28**).

2.5. INTENCIONALIDAD DEL CUADRO

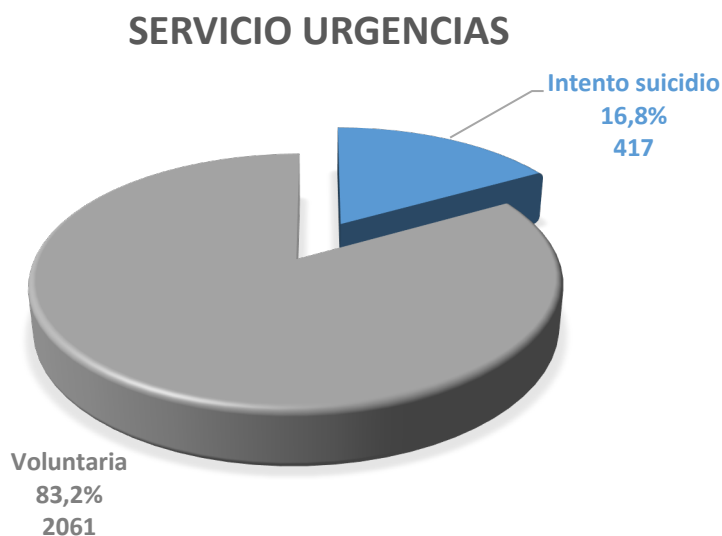


Figura 29. Intencionalidad de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

La intencionalidad más frecuente por parte del sujeto con respecto a las sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias (n=2478) es la IA voluntaria (n=2061) que corresponde al 83,2% de los casos. Cabe destacar que el 16,8% de los casos están referenciados como intentos de suicidio, ya sea mediante la IA con fármacos u otros medios como ahorcamiento o heridas incisas con armas blancas (n=417) (**Figura 29**).

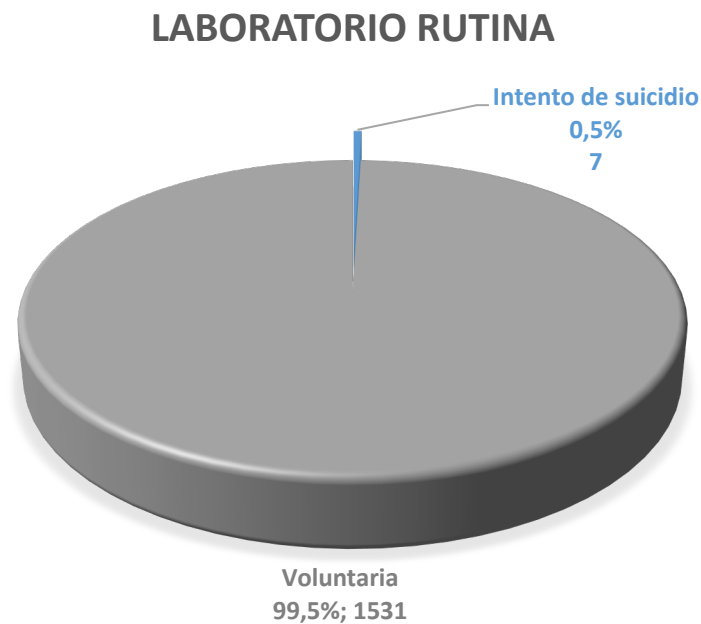


Figura 30. Intencionalidad de las intoxicaciones agudas analizadas en el Laboratorio de Rutina

La tendencia se mantiene en las intoxicaciones por sustancias de abuso en el Laboratorio de Rutina (n=1538) donde el 99,5% son las IA voluntarias (n=1531) y únicamente el 0,5% corresponde a casos de intentos de suicidio (n=7) (**Figura 30**).

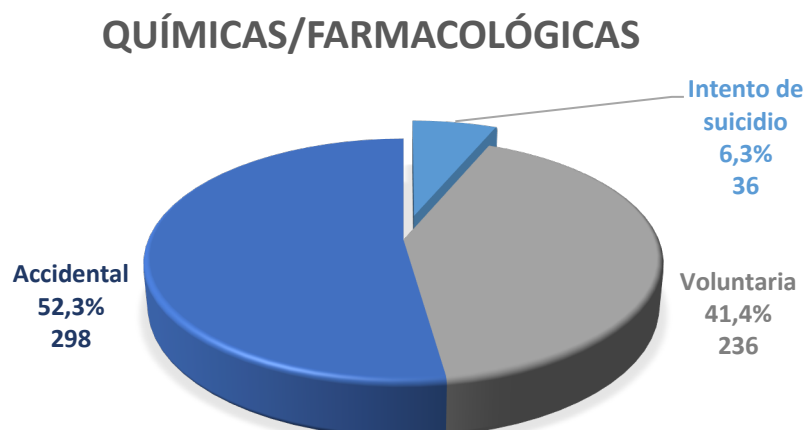


Figura 31. Intencionalidad de las intoxicaciones agudas químicas/farmacológicas

En el caso de las intoxicaciones agudas químicas/farmacológicas (n=570), la intencionalidad más frecuente es la accidental (n=298) que corresponde al 52,3% de los casos y ocurre por la sobredosificación de los fármacos empleados en los tratamientos de patologías crónicas como la digoxina o el valproato y en los metales pesados por desgaste involuntario de la prótesis articular. El 41,4% (n=236) son IA voluntarias debidas fundamentalmente a las benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos. Únicamente el 6,3% (n=36) son intentos de suicidio (**Figura 31**).

2.5.1. Intencionalidad y edad

El rango de edad más frecuente en las intoxicaciones voluntarias con fines recreativos (**Figuras 32 y 33**) ocurre entre la cuarta y quinta década tanto en las intoxicaciones atendidas en Urgencias (n=483; 19,5%), como en las analizadas en el Laboratorio de Rutina (n=700; 45,7%), mientras que en los intentos autolíticos detectados en el Laboratorio de Rutina ocurren entre los 31-40 años (n=4; 0,3%). Las intoxicaciones accidentales tienen dos picos de frecuencia, en edad infantil (n=12; 2,1%) y en mayores de 80 años (n=116; 20,4%), como se observa en los valores de las intoxicaciones químicas/farmacológicas (**Figura 34**).

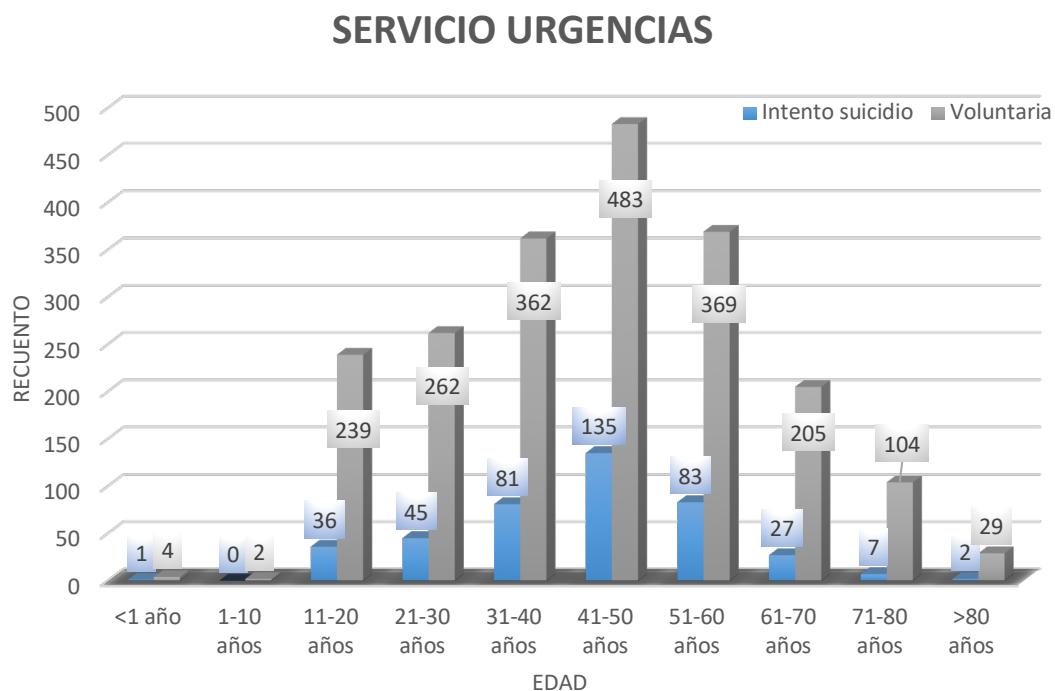


Figura 32. Edad e intencionalidad de las IA atendidas en Urgencias

LABORATORIO RUTINA

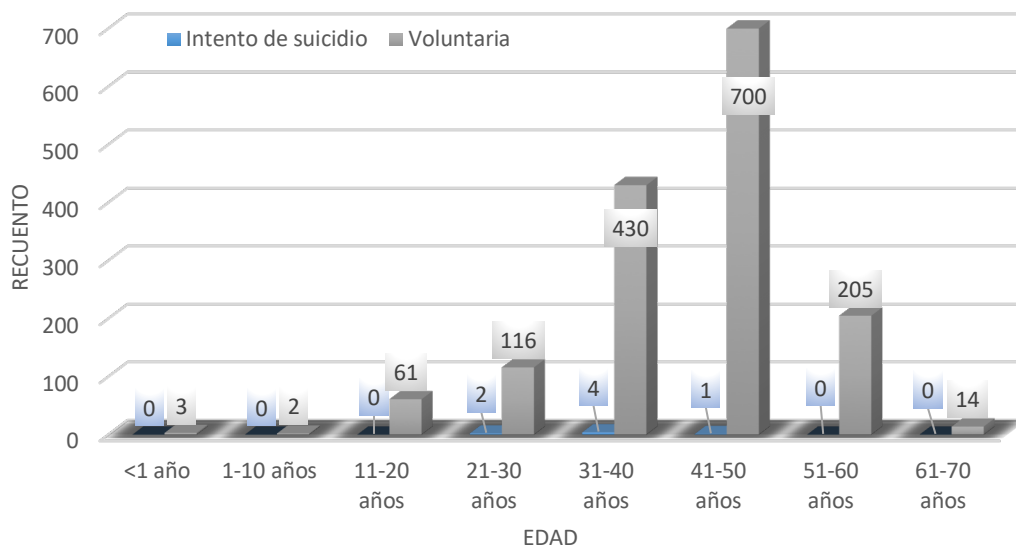


Figura 33. Edad e intencionalidad de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS

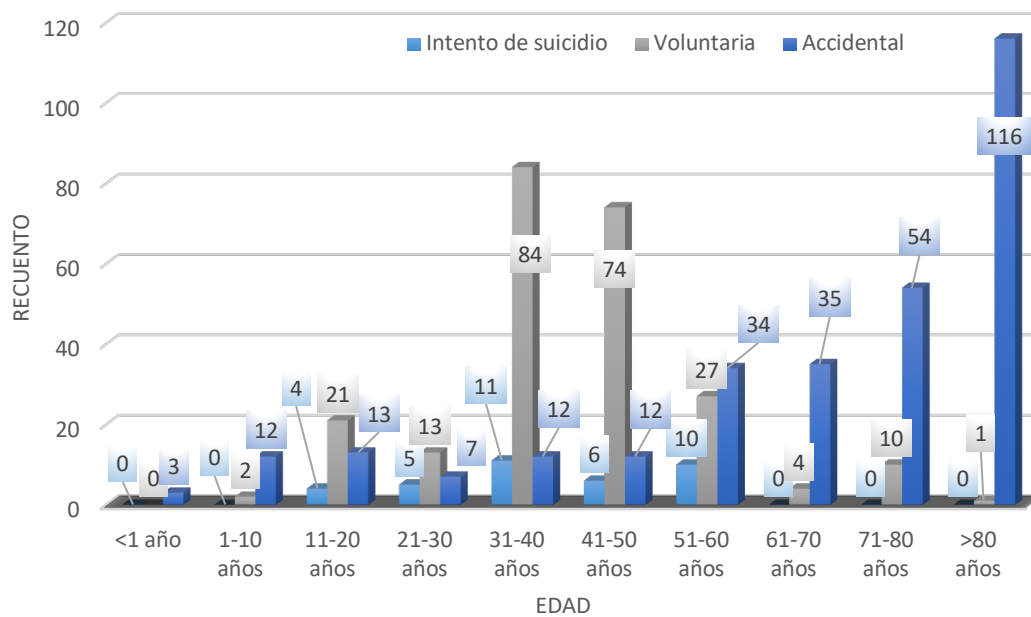


Figura 34. Edad e intencionalidad de las IA químicas/farmacológicas

2.5.2. Intencionalidad y sexo

Las intoxicaciones voluntarias con fines recreativos son más frecuentes en los varones (n=1246; 50,3%) atendidos de manera urgente, mientras que los intentos de suicidio, lo son en el sexo femenino (n=252; 10,2%) (Figura 35).

SERVICIO URGENCIAS

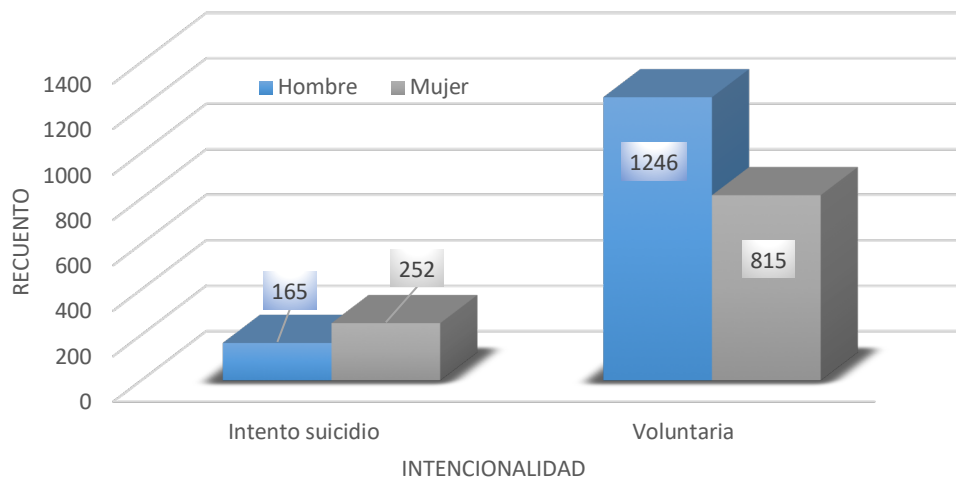


Figura 35. Sexo e intencionalidad de las IA atendidas en Urgencias

En lo que respecta al Laboratorio de Rutina, los intentos de suicidio son semejantes en ambos sexos y las intoxicaciones con fines recreativos mucho más frecuentes en los varones (n=1246; 81%) (Figura 36).

LABORATORIO RUTINA

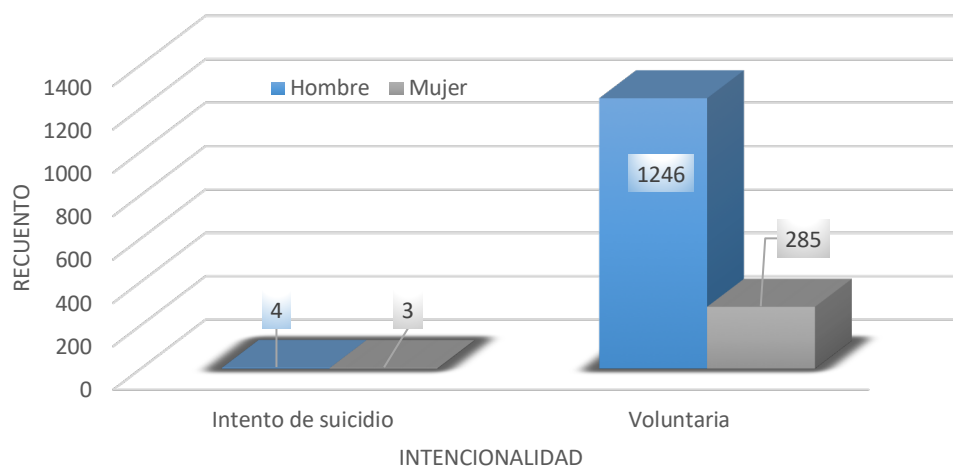


Figura 36. Sexo e intencionalidad de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

Los valores difieren en las intoxicaciones químicas/farmacológicas, donde las intoxicaciones accidentales ocupan el segundo lugar, siendo más frecuentes en mujeres (n=152; 26,7%) por los tratamientos pluripatológicos, mientras que las voluntarias, lo son en los varones (n=184; 32,3%) (Figura 37).

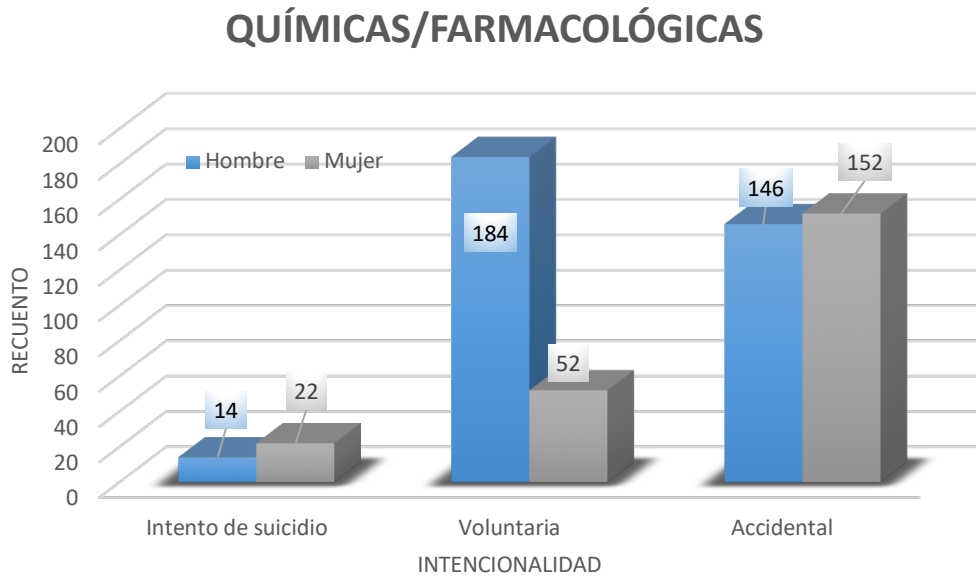


Figura 37. Sexo e intencionalidad de las IA químicas/farmacológicas

3. VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS URGENCIAS

3.1. MOTIVO DE CONSULTA Y CLÍNICA ASOCIADA

Tabla 14. Motivos de consulta de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

MOTIVO DE CONSULTA		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Intoxicación etílica	527	21,3%
Intoxicación medicamentosa	146	5,9%
Intoxicación drogas de abuso	14	0,6%
Poliintoxicación	200	8,1%
Inhalación de humos	4	0,2%
Delitos seguridad vial, accidentes y atropellos	48	1,9%
Agresiones y violencia de género	65	2,6%
Policontusiones/politraumatismos	6	0,2%
Problemas mentales	941	38%
Otras causas clínicas	461	18,6%
Centros de Salud Mental	28	1,1%
Hospitales Comarcales y Centros de Salud	24	1%
Centro Penitenciario Villabona	14	0,6%
TOTAL	2478	100%

Los motivos de consulta (n=2478) más frecuentes en Urgencias fueron: problemas mentales (n=941; 38%), intoxicación etílica (n=527; 21,3%) y otras causas clínicas (n=461; 18,6%) (Tabla 14).

Tabla 15. Trastornos mentales intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

PROBLEMAS MENTALES		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Trastornos depresivos	77	8,2%
Trastornos destructivos y de la conducta	56	6%
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	222	23,6%
Trastornos de ansiedad	280	29,7%
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	64	6,8%
Trastorno bipolar	86	9,1%
Trastorno de la personalidad	156	16,6%
TOTAL	941	100%

Dentro de los motivos de consulta por problemas mentales (n=941), se pueden distinguir que los más frecuentes son los trastornos de ansiedad (n=280; 29,7%) y los trastornos adictivos y de consumo de sustancias (n=222; 23,6%) (Tabla 15).

Tabla 16. Otros motivos de consulta en las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

OTRAS CAUSAS CLÍNICAS		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Patología neurológica	153	33,2%
Patología respiratoria	29	6,3%
Patología cardiovascular	115	25%
Patología digestiva	110	23,9%
Patología gineco-obstétrica	5	1%
Patología ORL	24	5,2%
Patología cutánea	2	0,4%
Patología traumatológicas	23	5%
TOTAL	461	100%

Las otras causas clínicas asociadas a los motivos de consulta (n=461), más predominantes fueron patología neurológica (n= 153; 33,2%), patología cardiovascular (n=115; 25%) y patología digestiva (n=110; 23,9%) (Tabla 16).

3.2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

Tabla 17. Antecedentes psiquiátricos de las IA atendidas en Urgencias

ANTECEDENTES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Trastornos del neurodesarrollo	5	0,4%
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	178	13,6%
Trastornos bipolares y relacionados	59	4,5%
Trastornos depresivos	213	16,2%
Trastornos de ansiedad	228	17,4%
Trastornos obsesivo-compulsivos	12	0,9%
Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés	34	2,6%
Trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria	21	1,6%
Trastornos de síntomas somáticos	2	0,2%
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	297	22,7%
Trastorno de la personalidad	124	9,5%
Múltiples patologías	136	10,4%
TOTAL	1309	100%

Los antecedentes de patología psiquiátrica (n=1309), establecidos según la clasificación DSM-V del año 2013, abarcan todos los comportamientos y signos clínicos visibles. Los más predominantes son: trastornos adictivos y de consumo de sustancias (n=297; 22,7%), trastornos de ansiedad (n=228; 17,4%) y trastornos depresivos (n=213; 16,2%) (Tabla 17).

3.2.1. Antecedentes psiquiátricos y edad

Tabla 18. Patología psiquiátrica y edades de las IA atendidas en Urgencias

ANTECEDENTES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA								
CATEGORÍA	EDAD							
	11-20 AÑOS	21-30 AÑOS	31-40 AÑOS	41-50 AÑOS	51-60 AÑOS	61-70 AÑOS	71-80 AÑOS	>80 AÑOS
Trastornos del neurodesarrollo	5; 100%	--	--	--	--	--	--	--
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	13; 7,3%	19; 10,7%	51; 28,7%	47; 26,4%	39; 21,9%	3; 1,7%	5; 2,8%	1; 0,6%
Trastornos bipolares y relacionados	--	3; 5,1%	7; 11,9%	19; 32,2%	18; 30,5%	4; 6,8%	7; 11,9%	1; 1,7%
Trastornos depresivos	12; 5,6%	8; 3,8%	38; 17,8%	77; 36,2%	39; 18,3%	26; 12,2%	9; 4,2%	4; 1,9%
Trastornos de ansiedad	21, 9,2%	33; 14,5%	43; 18,9%	55; 24,1%	43; 18,9%	22; 9,6%	8; 3,5%	3; 1,3%
Trastornos obsesivo-compulsivos	--	1; 8,3%	2; 16,7%	5; 41,7%	1; 8,3%	2; 16,7%	1; 8,3%	--
Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés	3; 8,8%	13; 38,2%	8; 23,5%	6; 17,6%	2; 5,9%	2; 5,9%	--	--
Trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria	10; 47,6%	1; 4,8%	6; 28,6%	4; 19%	--	--	--	--
Trastornos de síntomas somáticos	--	--	--	2; 100%	--	--	--	--
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	16; 5,4%	41; 13,9%	48; 16,3%	98; 33,2%	61; 20,7%	25; 8,5%	6; 2%	--
Trastorno de la personalidad	12; 9,7%	10; 8,1%	20; 16,1%	53; 42,7%	25; 20,2%	4; 3,2%	--	--
Múltiples patologías	36; 26,5%	11; 8,1%	29; 21,3%	38; 27,9%	16; 11,8%	6; 4,4%	--	--

El 55,1% de los pacientes con patología de trastornos del espectro de la esquizofrenia (n=98), tienen edades comprendidas entre 31-50 años, en cambio entre el

36,2% (n=77) y el 24,1% (n=55) de los sujetos con trastornos depresivos, bipolares y de ansiedad se sitúan entre los 31-40 años.

Los antecedentes de trastornos relacionados con traumas y factores de estrés o de la alimentación, se encuentran en edades más tempranas, ya que el 47% (n=16) y el 52,4% (n=11) respectivamente, tienen edades entre los 11-30 años.

En relación a los trastornos derivados del consumo de sustancias, la edad pico se presenta entre los 41-50 años con un 33,2% (n=98), aunque el resto de rangos de edad son más o menos similares (**Tabla 18**).

3.2.2. Antecedentes psiquiátricos y sexo

Con relación a los trastornos psiquiátricos, cabe destacar que son más frecuentes en el sexo femenino los relacionados con la alimentación (n=20; 95,2%) y vinculación emocional, como depresión (n=154; 72,3%) o ansiedad (n=147; 64,5%), en cambio en el sexo masculino, predominan el espectro de la esquizofrenia (n=124; 69,7%) y los trastornos adictivos y de consumo de sustancias (n=229; 77,1%). El resto de patologías tienen porcentajes similares en ambos sexos (**Tabla 19**).

Tabla 19. Patología psiquiátrica y sexo de las IA atendidas en Urgencias

ANTECEDENTES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA		
CATEGORÍA	SEXO	
	HOMBRE	MUJER
Trastornos del neurodesarrollo	3; 60%	2; 40%
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	124; 69,7%	54; 30,3%
Trastornos bipolares y relacionados	26; 44,1%	33; 55,9%
Trastornos depresivos	59; 27,7%	154; 72,3%
Trastornos de ansiedad	81; 35,5%	147; 64,5%
Trastornos obsesivo-compulsivos	5; 41,7%	7; 58,3%
Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés	19; 55,9%	15; 44,1%
Trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria	1; 4,8%	20; 95,2%
Trastornos de síntomas somáticos	--	2; 100%
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	229; 77,1%	68; 22,9%
Trastorno de la personalidad	44; 37,9%	77; 62,1%
Múltiples patologías	91; 66,9%	45; 33,1%

3.3. TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO PREVIO INTOXICACIÓN AGUDA

Tabla 20. Tratamiento psiquiátrico previo en las IA atendidas en Urgencias

TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Benzodiazepinas	223	13,6%
Antidepresivos tricíclicos	45	2,8%
Antipsicóticos típicos y atípicos	41	2,5%
Anticonvulsivantes	34	2,1%
Ansiolíticos	12	0,7%
Deshabitación alcohólica	7	0,4%
Antagonistas opiáceos	16	1%
Benzodiazepinas + Antidepresivos tricíclicos	614	37,5%
Benzodiazepinas + Antagonistas opiáceos	8	0,5%
Benzodiazepinas + Otros fármacos	283	17,3%
Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos	5	0,3%
Antidepresivos tricíclicos + Otros fármacos	56	3,4%
Antagonistas opiáceos + Otros fármacos	37	2,3%
Benzodiazepinas + Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos	10	0,6%
Múltiples fármacos	247	15%
TOTAL	1638	100%

Es importante comprobar cuántos de los pacientes cuya analítica está alterada, tienen un tratamiento psiquiátrico previo (n=1638), que pueda influir o dar falsos positivos en la determinación y no estar el paciente realmente intoxicado.

Las combinaciones más frecuentes detectadas son: benzodiazepinas con antidepresivos tricíclicos (n=614; 37,5%), benzodiazepinas con otros fármacos (n=283; 17,3%) y múltiples fármacos (n=247; 15%) (**Tabla 20**).

3.4. LESIONES VINCULADAS AL EPISODIO

Tabla 21. Clínica y lesiones vinculadas al episodio de las IA atendidas en Urgencias

LESIONES CONCOMITANTES		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TCE con/sin heridas y cefalea postraumática	208	34,3%
Traumatismo facial con/sin fracturas macizo y heridas	79	13%
Traumatismos, contusiones y fracturas columna vertebral	18	3%
Traumatismo abdominal	3	0,5%
Traumatismos, contusiones y fracturas MMSS con/sin heridas inciso-contusas	66	10,9%
Traumatismos, contusiones y fracturas MMII con/sin heridas inciso-contusas	16	2,6%
Patología neurológica	166	27,4%
Policontusiones/politraumatismos	27	4,5%
Traumatismos e intoxicaciones accidentales	3	0,5%
Múltiples lesiones concomitantes	20	3,3%
TOTAL	606	100%

Algunos de estos pacientes (n=606) al acudir al Servicio de Urgencias presentan una lesión concomitante, muchas veces han ocurrido de manera fortuítamente y otras son intencionadas, destacan el traumatismo craneoencefálico con/sin heridas y cefalea postraumática (n=208; 34,3%) y la patología neurológica (n=166; 27,4%) (Tabla 21).

3.5. SUSTANCIAS DE ABUSO

Tabla 22. Sustancias de abuso detectadas en las IA atendidas en Urgencias

SUSTANCIA DE ABUSO		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Etanol	856	34,5%
Anfetaminas (screening)	1	0,0%
Antidepresivos tricíclicos (screening)	13	0,5%
Barbitúricos (screening)	3	0,1%
Benzodiacepinas (screening)	836	33,7%
Cannabis (screening)	96	3,9%
Cocaína (screening)	16	0,6%
Metadona (screening)	5	0,2%

Opiáceos (screening)	10	0,4%
Metanfetaminas (screening)	1	0,0%
Fármaco + droga ilegal	167	6,7%
Fármaco + multidroga	61	2,5%
Multifármacos	56	2,3%
Multifármacos + droga ilegal	11	0,4%
Multifármacos + multidrogas	4	0,2%
Multidrogas	18	0,7%
Alcohol + fármaco	173	7%
Alcohol + multifármacos	3	0,1%
Alcohol + droga ilegal	69	2,8%
Alcohol + multidrogas	15	0,6%
Alcohol + fármaco + droga ilegal	47	1,9%
Alcohol + fármaco + multidrogas	17	0,7%
TOTAL	2478	100%

Las determinaciones analíticas (n=2478) más frecuentes realizadas en el laboratorio de respuesta rápida son: etanol en plasma (n=856; 34,5%), screening de benzodiazepinas en orina positivo (n=836; 33,7%) y la combinación de alcohol con screening fármaco (n=173; 7%) (Tabla 22).

3.5.1. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica

Tabla 23. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica de las IA atendidas en Urgencias

SUSTANCIA DE ABUSO										
CATEGORÍA	PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA									
	T. ADICT.	T. PERS.	ESQUIZ.	T. BIPOL.	T. DEPR.	T. ANSIED.	TRAUMAS	T. ALIM.	M. PATOL.	NO DX.
Etanol	120; 14%	6; 0,7%	9; 1,1%	--	21; 2,5%	21; 2,5%	7; 0,8%	--	19; 2,2%	646; 75,5%
Benzodiazepinas (screening)	28; 3,3%	81; 9,7%	115; 13,8%	42; 5%	136; 16,3%	140; 16,7%	12; 1,4%	12; 1,4%	51; 6,1%	208; 24,9%
Cannabis (screening)	19; 19,8%	3; 3,1%	8; 8,3%	2; 2,1%	3; 3,1%	6; 6,3%	2; 2,1%	2; 2,1%	4; 4,2%	46; 47,9%

Cocaína (screening)	1; 6,3%	--	--	1; 6,3%	1; 6,3%	--	--	--	2; 12,5%	11; 68,8%
Fármaco + droga ilegal	32; 19,2%	9; 5,4%	18; 10,8%	4; 2,4%	12; 7,2%	18; 10,8%	4; 2,4%	1; 0,6%	20; 12%	49; 29,3%
Fármaco + multidroga	23; 37,7%	3; 4,9%	9; 14,8%	1; 1,6%	3; 4,9%	1; 1,6%	1; 1,6%	--	2; 3,3%	18; 29,5%
Multifármacos	1; 1,8%	4; 7,1%	2; 3,6%	3; 5,4%	12; 21,4%	5; 8,9%	1; 1,8%	--	1; 1,8%	26; 46,4%
Multidrogas	6; 33,3%	--	2; 11,1%	1; 5,6%	--	--	--	--	1; 5,6%	8; 44,4%
Alcohol + fármaco	33; 19,1%	9; 5,2%	6; 3,5%	1; 0,6%	20; 11,6%	27; 15,6%	2; 1,2%	2; 1,2%	16; 9,2%	56; 32,4%
Alcohol + droga ilegal	10; 14,5%	--	1; 1,4%	--	2; 2,9%	1; 1,4%	2; 2,9%	--	3; 4,3%	50; 72,5%
Alcohol + fármaco + droga ilegal	7; 14,9%	3; 6,4%	1; 2,1%	--	1; 2,1%	3; 6,4%	2; 4,3%	--	10; 21,3%	20; 42,6%
Alcohol + fármaco + multidroga	7; 41,2%	1; 5,9%	--	1; 5,9%	--	--	--	--	3; 17,6%	5; 29,4%

T. ADICT. - Trastornos adictivos y de consumo de sustancias; **T. PERS.** - Trastorno de la personalidad; **ESQUIZ.** - Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; **T. BIPOL.** - Trastornos bipolares y relacionados; **T. DEPR.** - Trastornos depresivos; **T. ANSIED.** - Trastornos de ansiedad; **TRAUMAS** - Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés; **T. ALIM.** - Trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria; **M. PATOL.** - Múltiples patologías; **NO DX.** - No consta diagnóstico

Cabe destacar que un 14% de los pacientes con IA por etanol (n=120), en sus antecedentes de patología psiquiátrica figuran trastornos adictivos y consumo de sustancias, porcentaje que disminuye al 3,3% en los pacientes con IA por benzodiazepinas (n=28).

El 16,3% y 16,7% de los pacientes con screening positivo en benzodiazepinas (n=136 y n=140), tienen antecedentes patológicos de trastornos depresivos y de ansiedad respectivamente.

Con respecto a las drogas de abuso, el 19,8% de las IA por cannabis (n=19) y el 37,7% por fármaco y multidroga (n=23), presentan trastornos adictivos y de consumo de sustancias, en cambio en el 10,8% de las IA por fármaco y droga (n=18), presentan signos de trastornos de ansiedad y espectro de la esquizofrenia respectivamente (**Tabla 23**).

3.6. RESULTADO TOXICOLÓGICO

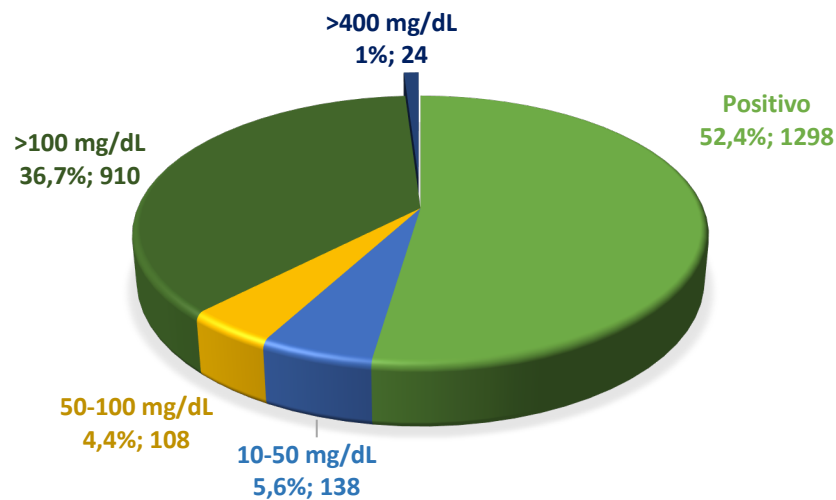


Figura 38. Resultado toxicológico de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

El resultado analítico más frecuente es el screening drogas de abuso en orina con valor positivo (n=1298; 52,4%). Se debe destacar que en las combinaciones de fármacos o drogas con etanol, el valor que se toma como referencia es la concentración de etanol dándose por supuesto que el screening es positivo. Dentro de estos valores cuantitativos de etanol (n=1180; 47,6%), el rango más frecuente son las concentraciones superiores a 100 mg/dL (n=910; 36,7%) que corresponde a los pacientes que presentan signos y síntomas de depresión del SNC (Figura 38).

3.6.1. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico

Tabla 24. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico de las IA atendidas en Urgencias

RESULTADO TOXICOLÓGICO						
CATEGORÍA	TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO					
	BZD	BZD+ADT	ADT	ANTAGONISTAS OPIÁCEOS	MÚLTIPLES FÁRMACOS	SIN TRATAMIENTO CONOCIDO
Etanol	91; 10,7%	81; 9,5%	38; 4,5%	--	24; 2,8%	580; 67,8%
Benzodiazepinas (screening)	223; 26,7%	357; 42,7%	27; 3,2%	--	138; 16,5%	59; 7,1%
Cannabis (screening)	21; 21,9%	11; 11,5%	3; 3,1%	--	3; 3,1%	48; 50%
Cocaína (screening)	4; 25,1%	1; 6,3%	1; 6,3%	--	1; 6,3%	6; 37,5%
Fármaco + droga ilegal	44; 26,4%	38; 22,8%	4; 2,4%	18; 10,8%	16; 9,6%	29; 17,4%
Fármaco + multidroga	24; 39,4%	4; 6,6%	3; 4,9%	12; 19,7%	1; 1,6%	10; 16,4%

Multifármacos	5; 8,9%	24; 42,9%	2; 3,6%	--	18; 32,1%	5; 8,9%
Multidrogas	4; 27,9%	1; 5,6%	1; 5,6%	2; 11,2%	--	9; 50%
Alcohol + fármaco	50; 28,9%	65; 37,6%	8; 4,6%	2; 1,2%	23; 13,3%	23; 13,3%
Alcohol + droga ilegal	9; 13%	8; 11,6%	5; 7,2%	--	--	44; 63,8%
Alcohol + fármaco + droga ilegal	10; 21,3%	12; 25,5%	1; 2,1%	4; 8,5%	10; 21,3%	8; 17%
Alcohol + fármaco + multidrogas	13; 76,5%	--	1; 5,9%	1; 5,9%	1; 5,9%	--

BZD – benzodiacepinas; ADT – antidepresivos tricíclicos

En las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso, es importante destacar que el 10,7% de las detecciones positivas de etanol (n=91), tenían como tratamiento previo pautado benzodiacepinas y el 42,7% de las IA por benzodiacepinas entre sus antecedentes figuraba la toma de BZD y ADT (n=357).

Con respecto a las drogas ilegales, el 50% de las IA por cannabis (n=48) no tenía ningún tratamiento previo y el 25,1% de las producidas por cocaína (n=4), refieren la toma de BZD solas o combinadas con otros fármacos.

Las combinaciones de múltiples sustancias, demuestran que el 22,8% de las IA producidas por un fármaco y una droga ilegal (n=38) entre sus antecedentes figuraba la toma de BZD y ADT, lo mismo que ocurre en el 37,6% de las producidas por alcohol y fármaco (n=65); en cambio es reseñable que el 8,5% de las IA combinando alcohol, fármaco y drogas (n=4), tienen pautado tratamiento con antagonistas opiáceos y el 76,5% de las producidas por alcohol, fármaco y multidrogas (n=13), refieren consumo de BZD solas o con otros fármacos. Cabe destacar que el 63,8% de las IA por alcohol y droga ilegal (n=44), no poseen ningún tratamiento previo (**Tabla 24**).

3.7. TRATAMIENTO INTOXICACIÓN AGUDA

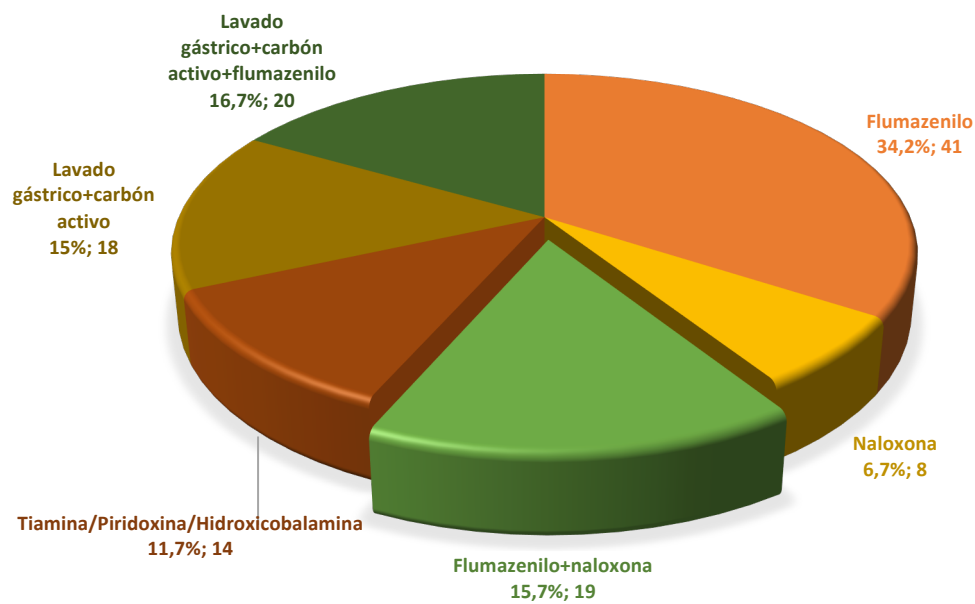


Figura 39. Tratamiento de las IA atendidas en Urgencias

Únicamente en el 4,8% de las intoxicaciones atendidas (n=120) se emplearon medidas terapéuticas. Dentro de los pacientes que tuvieron tratamiento, el 68,3% (n=82) requirió medidas farmacológicas.

Se utilizó flumazenilo en el 34,2% (n=41) al ser intoxicaciones agudas causadas únicamente por benzodiazepinas, naloxona en el 6,7% (n=8) intoxicaciones por opioides, combinación de flumazenilo y naloxona en el 15,7% (n=19) que son pacientes politoxicómanos y tiamina (vitamina B1) con piridoxina (vitamina B6) en el 11,7% (n=14) al ser intoxicaciones etílicas.

El 31,7% de los casos (n=38) fue preciso realizar de manera conjunta un lavado gástrico con administración de carbón activado con/sin perfusión de flumazenilo (**Figura 39**).

3.8. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES

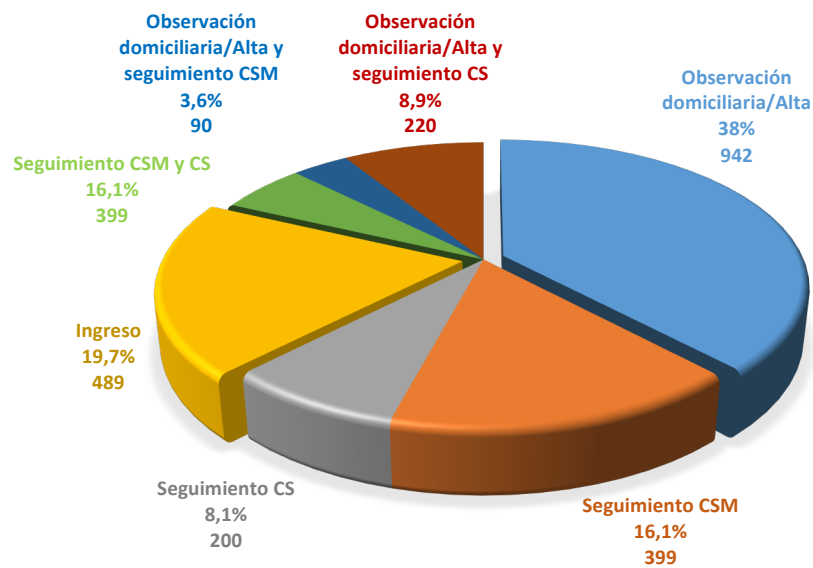


Figura 40. Derivación de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

Las derivaciones de los pacientes con intoxicaciones agudas por parte del Servicio de Urgencias (n=2478), más frecuentes son la observación domiciliaria/alta (n=942; 38%), el ingreso hospitalario (n=489; 19,7%) y el seguimiento por parte de su Centro de Salud Mental (n=399; 16,1%) (**Figura 40**).

3.9. REQUERIMIENTO JUDICIAL

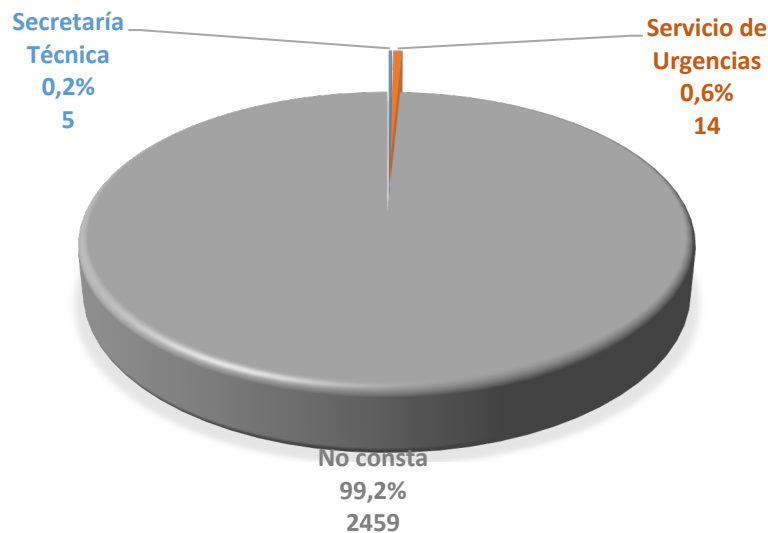


Figura 41a. Requerimiento judicial de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias

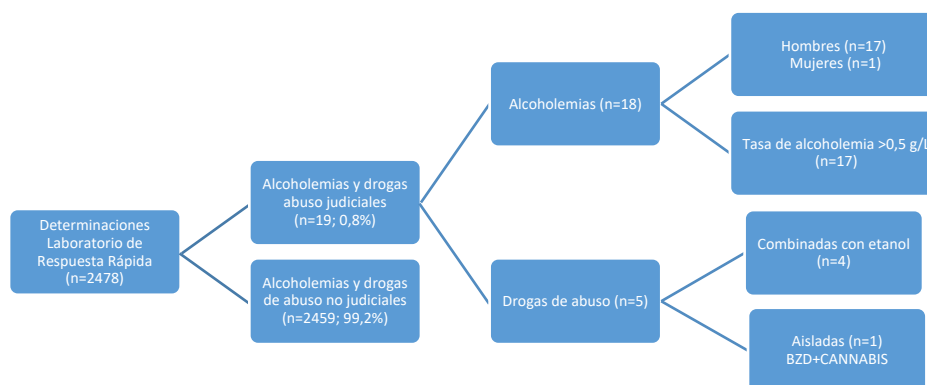


Figura 41b. Esquema explicativo de las alcoholemias y drogas de abuso

Cabe destacar que sólo un 0,8% (n=19) de los resultados analíticos positivos en las diferentes intoxicaciones por abuso de sustancias fueron muestras requeridas judicialmente (**Figura 41a**).

En el Laboratorio de Respuesta Rápida se analizaron 18 alcoholemias judiciales de las cuales, el 94,4% de los intoxicados eran varones (n=17), con edades comprendidas entre los 19-77 años.

Con respecto a las drogas de abuso en orina requeridas judicialmente, se detectaron 5 casos. Únicamente uno de ellos resultó positivo en la combinación aislada de benzodiazepinas y cannabis sin presencia de etanol. El resto de muestras (n=4), presentaban etanol junto con drogas de abuso, dando valores positivos en anfetaminas (n=1), cannabis (n=2) y poliintoxicación con anfetaminas, cannabis y cocaína (n=1) (**Figura 41b**).

3.10. TASA DE ALCOHOLEMIA

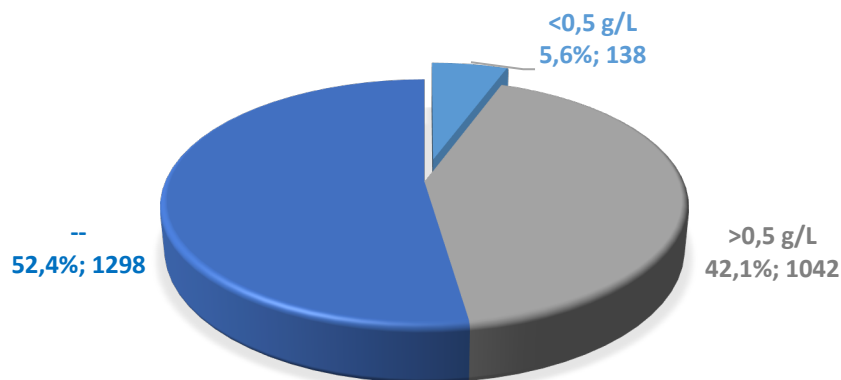


Figura 42. Tasa de alcoholemia en las intoxicaciones etílicas atendidas en Urgencias

Según la legislación actual, el límite de alcoholemia en sangre es 0,5 g/l, con respecto a las intoxicaciones etílicas (n=1180), es importante indicar que únicamente el 5,6% (n=138) estaría dentro de los límites permitidos por las normativas vigentes para poder circular por la vía pública (**Figura 42**).

3.10.1. Tasa de alcoholemia y edad

El rango de edad es muy variable pero predominan las décadas centrales de la vida. Los sujetos que sobrepasan el límite permitido por la Ley tienen edades comprendidas entre los 41-60 años (n=439; 42,2%) y entre los 41-50 años (n=32; 23,2%) se localizan los pacientes en los que tasa de alcoholemia es menor a 0,5g/L. Es llamativo los valores en edades adolescentes, (11-20 años) donde únicamente 15 casos no superan el límite permitido (**Figura 43**).

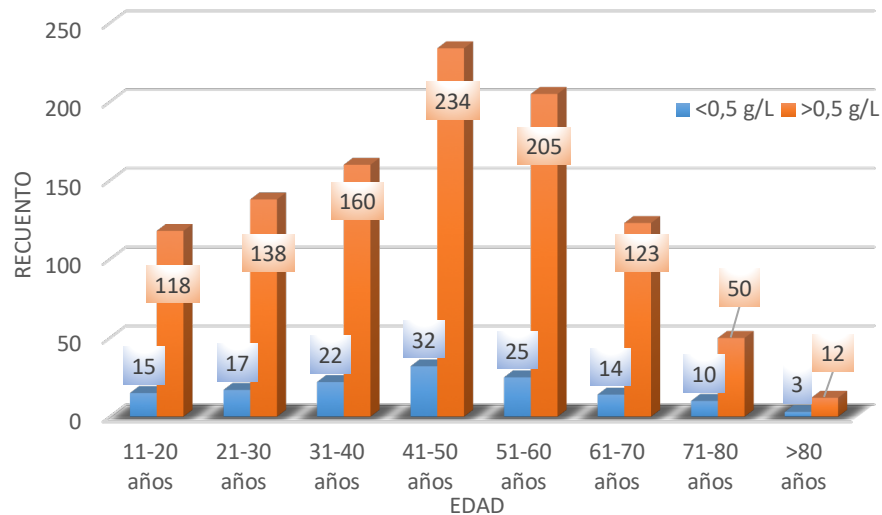


Figura 43. Tasa de alcoholemia en función de la edad de las intoxicaciones etílicas atendidas en Urgencias

3.10.2. Tasa de alcoholemia y sexo

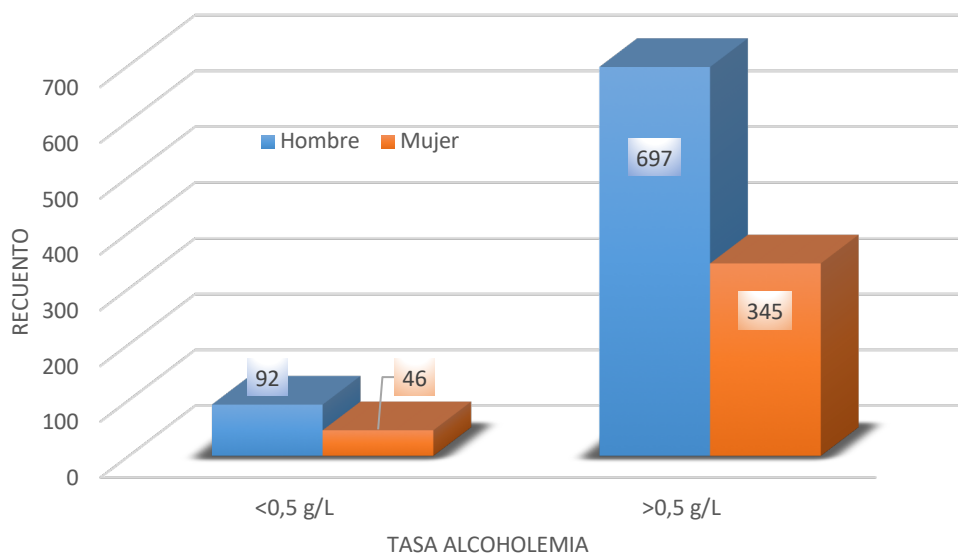


Figura 44. Tasa de alcoholemia y sexo de las intoxicaciones etílicas atendidas en Urgencias

Es importante destacar que el 66,9% (n=697) de los sujetos que superaban la tasa de alcoholemia permitida eran varones y únicamente el 33,1% (n=345) correspondían con mujeres (Figura 44).

4. VARIABLES ESPECÍFICAS SUSTANCIAS RUTINA

4.1. MOTIVO DE CONSULTA Y CLÍNICA ASOCIADA

Tabla 25. Motivos de consulta de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

MOTIVO DE CONSULTA		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Intoxicación drogas	1	0,1%
Poliintoxicación	2	0,1%
Problemas mentales	20	1,3%
Otras causas clínicas	8	0,5%
Unidad de Toxicomanía	839	54,6%
Centros de Salud Mental	359	23,3%
Hospitales Comarcales y Centros de Salud	278	18,1%
Centro penitenciario Villabona	31	2%
TOTAL	1538	100%

Los motivos de consulta (n=1538) más frecuentes fueron los relacionados con los controles periódicos por parte de la Unidad de Toxicomanía (n=839; 54,6%), responsable del tratamiento y seguimiento de la mayor parte de las toxico-dependencias, los Centros de Salud Mental del Principado de Asturias (n=359; 23,3%) y los derivados de los diversos Hospitales Comarcales y Centros de Salud, para su determinación cuantitativa (n=278; 18,1%) (Tabla 25).

Tabla 26. Trastornos mentales de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

PROBLEMAS MENTALES		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Trastornos destructivos y de la conducta	1	5%
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	10	50%
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	2	10%
Trastorno bipolar	5	25%
Trastorno de la personalidad	2	10%
TOTAL	20	100%

Cabe destacar que únicamente un 1,3% (n=20) son motivos de consulta por problemas mentales y un 0,5% (n=8) son tipificados como otras causas clínicas (Tablas 26 y 27).

Tabla 27. Otros motivos de consulta de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

OTRAS CAUSAS CLÍNICAS		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Patología neurológica	2	25%
Patología digestiva	5	62,5%
Patología gineco-obstétrica	1	12,5%
TOTAL	8	100%

4.2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

Tabla 28. Antecedentes psiquiátricos de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

ANTECEDENTES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Trastornos del neurodesarrollo	13	0,9%
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	56	3,7%
Trastornos bipolares y relacionados	11	0,7%
Trastornos depresivos	11	0,7%
Trastornos de ansiedad	22	1,4%
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	1352	88,6%
Trastorno de la personalidad	41	2,7%
Múltiples patologías	20	1,3%
TOTAL	1526	100%

Los antecedentes de patología psiquiátrica (n=1526), están clasificados según el DSM-V del año 2013, teniendo el amplio abanico de trastornos mentales existentes. Los más predominantes son: trastornos adictivos y de consumo de sustancias (n=1352; 88,6%), espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (n=56; 3,7%) y trastornos de la personalidad (n=41; 2,7%) (Tabla 28).

4.2.1. Antecedentes psiquiátricos y edad

Tabla 29. Patología psiquiátrica y edades de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

ANTECEDENTES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA								
CATEGORÍA	EDAD							
	<1 AÑO	1-10 AÑOS	11-20 AÑOS	21-30 AÑOS	31-40 AÑOS	41-50 AÑOS	51-60 AÑOS	61-70 AÑOS
Trastornos del neurodesarrollo	--		3; 23,1%	--	--	10; 76,9%	--	--
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	--	--	1; 1,85	2; 3,6%	29; 51,8%	21; 37,5%	3; 5,4%	--
Trastornos bipolares y relacionados	--	--	--	--	9; 81,8%	2; 18,2%	--	--
Trastornos depresivos	--	--	1; 9,1%	--	--	7; 63,6%	3; 27,3%	--
Trastornos de ansiedad	--	--	1; 4,5%	--	1; 4,5%	9; 40,9%	11; 50%	--
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	1; 0,1%	1; 0,1%	40; 3%	113; 8,4%	386; 28,6%	619; 45,8%	179; 13,2%	13; 1%
Trastorno de la personalidad	--	--	6; 14,6%	1; 2,4%	2; 4,9%	28; 68,3%	4; 9,8%	--
Múltiples patologías	--	--	8; 40%	1; 5%	2; 10%	5; 25%	4; 20%	--

El 51,8% de los pacientes con patología del espectro de la esquizofrenia (n=29) tienen edades comprendidas entre 31-40 años, así mismo el 81,8% de los sujetos con trastornos bipolares se localizan en el mismo rango de edad.

Cabe destacar que el 63,6% de los antecedentes de trastornos depresivos (n=7), el 40,9% de los de ansiedad (n=9) y el 68,3% de los de la personalidad (n=28) ocurren en la cuarta década de la vida.

Los trastornos adictivos y de consumo de sustancias se distribuyen entre la tercera y la a quinta década de la vida (31-60 años), con porcentajes que varían del 13,2% (n=179) al 45,8% (n=619), semejante a lo que ocurre con los pacientes que presentan múltiples patologías (**Tabla 29**).

4.2.2. Antecedentes psiquiátricos y sexo

Con relación a los trastornos psiquiátricos cabe indicar que son más frecuentes en el sexo femenino, los de componente principalmente afectivo-emocional como la depresión (n=6; 54,5%), en cambio en el sexo masculino, predominan con valores próximos al 100%, los trastornos bipolares (n=11) y de ansiedad (n=22) y en un 81,5% los trastornos adictivos y de consumo de sustancias (n=1102), valores diferentes con los observados en las IA atendidas por el Servicio de Urgencias (**Tabla 30**).

Tabla 30. Patología psiquiátrica y sexo de las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

ANTECEDENTES PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA		
CATEGORÍA	SEXO	
	HOMBRE	MUJER
Trastornos del neurodesarrollo	13; 100%	--
Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	45; 80,4%	11; 19,6%
Trastornos bipolares y relacionados	11; 100%	--
Trastornos depresivos	5; 45,5%	6; 54,5%
Trastornos de ansiedad	22; 100%	--
Trastornos adictivos y de consumo de sustancias	1102; 81,5%	250; 18,5%
Trastorno de la personalidad	31; 75,6%	10; 24,4%
Múltiples patologías	13; 65%	7; 35%

4.3. TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO PREVIO INTOXICACIÓN AGUDA

Tabla 31. Tratamiento psiquiátrico previo a las IA analizadas en el Lab. de Rutina

TRATAMIENTO PSIQUIÁTRICO		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Benzodiazepinas	10	1,7%
Antipsicóticos típicos y atípicos	5	0,8%
Antagonistas opiáceos	138	23,4%
Benzodiazepinas + Antidepresivos tricíclicos	48	8,1%
Benzodiazepinas + Antagonistas opiáceos	27	4,6%
Benzodiazepinas + Otros fármacos	66	11,2%
Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos	17	3%

Antidepresivos tricíclicos + Otros fármacos	22	3,7%
Antagonistas opiáceos + Otros fármacos	147	25%
Benzodiazepinas + Antidepresivos tricíclicos + Antagonistas opiáceos	82	13,9%
Múltiples fármacos	27	4,6%
TOTAL	589	100%

En los pacientes intoxicados cuya analítica está alterada, se debe revisar si en la historia clínica figura algún tratamiento psiquiátrico prescrito (n=589), que pueda alterar los resultados obtenidos dando valores falsamente positivos.

Las combinaciones más frecuentes fueron: antagonistas opiáceos con otros fármacos (n=147; 25%), antagonistas opiáceos (n=138; 23,4%) y benzodiazepinas con antidepresivos tricíclicos y antagonistas opiáceos (n=82; 13,9%) (**Tabla 31**).

4.4. LESIONES VINCULADAS AL EPISODIO

Únicamente el 1% de los pacientes (n=19) que acuden a revisiones de sus dependencias toxicológicas presentan alguna lesión concomitante que sea digna de reseñar (**Tabla 32**).

Tabla 32. Clínica y lesiones vinculadas a las IA analizadas en el Laboratorio de Rutina

LESIONES CONCOMITANTES		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Traumatismos, contusiones y fracturas MMSS con/sin heridas inciso-contusas	4	21%
Patología neurológica	14	73,7%
Policontusiones/politraumatismos	1	5,3%
TOTAL	19	100%

4.5. SUSTANCIAS DE ABUSO Y RESULTADO TOXICOLÓGICO

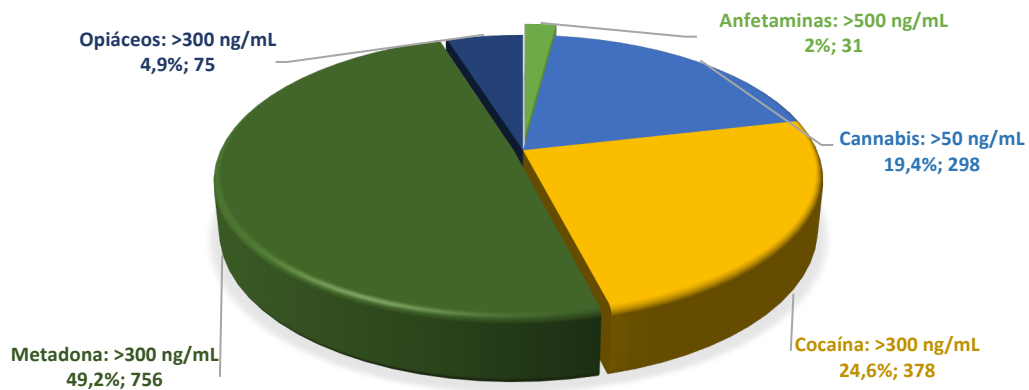


Figura 45. Sustancia de abuso y resultado toxicológico de las IA analizadas en el Lab. de Rutina

Los valores detectados en el Laboratorio de Rutina para la cuantificación de las drogas de abuso fueron concentraciones superiores a 300 ng/mL para metadona (n=756; 49,2%), seguidos de cocaína con resultados superiores a 300 ng/mL (n=378; 24,6%) y cannabis superiores a 50 ng/mL (n=298; 19,4%) (**Figura 45**).

4.5.1. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica

Dentro de las sustancias de abuso detectadas en el Laboratorio de Rutina como seguimiento de las tóxico-dependencias, cabe destacar que entre el 58,1% (n=18) y el 91,5% (n=692) de los pacientes cuyas analíticas son positivas, tienen trastornos adictivos y de consumo de sustancias.

Los trastornos psiquiátricos más detectados en los pacientes con intoxicaciones agudas por anfetaminas, cannabis y opiáceos, son en un 9,7% (n=3), 6,7% (n=20) y 3,2% (n=24), los trastornos de ansiedad y el espectro de la esquizofrenia.

En cambio, el 2,6% de los intoxicados por cocaína (n=10), presentaban signos de trastorno bipolar y el 6,7% (n=5) de los pacientes con análisis positivos en metadona, tenían antecedentes de trastornos de personalidad (**Tabla 33**).

Tabla 33. Sustancias de abuso y patología psiquiátrica de las IA analizadas en el Lab. de Rutina

SUSTANCIA DE ABUSO									
CATEGORÍA	PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA								
	T. NEUROD	T. ADICT.	T. PERS	ESQUIZ.	T. BIPOL	T. DEPR.	T. ANSIED	M. PATOL.	NO DX.
Anfetaminas >500 ng/mL	1; 3,2%	18; 58,1%	1; 3,2%	3; 9,7%	--	1; 3,2%	3; 9,7%	2; 6,5%	2; 6,5%
Cannabis >50 ng/mL	3; 0,7%	235; 78,9%	18; 6%	20; 6,7%	--	4; 1,3%	4; 1,3%	11; 3,7%	4; 1,3%
Cocaína > 300 ng/mL	7; 1,9%	343; 90,7%	9; 2,4%	7; 1,9%	10; 2,6%	1; 0,3%	--	--	1; 0,3%
Metadona >300 ng/mL	2; 2,7%	64; 85,3%	5; 6,7%	2; 2,7%	--	--	1; 1,3%	--	1; 1,3%
Opiáceos >300 ng/mL	1; 0,1%	692; 91,5%	8; 1,1%	24; 3,2%	1; 0,1%	5; 0,7%	14; 1,9%	7; 0,9%	4; 0,5%

T. NEUROD. - Trastornos del neurodesarrollo; T. ADICT. - Trastornos adictivos y de consumo de sustancias; T. PERS. - Trastorno de la personalidad; ESQUIZ. - Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; T. BIPOL. - Trastornos bipolares y relacionados; T. DEPR. - Trastornos depresivos; T. ANSIED. - Trastornos de ansiedad; M. PATOL. - Múltiples patologías; NO DX. - No consta diagnóstico

4.5.2. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico

Entre el 9,7% (n=3) y el 24,9% (n=94) de los pacientes con intoxicación aguda por sustancias de abuso tienen tratamientos previos con antagonistas opiáceos para la resolución de sus patologías de tóxico-dependencias.

El 16,1% de los intoxicados por anfetaminas (n=5) tienen como tratamiento previo las benzodiacepinas solas o combinadas con otros fármacos y el 12,9% (n=4), la combinación de benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos; en el caso de las intoxicaciones por cannabis, el 4,7% de estos sujetos (n=14) tenían como tratamiento previo los antidepresivos tricíclicos.

Cabe destacar que en el 10,6% de las intoxicaciones agudas por cocaína (n=40) y en el 14,7% de las producidas por opiáceos (n=11), está referenciada la toma de múltiples fármacos (Tabla 34).

Tabla 34. Resultado toxicológico y tratamiento psiquiátrico de las IA analizadas en el Lab. de Rutina

RESULTADO TOXICOLÓGICO						
CATEGORÍA	TRATAMIENTO PREVIO					
	BZD	BZD+ADT	ADT	ANTAGONISTAS OPIÁCEOS	MÚLTIPLES FÁRMACOS	SIN TTO CONOCIDO
Anfetaminas >500 ng/mL	5; 16,1%	4; 12,9%	1; 3,2%	3; 9,7%	4; 12,9%	14; 45,2%
Cannabis >50 ng/mL	21; 7 %	10; 3,4%	14; 4,7%	39; 13,1%	31; 10,5%	183; 61,4%
Cocaína > 300 ng/mL	35; 9,3%	9; 2,4%	4; 1,1%	94; 24,9%	40; 10,6%	196; 51,9%
Metadona >300 ng/mL	36; 4,8%	21; 2,8%	17; 2,3%	131; 17,3%	28; 3,7%	523; 69,2%
Opiáceos >300 ng/mL	6; 8%	4; 5,3%	3; 4%	18; 24%	11; 14,7%	33; 44%

BZD – benzodicepinas; ADT – antidepresivos tricíclicos; SIN TTO CONOCIDO – sin tratamiento conocido

4.6. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES

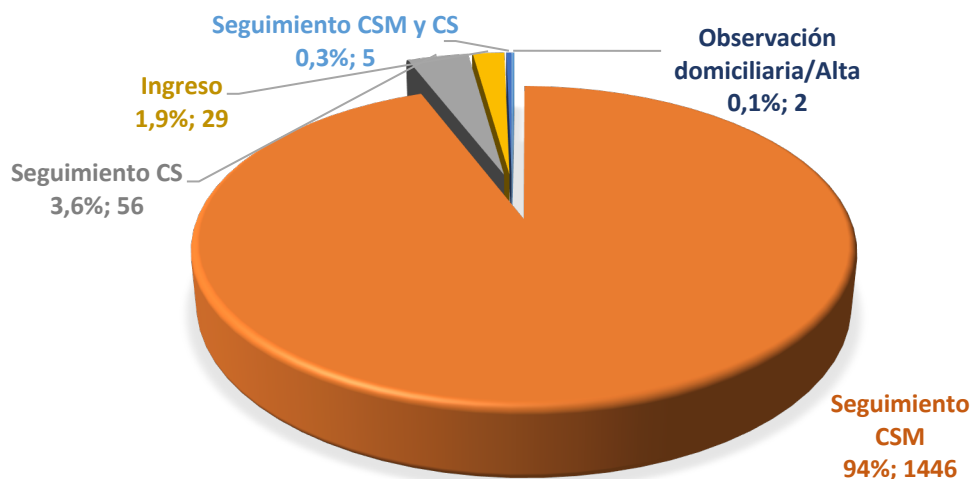


Figura 46. Derivación de las intoxicaciones agudas analizadas en el Laboratorio de Rutina

La gran mayoría de estos pacientes (n=1538), tienen una serie de seguimientos y revisiones bien sea por parte de su Centro de Salud Mental (n=1446; 94%) o por su Centro de Salud (n=56; 3,6%). Únicamente el 0,1% (n=2), recibe la observación domiciliar/alta definitiva (**Figura 46**).

5. VARIABLES ESPECÍFICAS QUÍMICAS/FARMACOLÓGICAS

5.1. MOTIVO DE CONSULTA Y CLÍNICA ASOCIADA

Tabla 35. Motivos de consulta de las intoxicaciones químicas/farmacológicas

MOTIVO DE CONSULTA		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Intoxicación medicamentosa	33	5,8%
Poliintoxicación	3	0,5%
Inhalación de humos	3	0,5%
Delitos seguridad vial, accidentes y atropellos	1	0,2%
Policontusiones/politraumatismos	3	0,5%
Otras causas clínicas	250	43,9%
Unidad de Toxicomanía	101	17,7%
Centros de Salud Mental	21	3,7%
Hospitales Comarcales y Centros de Salud	117	20,5%
Centro penitenciario Villabona	38	6,7%
TOTAL	570	100%

Los motivos de consulta (n=570), más frecuentes asociados a las intoxicaciones químicas/farmacológicas son: otras causas (n=250; 43,9%), pacientes derivados de los Hospitales Comarcales y Centros de Salud (n=117; 20,5%) y los seguimientos toxicológicos realizados por la Unidad de Toxicomanía (n=101; 17,7%) (Tabla 35).

Tabla 36. Otros motivos de consulta de las intoxicaciones químicas/farmacológicas

OTRAS CAUSAS CLÍNICAS		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Patología neurológica	48	19,2%
Patología respiratoria	58	23,2%
Patología cardiovascular	20	8%
Patología digestiva	44	17,6%
Patología gineco-obstétrica	1	0,4%
Patología ORL	3	1,2%
Patología traumatológicas	19	7,6%

Patología psiquiátrica	54	21,6%
Patología nefro-urológica	3	1,2%
TOTAL	250	100%

Los otros motivos de consulta de las intoxicaciones químicas/farmacológicas, son los signos y síntomas asociados a distintas patologías (n=250), los más frecuentemente asociados fueron: patología respiratoria (n=58; 23,2%), patología psiquiátrica (n=54; 21,6%) y patología neurológica (n=48; 19,2%) (**Tabla 36**).

5.2. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGÍAS

Tabla 37. Antecedentes patológicos de las intoxicaciones químicas/farmacológicas

ANTECEDENTES PATOLOGÍA PREVIA		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Patología cardíaca	98	21,1%
Patología respiratoria	20	4,3%
Patología digestiva	6	1,3%
Patología psiquiátrica	294	63,2%
Patología traumatológica	34	7,3%
Patología oncológica	5	1,1%
Patología neurológica	5	1,1%
Parada cardio-respiratoria (PCR)	3	0,7%
TOTAL	465	100%

Los antecedentes personales de patología previa (n=465), más frecuentes en estos pacientes pluripatológicos fueron: patología psiquiátrica (n=294; 63,2%), patología cardíaca (n=98; 21,1%) y patología traumatológica (n=34; 7,3%) (**Tabla 37**).

5.3. LESIONES VINCULADAS AL EPISODIO

Tabla 38. Clínica y lesiones vinculadas a las intoxicaciones químicas/farmacológicas

LESIONES CONCOMITANTES		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Problemas cardiovasculares	8	7%
Problemas respiratorios	15	13%
Problemas digestivos	3	2,6%
Patología neurológica	77	67%
Traumatismos e intoxicaciones accidentales	10	8,7%
Múltiples lesiones concomitantes	2	1,7%
TOTAL	115	100%

Un pequeño porcentaje de estos pacientes (n=115), presentan lesiones concomitantes asociadas al episodio clínico, ya sea porque han ocurrido de manera fortuítamente o intencionada, entre ellas destacan la patología neurológica (n=77; 67%) y los problemas respiratorios (n=15; 13%) (Tabla 38).

5.4. SUSTANCIAS DE ABUSO

Tabla 39. Sustancias de abuso detectadas en las intoxicaciones químicas/farmacológicas

SUSTANCIA DE ABUSO		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Antidepresivos tricíclicos	13	2,3%
Barbitúricos	1	0,2%
Benzodiacepinas	248	43,5%
Paracetamol	3	0,5%
Digoxina	170	29,8%
Carboxihemoglobina	5	0,9%
Cobalto	9	1,6%
Cromo	16	2,8%
Titanio	6	1,1%

Fenitoína	20	3,5%
Fenobarbital	7	1,2%
Valproato	63	11,1%
Litio	9	1,5%
TOTAL	570	100%

Las determinaciones analíticas químicas/farmacológicas (n=570), más frecuentes realizadas en el Laboratorio de Respuesta Rápida o de Rutina son la cuantificación de benzodiacepinas en orina (n=248, 43,5%), de digoxina en plasma/suero (n=170; 29,8%) y de valproato en plasma/suero (n=63; 11,1%) (**Tabla 39**).

5.4.1. Sustancias de abuso y patología previa

Tabla 40. Sustancias de abuso y patología previa de las IA químicas/farmacológicas

SUSTANCIA DE ABUSO									
CATEGORÍA	PATOLOGÍA PREVIA								
	CV	RESPIR.	PSIQUIÁTR.	DIGEST.	TRAUMAT.	ONCOLÓG.	PCR	NEUROLÓG.	NO DX.
Antidepresivos tricíclicos	--	--	13; 100%	--	--	--	--	--	--
Babíturicos	--	--	1; 100%	--	--	--	--	--	--
Benzodiacepinas	--	--	233; 94%	--	--	--	--	--	15; 6 %
Paracetamol	--	--	3; 100%	--	--	--	--	--	--
Digoxina	98; 57,6%	20; 11,8%	2; 1,2%	5; 2,9%	1; 0,6%	5; 2,9%	1; 0,6%	2; 1,2%	36; 21,2%
Cobalto	--	--	--	--	9; 100%	--	--	--	--
Cromo	--	--	--	--	16; 100%	--	--	--	--
Titanio	--	--	--	--	6; 100%	--	--	--	--
Fenitoína	--	--	4; 20%	--	--	--	--	1; 5%	15; 75%
Fenobarbital	--	--	--	--	--	--	2; 28,6%	--	5; 71,4%
Valproato	--	--	29; 46%	1; 1,6%	2; 3,2%	--	2; 3,2%	--	29; 46%
Litio	--	--	9; 100%	--	--	--	--	--	--

CV. – Patología cardíaca; RESPIR. – Patología respiratoria; PSIQUIÁTR. – Patología psiquiátrica; DIGEST. – Patología digestiva; TRAUMAT. – Patología traumatológica; ONCOLÓG. – Patología oncológica; PCR. – Parada cardio-respiratoria; NEUROLÓG. – Patología neurológica; NO DX. – No consta diagnóstico

Cabe destacar que el 57,6% (n=98) y el 11,8% (n=20) de las intoxicaciones por digoxina, tienen como antecedentes previos patologías cardíaca y respiratoria respectivamente.

El 100% (n=31) de los intoxicados por metales pesados (cobalto, cromo y titanio) poseen antecedentes de patología traumatológica; lo mismo ocurre con las intoxicaciones por litio y antidepresivos tricíclicos donde en el total de los pacientes existen síntomas de patología psiquiátrica.

En las intoxicaciones por antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y valproato) entre el 20% (n=4) y 46% (n=29) de los sujetos presentan patología psiquiátrica; porcentajes inferiores en torno al 3%, poseen signos de patología traumatológica (n=2) (**Tabla 40**).

5.5. RESULTADO TOXICOLÓGICO

Tabla 41. Resultado toxicológico detectado en las IA químicas/farmacológicas

RESULTADO TOXICOLÓGICO		
CATEGORÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ADT: >300 ng/mL	13	2,3%
Barbitúricos: >200 ng/mL	1	0,2%
BZD: >300 ng/mL	248	43,5%
Paracetamol: >120 µg/mL	3	0,5%
Digoxina: 2-3 ng/mL	111	19,4%
Digoxina: 3-4 ng/mL	36	6,3%
Digoxina: 4-5 ng/mL	13	2,3%
Digoxina: >5 ng/mL	10	1,8%
Carboxihemoglobina: 15-20%	3	0,5%
Carboxihemoglobina: >20%	2	0,4%
Cobalto: >5 µg/L	9	1,6%
Cromo: >1 µg/L	16	2,8%
Titanio: >10 µg/L	6	1,1%
Fenitoína: >20 µg/mL	20	3,5%
Fenobarbital: >40 µg/mL	7	1,2%
Valproato: >100 µg/mL	63	11,1%

Litio: 1,5-1,7 mmol/L	3	0,5%
Litio: 1,71-1,9 mmol/L	3	0,5%
Litio: >1,9 mmol/L	3	0,5%
TOTAL	570	100%

Las concentraciones cuantificadas de fármacos (n=570), más frecuentes fueron las benzodiazepinas con valores superiores 300 ng/mL (n=248; 43,5%), digoxina con concentraciones de 2-3 ng/mL (n=111, 19,4%) y valproato, resultados superiores a 100 µg/mL (n=63; 11,1%).

Las concentraciones que menos se detectaron fueron las correspondientes a la carboxihemoglobina, porque la incidencia de intoxicaciones por monóxido de carbono es relativamente baja (**Tabla 41**).

5.6. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES

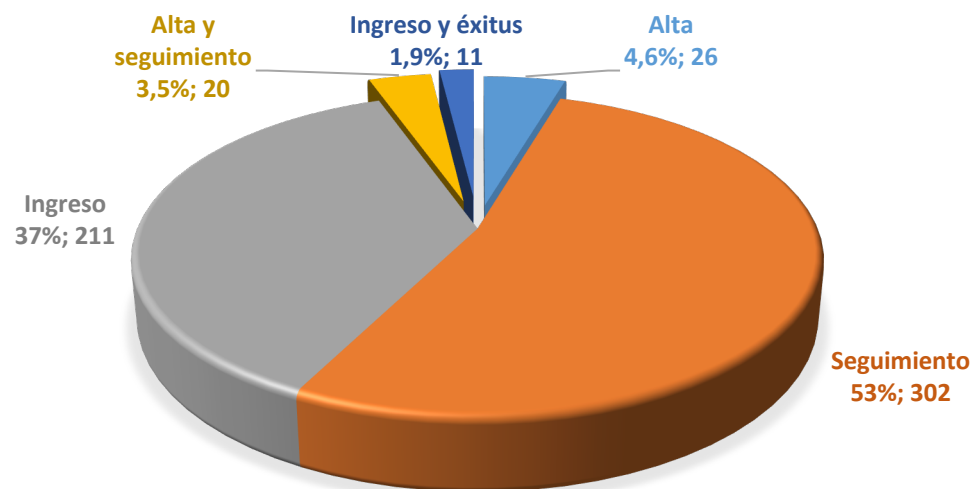


Figura 47. Derivación de los pacientes con intoxicaciones químicas/farmacológicas

Las derivaciones de los pacientes intoxicados (n=570) más frecuentes llevadas a cabo por los profesionales médicos responsables de estos casos son: seguimiento médico (n=302; 53%), ingreso hospitalario (n=211; 37%) y alta médica (n=26; 4,6%).

En el 1,9% de los casos (n=11) se produjo el éxito del paciente como consecuencia de complicaciones clínicas derivadas de la pluripatología de base (**Figura 47**).

V. DISCUSIÓN

1. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

El conocimiento de la epidemiología real de las intoxicaciones agudas en España se llevó a cabo en los estudios multicéntricos realizados a finales de los años 2000 (SEMESTOX, 2003 e HISPATOX, 2006), los cuales aportaron una idea global de la situación de estas patologías en nuestro país.

No obstante, es necesario la actualización en el entorno más cercano para adoptar las medidas adecuadas en el control y tratamiento de estas intoxicaciones, porque los últimos estudios locales realizados datan de finales de los años 90 y mediados de los 2000.^[118-120]

Este estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Central de Asturias, hospital de tercer nivel, centro de referencia para atención sanitaria del Principado de Asturias, con una población total de 1,034 millones de habitantes. Este hospital también da cobertura al Área Sanitaria IV con 324.218 habitantes (censo del año 2015), estos datos son los que se manejan en este estudio.

La metodología empleada en su diseño fue semejante a la expuesta en el Área III de Asturias^[120] porque las características epidemiológicas y poblacionales son parecidas al pertenecer ambos estudios al Principado de Asturias.

La recogida de datos se ha llevado a cabo mediante el impreso de consenso utilizado para la realización del estudio multicéntrico SEMESTOX, con ligeros cambios para poder incluir intoxicaciones agudas atendidas en otras áreas hospitalarias.

La comparación de los resultados obtenidos en relación con la mayoría de los estudios previos es muy difícil, tanto por la diferencia en los criterios de inclusión (edad, tipo de intoxicación incluida en el estudio, diferente recogida y tratamiento de los datos), como por el período de tiempo estudiado (año completo, meses, estaciones etc.) que difiere mucho de unos autores a otros.

Con respecto a la evolución de las intoxicaciones y las características temporales, son de referencia los estudios publicados en 1997 y 2004 del Proyecto VEIA.^[133,117]

En el Principado de Asturias, es reseñable valorar las diferencias entre los estudios de los años 90 y finales de los 2000 por las características demográficas y tóxicos implicados en cada uno de ellos.

2. INCIDENCIA

Durante el periodo estudiado correspondiente al año 2015, se atendieron 4586 intoxicaciones agudas, de las cuales únicamente 2478 en el Servicio de Urgencias, éstas suponen el 0,20% de la población del Área IV del Principado de Asturias y el 2,26% de las urgencias atendidas en el Hospital Universitario Central de Asturias, durante dicho periodo temporal, cifras superiores a las encontradas en el año 2007 y pertenecientes al Área III del Principado de Asturias que corresponden al 1,06% de las urgencias atendidas.^[120]

La incidencia en intoxicaciones agudas en nuestro estudio correspondiente a 764/100.000 habitantes, es muy superior al obtenido en otros estudios de similares características, como las encontradas en las series de vigilancia epidemiológicas (Estudios VEIA 2000 y 2004) llevadas a cabo en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid durante los años 2000 y 2004, con unos valores de 170 y 234/100.000 habitantes respectivamente^[116,117] y a las incidencias de las series temporales llevadas a cabo en el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria de Tenerife durante los años 2005 al 2009, con unos valores entre 128 y 203/100.000 habitantes.^[158]

En Europa, el estudio prospectivo multicéntrico realizado entre abril del 2001 y marzo del 2002 en Islandia, muestra un total de 1121 intoxicaciones agudas que representan una incidencia de 3,91 casos por 1.000 habitantes al año,^[214] valores muy inferiores a los detectados en nuestro país.

Con respecto al porcentaje de intoxicaciones agudas atendidas en función de las urgencias totales, las cifras son bastante elevadas con respecto a las encontradas en el Hospital Clínico de Salamanca entre los años 1993-1994, con un valor del 0,69%,^[134] al estudio realizado durante el año 1998 en el Complejo Universitario San Millán-San Pedro de Logroño, con resultado de 0,67%^[135] y por último, la incidencia de 0,67%

hallada en el trabajo multicéntrico de SEMESTOX llevado a cabo en varios hospitales españoles durante el año 2000.^[112]

Estudios epidemiológicos con características similares, han hallado incidencias inferiores que se sitúan con valores entre el 0,4% y el 0,55%, como las encontradas en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid durante el año 2004^[152] con un valor de 0,4% y las obtenidas en los diferentes estudios realizados en Galicia, como el llevado a cabo en el Complejo Hospitalario de Pontevedra durante los años 2005-2008^[161] con una incidencia de 0,51% o el del Hospital Povisa de Vigo del año 2013 con un valor del 0,48%.^[166]

Incidencias mucho más inferiores (entre el 0,3% y el 0,37%) son las halladas en otros trabajos como el realizado durante los años 1978-1984 en el Hospital Clínico de Valladolid^[126] que detecta un 0,3% al excluir los resultados de las intoxicaciones etílicas y por drogas de abuso o el del Hospital Universitario Central de Asturias durante los años 1988-1989^[118] con un 0,37%, porque no refleja la frecuencia de las intoxicaciones etílicas.

Los estudios epidemiológicos con incidencias muy superiores en torno al 1% corresponden con la serie temporal realizada en el Hospital Universitari de Bellvitge entre los años 1994-2004, que muestra valores del 0,83 y 1,25%^[148] y con la encontrada en el estudio realizado en dos hospitales de Barcelona (Hospital Universitario del Mar y Consorci Hospitalari Parc Tauli, Sabadell) durante los años 2003-2004, con un valor de 1,2%.^[157]

Estas discrepancias en los valores hallados, en muchas ocasiones se deben a diferencias en la inclusión de los resultados de las intoxicaciones agudas, como los resultados obtenidos entre los años 1991-1999 en el Hospital Universitario San Juan de Alicante,^[184] con un 0,97% que recoge fundamentalmente las producidas por picaduras de insectos o el 0,58% en el estudio del año 2001 del Hospital de Pontevedra,^[143] que únicamente considera las intoxicaciones agudas por psicofármacos y drogas de abuso.

Existen diferencias importantes de incidencia tanto en los estudios nacionales como internacionales, que son debidas fundamentalmente a la situación geográfica, cultural y social de los distintos países.

Así, en el estudio realizado en Estados Unidos durante los años 1993-1996 en el *National Center for Health Statistics, Center for Disease Control and Prevention*, muestra una incidencia global del 1%,^[215] en cambio, los realizados en los hospitales de los países de Oriente Medio (Omán, Irán, Turquía y Qatar) durante finales de los años 90 y principios de los 2000, refieren incidencias entre el 1,8% y el 3,3% debidos fundamentalmente a la casi inexistencia de intoxicaciones etílicas, por existir la prohibición de bebidas alcohólicas por motivos religiosos, los datos pueden estar ocultos.^[216-219]

La incidencia de las intoxicaciones analizadas por el Laboratorio de Rutina tanto por drogas de abuso como por fármacos, por parte de los Centros de Salud Mental o ambulatorios es el 6,39% de los ingresos del Hospital Universitario Central de Asturias en el año 2015 (32976 altas hospitalarias y 98,7 ingresos/1000 hab), pero no existen datos suficientes para compararlas, porque los estudios epidemiológicos que se realizan a nivel de hospitalización están enfocados a las áreas de cuidados intensivos, como los realizados en las décadas de 1970 y 1980 en Pamplona, con una incidencia de 1,94%^[124] o los del año 1980 en diversos hospitales de Barcelona que presentan una incidencia del 5,75%,^[123] o la serie temporal 1986-1997 del Hospital General Universitario de Murcia, con una incidencia del 4%^[136] y por último, el estudio multicéntrico andaluz entre los años 2008-2013 donde se refleja una notable disminución de incidencia, con valores del 0,6%.^[220]

La incidencia global de intoxicaciones atendidas en servicios extrahospitalarios e ingresos en el Servicio de Psiquiatría corresponde a valores entre 1,02% y 11,8% respectivamente.^[153,139]

En un estudio realizado en Escocia entre los años 1981-1993 se mostró una incidencia de hospitalizaciones por intoxicaciones agudas entre 200-248/100.000 habitantes, lo que supone unos ratios entre el 1,33% en 1981 y el 1,15% en 1993, cifras semejantes a las detectadas en España.^[221]

3. EDAD

La edad media de los intoxicados en nuestro estudio es de 44,06 años (DS 16,33), siendo en los varones de 43,65 años (DS 15,15) y en las mujeres 44,82 años (DS 18,33) no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,21$).

Resultados superiores a los hallados en los estudios del año 1988 en el Principado de Asturias,^[118] con una edad media de 32 años (DS 15,8); el del año 1998^[135] con una edad de 32,4 años (DS 18,8) y los estudios multicéntricos SEMESTOX e HISPATOX de los años 2000 y 2006,^[112,113] con 33 años (DS 18,10) y 35,77 años (DS 15,78) respectivamente.

En el estudio de los años 1993-1994 llevado a cabo en el Hospital Clínico de Salamanca,^[134] en el realizado en el Hospital 12 de Octubre de Madrid en el año 1990^[114] y en el del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante los años 1988-1989,^[222] las incidencias máximas correspondieron a las décadas de los 20 a 30 años con unas frecuencias respectivamente del 28,94%, del 43,4% y 76,53% del total.

Los resultados del estudio epidemiológico que se ha realizado en el Principado de Asturias Área IV, se aproximan a los hallados en el Área Sanitaria III del Principado de Asturias^[120] con una edad media de 42 años (DS 15) y a los valores de los estudios publicados en los años 2000,^[152,166] con unas edades medias de 42,46 años (DS 19,97) y 40,8 años (DS 15,9) respectivamente.

Cabe destacar que el 2,9% de las intoxicaciones agudas por etanol se dan en sujetos adolescentes (14-15 años), valor muy inferior al 8,2% correspondiente a la tasa de consumo de alcohol en el nuestro medio en sujetos con las mismas edades,^[223] lo que concuerda con lo que dicen algunos autores, el consumo habitual de sustancias tóxicas está relacionado directamente con una mayor disponibilidad económica por parte del sujeto.^[224] En estudios de intoxicaciones agudas en adolescentes como el realizado en el Hospital Universitario Sant Joan de Deu de Barcelona,^[225] se muestra una edad media de 16 años (DS 1,33).

En el ámbito internacional, más específicamente en los países de Oriente Medio, la edad media se sitúa entre la segunda y tercera década de la vida, con valores entre 27 años (DS 12) y 34 años (DS 14,3).^[218,219]

Las intoxicaciones analizadas en el Laboratorio de Rutina, fuera del Servicio de Urgencias, debidas al consumo de drogas de abuso, en un contexto de seguimiento de toxicomanías, presentan una media de edad ligeramente inferior con respecto a la de los pacientes atendidos en Urgencias y corresponde a una edad de 41,20 años (DS 9,492) con una distribución por sexos de 41,56 años (DS 9,197) en varones y de 39,89 años (DS 10,1478) en mujeres.

Estos valores pueden ser comparados con los estudios publicados sobre intoxicaciones en el ámbito de Salud Mental y UCI donde en los años 80 y 90, se observan edades comprendidas entre los 31,6 años^[124] y 38 años^[136] y un ligero aumento en el estudio multicéntrico^[220] realizado en los años 2008-2013, con una edad de 44,42 años (DS 13,85).

A nivel europeo, caben destacar los estudios realizados en Alemania durante los años 1982, 1992 y 1997 que recogen los datos de 5991 pacientes con intoxicación aguda admitidos en la UCI, de los cuales el 5,9% (n=351) de ellos correspondían a mayores de 65 años,^[226] con una morbi-mortalidad más elevada.

El estudio llevado a cabo entre 1986-1991 en Brisbane (Australia), indicaba que el 13,8% (n=732) de los pacientes admitidos en la UCI (n=5320) presentaban síntomas clínicos de intoxicación aguda con una edad media similar a lo publicado en España en la década de los 90, con una edad de 32 años (DS 12,74).^[227]

En Irán, según los valores publicados del estudio retrospectivo sobre los pacientes ingresados en UCI por intoxicaciones agudas, entre los años 2010-2017, el 62,5% (n=267) tenían una edad comprendida entre 20-35 años.^[228]

En Estados Unidos, el 19% (n=65) de los pacientes admitidos en la UCI del Hospital de Northern Brooklyn (New York), presentaban síntomas de intoxicación aguda grave con una edad media de 48,2 años, valores ligeramente superiores a lo publicado en España.^[229]

En el caso de las intoxicaciones químicas/farmacológicas o por tratamientos médico-quirúrgicos previos, los pacientes presentan una media de edad superior al de los casos atendidos en Urgencias con valores de 53,94 años (DS 24,053), repartida por sexos en 50,85 años (DS 21,084) en varones y 63,11 años (DS 22,957) en mujeres; este aumento puede ser debido al envejecimiento poblacional junto con las patologías crónicas asociadas.

Estos valores contrastan con los obtenidos durante el año 1989 en el Hospital Virgen del Camino de Pamplona, donde los pacientes intoxicados con medicamentos de manera voluntaria (n=103) tenían una edad media de $28,52 \pm 12,79$ años.^[127]

Estudios específicos realizados a personas mayores de 65 años en los últimos 30 años, muestran un predominio de intoxicaciones farmacológicas debidas fundamentalmente a benzodiazepinas, con edades medias de 74,16 años (DS 6), en el estudio realizado en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza durante los años 1995-2009^[165] y de 78,9 años en el que se llevó a cabo entre los años 2009-2014 en el Hospital del Mar de Barcelona.^[230]

Al igual que ocurre en las intoxicaciones atendidas en el Servicio de Urgencias, la distribución de los resultados en función de la edad y según la causa, intencionalidad o tratamientos médico-quirúrgicos previos a la intoxicación, no se observan diferencias estadísticamente significativas.

4. SEXO

En el presente estudio la distribución por sexos a nivel global fue 1,5:1 hombres:mujeres (60% y 40% respectivamente), misma proporción que la detectada en el estudio realizado entre los años 2000-2002 en el Área Sanitaria II,^[142] pero es importante reseñar que estas proporciones se mantienen estables en las diferentes intoxicaciones excepto en las analizadas en el Laboratorio de Rutina para el seguimiento de tóxico-dependencias, donde los valores hallados corresponden a un 82% hombres y 18% mujeres (4,6:1 hombres:mujeres).

Para establecer una comparación con los resultados del estudio, únicamente se pueden comparar los valores a nivel global de las intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias, los cuales fueron superiores a las encontradas en los años 1993-1994,^[134] que correspondieron al 51,3% a favor de los varones.

La mayoría de los estudios epidemiológicos muestran una mayoría del sexo masculino a nivel porcentual, aunque no con cifras tan llamativas. Los valores oscilan entre el 55% en el Hospital de Pontevedra en el año 2001,^[143] el 56% del estudio multicéntrico SEMESTOX del año 2000,^[112] el 56,6% en los años 2003-2004 en el Hospital del Mar de Barcelona,^[155] el 57,5% en Hospital Clínico Universitario de Zaragoza entre los años 1995-2009,^[165] el 58,4 % en el estudio de 1998 en Logroño^[135] y el 59,6% en el estudio multicéntrico HISPATOX del año 2006.^[113]

En nuestra Comunidad Autónoma, el estudio realizado en el 2007 en el Área Sanitaria III,^[120] muestra que un 66,8% de los pacientes atendidos fueron varones, lo cual implica cifras ligeramente superiores a las del Área Sanitaria IV. Estas cifras mantienen la tendencia observada en los resultados publicados en otras provincias españolas durante los años 2000, con porcentajes en el sexo masculino de 65,7%^[189] o 66%.^[161]

Algunos autores creen que el predominio del sexo masculino en las intoxicaciones agudas de manera global está relacionado con el consumo excesivo de alcohol y drogas de abuso, ya que si se eliminan las intoxicaciones étlicas y por drogas de abuso de los estudios, como es el caso de los publicados en los años 90 en el Principado de Asturias y el del año 2000 de la Comunidad de Madrid,^[118,152] se observa un predominio del sexo femenino con porcentajes del 62,73% y 62,3% respectivamente.

Con respecto a las intoxicaciones atendidas en los servicios extrahospitalarios o en la UCI, no se observa un claro predominio de ningún sexo ya que existen estudios con altos porcentajes en sexo masculino con valores entre el 41% y el 56%^[129,136] y otros con valores elevados en el sexo femenino entre 54,1% y el 60,7%.^[153,124]

En el ámbito internacional, existe un claro predominio del sexo masculino con valores entre el 53,4% y 65% en los países de Oriente Medio,^[219,217] excepto en el estudio realizado en el año 2001 en Cerrahaça Medical Faculty de Istambul^[218] que presenta un resultado de un 75% de mujeres.

5. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL

La distribución semanal de las intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias, tienen una frecuencia del 47,2% (n=1070) durante el fin de semana, período comprendido de viernes a domingo, tendencia reflejada en la mayoría de los estudios publicados que refieren como etiología predominante las intoxicaciones agudas por etanol,^[112,135,166,142] con valores próximos al 35-40%.

Existen estudios multicéntricos (SEMESTOX e HISPATOX) realizados en los años 2000 y 2006,^[112,113] donde se muestra una cierta preponderancia de las intoxicaciones por drogas de abuso en los fines de semana pero no un aumento significativo de las mismas.

Las intoxicaciones agudas por drogas de abuso analizadas por el Laboratorio de Rutina a petición de los servicios extrahospitalarios (Salud Mental) y las intoxicaciones químicas/farmacológicas existe un claro predominio durante los días laborables (lunes a viernes), teniendo unos valores del 99,8% (n=1536) y 91,5% (n=522) respectivamente.

El comportamiento de cada tipo de intoxicación, ya sea farmacológica o por drogas de abuso presenta características propias compatibles con usos laborales, domésticos y de ocio según la sociedad en la que se presente.

En Asturias, la mayor frecuencia de intoxicaciones agudas atendidas en el Servicio de Urgencias, según la distribución mensual es predominantemente durante los meses de verano (junio-septiembre) con unos valores del 37,4% (n=929), al ser una Comunidad Autónoma donde se combinan zonas costeras con zonas de montaña, los datos obtenidos son semejantes a los de los estudios realizados en zonas costeras o de veraneo^[142,152,161] durante la época estival, donde algunos autores apuntan que el consumo de sustancias de abuso se asocia a momentos de ocio y actividades lúdico-recreativas.^[112,144]

La tendencia de las intoxicaciones por sustancias de abuso detectadas en el Laboratorio de Rutina, tiene tres meses claramente definidos marzo (12,9%; n=198), mayo (9,9%; n=152) y junio (9,4%; n=144), corresponden con los controles periódicos

de seguimiento de las tóxico-dependencias, cada 3-6 meses. En cambio, en las intoxicaciones químicas/farmacológicas, el mes con mayor frecuencia es junio (12,1%; n=69), probablemente debido al comienzo del periodo estival, al mantenerse frecuencias más o menos constantes el resto del año.

En nuestra Comunidad Autónoma, cabe destacar la baja frecuencia de las intoxicaciones por monóxido de carbono, se han detectado en el Área IV (Oviedo), valores próximos al 1%, muy inferiores a los observados en otras zonas de la región, como los resultados hallados entre los años 2004-2007 en el Hospital San Agustín de Avilés,^[154] en torno al 11,2% o en el estudio del Área Sanitaria II, Hospital Carmen y Severo Ochoa de Cangas del Narcea durante los años 2000-2002, con valores del 17%,^[142] esto puede ser debido a las características propias del clima en los meses de invierno, ya que en estudios publicados en otras Comunidades Autónomas como Castilla y León, con clima continental y donde en la temporada invernal se soportan temperaturas bajo cero, presentan unas frecuencias de alrededor del 30%.^[134]

Esta elevada frecuencia de intoxicaciones agudas puede ser debida a la cultura rural, donde se utilizan en los hogares como medio de obtención de calor, las estufas de leña o los braseros. Esto se refleja en otros estudios de clima continental como los realizados en Barcelona durante los años 2000-2008, que presentan unos valores del 11,2% en intoxicaciones por gases de los que el 84,6% son debidas a monóxido de carbono^[159] o la serie temporal desde 1993 a 2003 en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza^[231] donde se registraron únicamente 14 casos.

6. INTENCIONALIDAD

Es muy difícil comparar este parámetro con los estudios publicados anteriormente, fundamentalmente por la diferente apreciación de los autores a la hora de la recogida de estos datos. Este estudio ha diferenciado al igual que el realizado en el Área Sanitaria III del Principado de Asturias^[120] entre intoxicaciones voluntarias, intentos de suicidio e intoxicaciones accidentales.

En el estudio llevado a cabo en el Área Sanitaria IV del Principado de Asturias, en referencia a las intoxicaciones agudas atendidas en el Servicio de Urgencias, el 83,2% (n=2061) de los pacientes (n=2478), corresponden con una ingesta de manera voluntaria. Estos datos poseen una frecuencia muy similar a las descritas en los años 2000, donde se indica que las intoxicaciones agudas por etanol y drogas de abuso^[116,117,120] se corresponden con valores del 83%, 82,22% y 95%, respectivamente.

Cabe destacar, que el porcentaje de casos referenciados en la historia clínica como intentos de suicidio (16,8%) atendidos en Urgencias, es similar al de otros estudios publicados y corresponde fundamentalmente a intoxicaciones agudas medicamentosas donde están presentes las benzodiazepinas.^[232,233]

Esta Comunidad Autónoma tiene una tasa de suicidio elevada con respecto al resto del país,^[234] pero los métodos más empleados son ahorcamiento o precipitación.^[235]

Los intentos de suicidio (n=417) son más frecuentes en mujeres (n=252; 60%) y con edades comprendidas entre 41-50 años (n=135; 32,2%), tal y como se observa en los estudios médicos publicados.^[236-238] Como medida preventiva a este fenómeno, en el Principado de Asturias se ha desarrollado el protocolo de detección y manejo de caso en personas con riesgo de suicidio.^[239]

Con respecto a las intoxicaciones agudas por drogas de abuso detectadas en el Laboratorio de Rutina, el 99,5% corresponden a intoxicaciones voluntarias en los diferentes controles y seguimientos de la tóxico-dependencia y destaca que únicamente un 0,5% de los casos están referenciados como intentos de suicidio.

En el caso de las intoxicaciones químicas/farmacológicas (n=570), la intencionalidad más frecuente es la accidental (n=298) que corresponde al 52,3% de los casos y ocurre por la sobredosificación de los fármacos empleados en los tratamientos de patologías crónicas, como la digoxina o el valproato y en los metales pesados por desgaste involuntario de la prótesis articular.

El 41,4% (n=236) son intoxicaciones voluntarias debidas fundamentalmente a las benzodicepinas y antidepresivos tricíclicos y únicamente el 6,3% (n=36) son intentos de suicidio.

Las intoxicaciones voluntarias con alcohol y drogas de abuso son más frecuentes en hombres (50,2%), mientras que los intentos de suicidio son más frecuentes en mujeres al predominar los fármacos hipnóticos como las benzodicepinas (10,2%), esto se refleja en el estudio comparativo realizado entre los años 2003-2004 en el Hospital del Mar de Barcelona, donde se muestra que las mujeres presentaron mayor intencionalidad suicida (35,6%) y los hombres mayor frecuencia de intoxicaciones con fines recreativos (77,0%) y accidentales (11,7%).^[155]

En el estudio realizado en el Complejo Hospitalario de Pontevedra durante 2005-2008, muestra una mayor frecuencia de intoxicaciones agudas con fines recreativos o por dependencia en los varones (35,8% y 39,6%) en relación con las mujeres, mientras que éstas tienen intencionalidades suicidas en un 38,2%.^[161]

En Europa, el estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Oslo (Noruega), presenta las mismas conclusiones en el patrón de intoxicación, mostrando que las intoxicaciones agudas predominan en varones con etanol y drogas de abuso, mientras que en las mujeres tienen intenciones suicidas con fármacos.^[240]

Así mismo, algunos estudios nacionales muestran un aumento en las últimas décadas en las intoxicaciones voluntarias y más concretamente en los intentos de suicidio con valores 43% en el año 1994 a valores del 65% en el año 2004.^[148]

A nivel europeo, se han realizado varios estudios epidemiológicos sobre intentos de suicidio, al ser considerado un importante problema para la Salud Pública. Uno de los más importantes fue el Proyecto Multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud / EURO para implementar el objetivo 12 del programa de la OMS, "Salud para todos en el año 2000", donde participaron 16 centros de 13 países europeos valorando las tendencias epidemiológicas, como resultados se obtuvieron que la tasa promedio más alta por edad en los hombres (314/100000) se encontró en Helsinki (Finlandia) y la tasa más baja (45/100 000) fue en Guipúzcoa (España), lo que representa una diferencia de siete veces, en cambio en el sexo femenino la más alta (462/100 000) se encontró en

Cergy-Pontoise (Francia) y la más baja (69/100000) nuevamente en Guipúzcoa (España); pero con una excepción, si se contabilizan las tasas por persona fueron más altas en mujeres (653/100000) que en hombres (310/100000) con edades comprendidas entre los 15-24 años, como ocurre en nuestro estudio.^[241,242]

En Italia, entre los años 1999-2000 se llevó a cabo un estudio con 201 pacientes ingresados por intento de suicidio, donde el 81,6% usaban uno o más fármacos psicoactivos, siendo los más frecuentes las benzodiacepinas (58,7%), los neurolépticos clásicos (16,9%) y los antidepresivos de nueva generación como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) (12,9%).^[243]

En Estados Unidos, se realizó un estudio multicéntrico en 8 estados desde 1990-1997, donde se analizaron los datos sobre 57439 intentos de suicidio entre individuos ingresados y 6219 entre individuos dados de alta de los departamentos de emergencias, mostrando una media de 119 intentos de suicidio por cada 100000 residentes/año con altas tasas en hombres (n=6436), blancos no hispanos (n=5519), utilizando como medios el envenenamiento con drogas/fármacos (n=1001) y las armas de fuego (n=4365).^[244]

En cuanto a la edad, las intoxicaciones voluntarias por alcohol y drogas de abuso predominan en las décadas tercera y cuarta de la vida, siendo escasa en las dos primeras décadas, aunque en los últimos años se ha producido un aumento de este tipo intoxicaciones en los adolescentes, como muestra el estudio realizado entre los años 1996-2000 en Australia donde el 82% del total (n=212) fueron con fines recreativos.^[245]

Los intentos de suicidio, sin embargo no tienen un rango de edad predominante por lo que existen problemas a la hora de comparar los valores, ya que los rangos son diferentes en función de los diversos estudios consultados, 24-44 años o 31-60 años, con unos porcentajes entre 40% y el 62,5% respectivamente.^[116,166]

En Europa, las edades con gestos parasuicidas con drogas de abuso varían entre los 21-30 años en las mujeres y los 31-40 años en los hombres^[243] y en Estados Unidos, con edades entre 25-44 años.^[244]

Las intoxicaciones accidentales por fármacos, se producen con mayor frecuencia en las últimas décadas de la vida al asociarse con la polimedicación, confusión o deterioro cognitivo de los ancianos, como se demuestra en el estudio realizado entre los años 1995-2009 a personas mayores de 65 años con una frecuencia del 38,21%.^[165] Otra causa, pueden ser los errores en la medicación, ya que la tasa de prescripción inadecuada en Atención Primaria se sitúa en torno al 20,5%.^[246]

En Europa, los estudios muestran valores semejantes a los encontrados en España, como el análisis realizado en el Centro Nacional de Intoxicaciones de Irlanda entre los años 2001-2003, donde se indica que ocurrieron 575 intoxicaciones agudas en mayores de 65 años, de las cuales el 54,5% (n=313) fueron accidentales y de ellas el 52,7% (n=165) se produjeron por fármacos (cardiovasculares, hipnóticos y antidepresivos) y el principal motivo se debió a errores en la dosificación (n=72; 43,6%).^[247]

El estudio llevado a cabo en Escocia entre los años 2004-2007 a un total de 8059 pacientes, de los cuales el 12,8% eran mayores de 60 años, muestra la misma tendencia, ya que entre un 41,9% y 42,4% de las intoxicaciones agudas en función de los subgrupos de edad son debidas a analgésicos y entre 4,1% y 9,4% a antidepresivos tricíclicos.^[248]

7. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Es muy importante conocer determinados antecedentes personales en el caso de las intoxicaciones por drogas de abuso porque éstos conllevarán a un mejor manejo clínico del paciente.

En este estudio, el 52,8% (n=1309) de los casos atendidos en Urgencias, tenían antecedentes personales de patología psiquiátrica (establecidos según la clasificación DSM-V del año 2013, abarcando todos los comportamientos y signos clínicos visibles), cifras muy similares a las detectadas en el Área Sanitaria III en el año 2007, que corresponden a un 54,4%^[120] o en las series temporales de vigilancia epidemiológica

realizadas en la Comunidad de Madrid en los años 2000 y 2004, donde se encuentran valores aproximados entre el 53% y 57%.^[116,117]

Clasificando los trastornos según el DSM-V, se observa un 22,7% de los pacientes con trastornos adictivos y de consumo de sustancias (n=297), un 17,4% con trastornos de ansiedad (n=228) y un 16,2% con trastornos depresivos (n=213). Estos datos son muy diferentes a los hallados en otras áreas de la Comunidad Autónoma, donde el trastorno más frecuente era el depresivo con valores próximos al 84%.^[120]

Con relación al resto del país, existen diferencias entre Comunidades Autónomas, así el estudio publicado en Galicia, muestra que el 25,8% de los pacientes presentan trastornos adictivos y de consumo de sustancias^[161] mientras que los publicados en Madrid, aproximadamente el 33% de los pacientes tienen trastornos depresivos.^[116,117]

Cabe reseñar que puede existir una relación directa entre los antecedentes psiquiátricos, las intoxicaciones previas y los intentos autolíticos como se demuestra en el estudio SEMESTOX, donde un 38,9% de los pacientes tenían antecedentes previos^[112] o en el realizado en el Complejo Hospitalario San Millán de Logroño, cuyos resultados indican que los pacientes con antecedentes psiquiátricos presentan una intención suicida tres veces superior en comparación con los pacientes sin patología psiquiátrica previa.^[135]

Los diagnósticos de psicosis afectiva y depresión están fuertemente asociados con el intento de suicidio,^[249,250] por lo que la relación entre el trastorno del estado de ánimo (la mayoría de los cuales son depresión) con los intentos de suicidio difieren en los estudios publicados, con cifras que van del 25,4 al 86,4%.^[251,249,252]

A nivel europeo, hay que destacar que la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo, fue mayor entre las mujeres (64% frente al 42%), mientras que la esquizofrenia se diagnosticó con mayor frecuencia en los hombres (22% frente al 10%). El 30% (n=61) tenía antecedentes de intentos de suicidio previos.^[243]

El estudio multicéntrico realizado entre los años 1989-1993,^[253] mostró que en el 38,7% de los pacientes (n=247), de los cuales 31,6% hombres y 68,4% mujeres, existía un antecedente de patología psiquiátrica diagnosticada a partir de los criterios vigentes en ese momento (ICD-9).

Los trastornos más observados en el estudio anterior^[253] fueron psicosis maniaco-depresiva (17,8%), depresión neurótica (15,8%) y trastornos depresivos (10,1%), mientras que los menos detectados fueron desordenes de personalidad (3,6%), esquizofrenia (3,2%) y trastornos de dependencia a sustancias de abuso o alcohol (2,8%), valores muy diferentes de los encontrados en el año 2015 en Asturias.

En las intoxicaciones agudas analizadas en el Laboratorio de Rutina, prácticamente todos los pacientes (99,2%; n=1526) presentaban en su historia clínica referencias de antecedentes de patología psiquiátrica relacionada o no con sus controles periódicos.

Es reseñable, que las categorías de los trastornos psiquiátricos en estas situaciones, corresponden en un 88,6% a trastornos adictivos y de consumo de sustancias (n=1352), valores muy superiores a los encontrados en los casos atendidos en Urgencias pero relacionadas con el seguimiento de las toxicomanías. Un 3,7% de los casos (n=56), se engloban dentro del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, patologías que varían ligeramente de las encontradas en los pacientes que acuden por intoxicaciones agudas al Servicio de Urgencias.

Dentro de las intoxicaciones químicas/farmacológicas, cabe reseñar que los antecedentes personales están íntimamente relacionados con el fármaco detectado, ya que la mayoría corresponden a sobredosificación de tratamientos crónicos, aunque el 63,2% de los casos (n=294) tienen referencias de patología psiquiátrica previa, valores ligeramente superiores a los hallados en el estudio realizado en la Comunidad de Madrid durante el año 2005 donde el 43,4% presentaba trastorno del estado de ánimo, el 2,8% trastornos psicóticos y el 1,4% trastornos de la conducta alimentaria.^[149] Parece que estos valores han ido disminuyendo a lo largo de los años, porque el estudio realizado en Móstoles entre 1995-1996, muestra que aproximadamente el 80% de los pacientes con intoxicaciones medicamentosas tenían antecedentes psiquiátricos.^[132]

Únicamente entre un 7,3% (n=34) y un 21,1% (n=98) de los casos poseen antecedentes de patología traumatológica y patología cardíaca respectivamente, las cuales en muchos casos son las responsables de las intoxicaciones agudas accidentales objeto de este estudio.

8. TRATAMIENTO PREVIO

Es importante comprobar y conocer cuántos de los pacientes cuya analítica está alterada, tienen un tratamiento psiquiátrico pautado que pueda influir o dar resultados falsamente positivos en la determinación toxicológica y el paciente no estar realmente intoxicado.

En las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias, el 66,1% de los casos (n=1638), tenían pautado tratamiento psiquiátrico habitual con fármacos, donde el 37,5% (n=614) de los casos, tenía prescrito médicamente la combinación de benzodiapedinas y antidepresivos tricíclicos, el 17,3% (n=283) benzodiacepinas y otros fármacos y el 15% (n=247), múltiples fármacos.

Estos valores son semejantes a los hallados en los estudios realizados en Pontevedra entre los años 2005-2008 y 2013, donde entre el 63,3% y 47,7% de los pacientes estaba a tratamiento con psicofármacos en el momento de la intoxicación.^[161,166]

En cambio, en los registros llevados a cabo entre 1993-1996 en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, se muestran valores muy inferiores, al observar únicamente que el 18,37% (n=219) de los casos de intoxicaciones agudas (n=1192) presentaban tratamiento farmacológico previo^[140] o en el estudio del año 1995 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, donde el 29,83% (n=298) de los pacientes intoxicados había estado sometido a tratamiento y controles farmacológicos.^[254]

Entre los años 2009-2011 se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles en Italia, donde se valoró la medicación previa prescrita en los pacientes con patología psiquiátrica intoxicados con y sin intentos de suicidio.^[255] Los resultados

mostraron que a los pacientes que no intentaron suicidarse se les recetaron antipsicóticos atípicos con mayor frecuencia (especialmente clozapina), que a los que sí lo hicieron, por lo que parece confirmar que el uso de agentes antipsicóticos, disminuye la mortalidad por cualquier causa^[256,257] y en particular, la clozapina parece ser la más beneficiosa en términos de reducción del riesgo de suicidio^[258-261] y el comportamiento suicida.^[262,263]

Con respecto a las intoxicaciones detectadas en el Laboratorio de Rutina, existen dos motivos por los cuales no hay resultados en el estudio. El primero de ellos es el desconocimiento de los tratamientos farmacológicos prescritos a los pacientes en seguimiento, al no ser relevante para su manejo clínico-terapéutico y el segundo, que los resultados analíticos al ser valores cuantitativos de sustancias de abuso concretas, no tienen demasiadas interferencias con otros fármacos o sustancias gracias al método automatizado de espectrofotometría a punto final muy diferente del screening cromatográfico del Laboratorio de Urgencias.

No existen datos en otros estudios epidemiológicos para poder comparar los resultados obtenidos, ya que únicamente se basan en la perspectiva clínico-epidemiológica y no en la bioquímico-analítica como es el objetivo en este estudio.

9. TIPOS DE TÓXICOS Y VALORES ANALÍTICOS

La mejora en las técnicas de determinación analítica ha permitido que aumente el número de exámenes complementarios realizados a estos pacientes y se obtengan resultados con mayor fiabilidad que en épocas pasadas.^[264]

En las intoxicaciones agudas atendidas por el Servicio de Urgencias, al 24,6% de los casos se determinó el nivel de etanol en sangre, al 45,4% se le realizó el screening cualitativo de drogas en orina y al 14% de los pacientes fueron sometidos a ambas determinaciones para confirmar o descartar la sintomatología que presentaban los sujetos a estudio; valores muy similares a los obtenidos en el año 2007 en el Hospital de San Agustín de Avilés, donde al 85% de los pacientes se les realizaron test toxicológicos.^[120]

Otros estudios muestran valores más bajos referentes a la determinación analítica de las intoxicaciones agudas que se sitúan en torno al 39,7%-40,6%, como los realizados en el Complejo Hospitalario San Millán de Logroño^[135] y en el Hospital de Pontevedra.^[161]

En varios estudios, los autores no consideran necesario la realización de la determinación de etanol en sangre y únicamente se basan en criterios clínicos, lo cual no debe considerarse una limitación en el estudio porque no suelen existir discrepancias entre los datos clínicos y analíticos en el caso del alcohol, que sin embargo sí sucede en las drogas ilegales.^[147,166]

En este estudio, el tóxico implicado en el 47,6% de los casos (n=1180) atendidos por el Servicio de Urgencias corresponde al etanol, ya sea analizado de manera aislada o en combinación con otros fármacos.

Son varios los estudios internacionales que confieren importancia a las asociaciones del etanol con determinados fármacos (benzodiazepinas y opiáceos), cambiando el patrón de los pacientes intoxicados que acuden a los Servicios de Urgencias.^[265,266]

En los últimos 20 años, siempre se ha considerado que el etanol, es el tóxico implicado en la mayoría de las intoxicaciones agudas atendidas en los hospitales de semejantes características,^[269] aunque en el estudio multicéntrico español SEMESTOX alcanzó valores del 64%.^[112]

Con estos datos, cabe destacar que la concentración de etanol analizada por el método enzimático automatizado, más frecuentemente detectada en los pacientes con intoxicación aguda, tiene valores superiores a 100 mg/dL (36,7%; n=910). Los signos y síntomas clínicos corresponden con depresión del sistema nervioso central, manifestándose como letargia o disminución reflejos,^[134,275] valores semejantes a los hallados en el estudio realizado durante el año 2012-2013 en Estados Unidos, donde se observó que el 34,5% de los pacientes superaba el límite de alcoholemia permitido por Ley, cuyo valor es 50 mg/100 mL.^[276]

La segunda sustancia son las benzodiacepinas, fármacos que necesitan receta médica pero que son muy accesibles a la población^[267,268] y están presentes de forma aislada en el 33,7% de las intoxicaciones detectadas (n=836).^[137,143,113] Las prescripciones de estas medicaciones deberían hacerse de forma controlada y prestando atención a los pacientes con patologías previas como depresión o trastornos de la conducta,^[270,271] para evitar en la medida de lo posible una intoxicación involuntaria.^[272, 273]

Es reseñable el cambio en el patrón de consumo de sustancias ilegales en las últimas décadas con la aparición de las drogas sintéticas, como demuestran los estudios realizados en los años 2001 y 2005.^[143,274] A finales de los años 80 y principios de los 90 coincidiendo con los sustanciales cambios socio-políticos de nuestro país, la heroína estaba presente en el 43% de las intoxicaciones agudas atendidas en 1994,^[115] mientras que este porcentaje disminuye de manera drástica en el año 2007 donde sólo se detecta en el 0,5% de los casos.^[120]

En la España del siglo XXI, las drogas más consumidas son la cocaína (18%) y el cannabis (9%) según los datos obtenidos de varios estudios retrospectivos de los últimos 30 años,^[274,150] valores que distan bastante de los observados en el Área Sanitaria IV de Asturias donde en el año 2015, únicamente el 3,9% de las intoxicaciones agudas (n=96) eran por cannabis y el 0,6% (n=16) debidas a cocaína, de manera aislada sin combinación con otras sustancias o fármacos.

Las determinaciones analíticas de drogas de abuso cuantificadas en el Laboratorio de Rutina a petición de Salud Mental y de la Unidad de Toxicomanías para el control y seguimiento de los pacientes a su cargo, demuestra que el 49,2% de los casos (n=756) son intoxicaciones agudas por metadona con concentraciones superiores a 300 ng/mL, seguida del 24,6% (n=378) por cocaína con valores superiores a 300 ng/mL y posteriormente un 19,4% (n=298) por cannabis con resultados superiores a 50 ng/mL. En todos los casos, la correcta cuantificación se ha llevado a cabo mediante métodos automatizados de espectrofotometría a punto final, donde el resultado indica la superación del “*cut-off*” específico de la sustancia, es decir, la concentración está por encima de ese valor.

Estos datos son ligeramente diferentes a los hallados en el informe del Observatorio Español sobre Drogas del 2018,^[277] donde se muestra un predominio de la cocaína en el 37% de los casos, seguida del cannabis en el 33% y de la heroína en el 23% de los mismos. Se debe reseñar que en este estudio no se obtienen datos suficientes y relevantes del consumo de las nuevas drogas de abuso que se ponen de manifiesto en otros estudios realizados,^[112,141,147] seguramente debido a la imposibilidad de detección en el laboratorio ya que la mayoría de ellas requieren de procedimientos analíticos basados en espectrometría de masas donde no existen kits comerciales de controles internos, por lo que deben hacerse manualmente cada una de las identificaciones.

En Europa, el informe anual “*European Drug Report 2015: Trends and Development*”^[278] publicado por *European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) refleja que la droga consumida con más frecuencia es el cannabis (75,1 millones), siendo más bajas las estimaciones referentes a la cocaína (14,9 millones), las anfetaminas (11,7 millones) y la MDMA (11,5 millones). Los niveles de consumo a lo largo de la vida varían considerablemente de unos países a otros, desde un tercio de los adultos en Dinamarca, Francia y el Reino Unido hasta un 8 % o menos de uno de cada 10 en Bulgaria, Rumanía y Turquía.

El cannabis es la droga ilegal más consumida en todos los grupos de edad, aunque la cocaína es la droga estimulante ilegal más consumida en Europa, la mayoría de los consumidores se concentran en un número restringido de países y se estima que el consumo de drogas por vía parenteral disminuirá a largo plazo.^[278]

Estudios publicados en Alemania muestran que las intoxicaciones más frecuentes son por etanol, benzodiazepinas y antidepresivos,^[279] la misma tendencia que en nuestro país.

Con respecto a EEUU, el informe anual de 2015 de la *American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System* (NPDS),^[280] destaca el descenso de llamadas por intoxicaciones agudas medicamentosas en un 31,7% con respecto a 2014 y las más frecuentes son en un 11,1% producidas por analgésicos, en 5,83% de los casos por sedantes, hipnóticos o antipsicóticos y únicamente un 4,58% son debidas al

consumo excesivo de antidepresivos. Con respecto a los sedantes, la frecuencia de llamadas ha ido en aumento en la última década (11,4%/año) produciendo casos de mayor gravedad en los pacientes intoxicados.^[281]

9.1. BENZODIACEPINAS

Las determinaciones analíticas químicas/farmacológicas (n=570) más frecuentes realizadas en el Laboratorio de Rutina son la cuantificación de benzodiazepinas en orina (n=248, 43,5%), con concentraciones superiores a 300 ng/mL. Actualmente estos fármacos son ampliamente prescritos a nivel mundial por los servicios sanitarios en el tratamiento de ansiedad, insomnio o manejo de la epilepsia, lo que conlleva a un fácil acceso a la población.^[282,283] En Estados Unidos entre 1996-2013 se ha observado un incremento del uso de las benzodiazepinas de un 2,5% anual^[284] conllevando a una tasa de fallecimientos por intoxicación aguda del 0,58 a 3,07 /100000 adultos.^[285]

Ninguno de los pacientes intoxicados objeto del estudio, manifestó síntomas clínicos por lo que las intoxicaciones se detectaron al realizar las analíticas rutinarias de control. Estos los fármacos están involucrados en la mayor parte de las intoxicaciones medicamentosas, pero son sustancias relativamente seguras^[286] y rara vez, producen síntomas de intoxicación grave en adultos jóvenes,^[287,288] pero si se han descrito casos, de depresión respiratoria, hipotensión y coma prolongado en los pacientes de grupos de riesgo como ancianos, niños o con enfermedad pulmonar crónica.^[289-291]

9.2. DIGOXINA

Aunque en los últimos años, se ha reducido la frecuencia de las intoxicaciones agudas por digoxina tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios,^[292,293] en el estudio se ha detectado que el 29,8% (n=170) de las intoxicaciones químicas/farmacológicas se deben a este fármaco, mucho más elevadas que en otros estudios publicados en la década de los 90^[294,295] o en el realizado en el Hospital de La Coruña en el año 2008.^[296]

La digoxina es el segundo fármaco más detectado en las analíticas realizadas en el Laboratorio de Respuesta Rápida, esto es debido a que está ampliamente utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y en el control de la respuesta ventricular en algunas arritmias supraventriculares,^[297,298] en pacientes con edad superior a 60 años.^[299,300]

En muchas ocasiones, la determinación de la concentración de digoxina se hace de manera rutinaria sin especificar motivos aparentes,^[301,302] ya que la clínica no siempre es compatible con niveles tóxicos del fármaco o las digoxinemias elevadas no cursan con síntomas. Los pacientes intoxicados que acudieron al hospital presentaron un amplio abanico de síntomas abarcando desde dolor abdominal, mareos, astenia, hipotensión o trastornos de conducción electrocardiográficos manifestados con arritmias ventriculares o cubeta digitalica.^[303,304]

Está ampliamente aceptado que el valor de digoxinemia a partir del cual se considera intoxicación aguda corresponde con concentraciones entre 1,8-2 ng/mL,^[305,293] en el estudio, el 19,4% (n=111) de las intoxicaciones por digoxina tenían valores en plasma/suero entre 2-3 ng/mL,^[296] posiblemente en la mayoría de los casos, al ser pacientes pluripatológicos, se tratarían de intoxicaciones crónicas.^[306,307]

Se detectaron 21 pacientes con valores de digoxinemia comprendidos entre 4-8,5 ng/mL con hiperpotasemia moderada, que según algunos estudios publicados, concentraciones de digoxina superiores a 6 ng/mL se consideran riesgo muy alto (>50%) de parada cardíaca,^[308,309] si existe hiperpotasemia grave ($K^+ > 5$ mEq/L), constituían un indicador de gravedad y tratamiento urgente con anticuerpos antidigital.^[310-312]

La técnica analítica utilizada fue la determinación de la concentración total de digoxina en suero/plasma siendo la más frecuente utilizada en España. Si se administran anticuerpos antidigital a los pacientes con intoxicación grave, los valores de la fracción libre de digoxina en el plasma descienden a valores entre el 1-5%^[313,314] aunque se tienen que tener en cuenta, todas las limitaciones para considerar unas posibles interferencias por sustancias endógenas o medicamentosas.^[315]

9.3. *ÁCIDO VALPROICO*

El ácido valproico desde su introducción en 1978 es utilizado como tratamiento antiepiléptico en el manejo de los procesos convulsivos que cursan con crisis parciales o generalizadas,^[316,317] pero sus indicaciones han ido aumentando en las últimas décadas en el manejo de pacientes con trastornos afectivos, trastorno bipolar,^[318,319] estados migrañosos^[320] o para el control del dolor neuropático.^[321] Este amplio rango terapéutico ha originado un incremento en los casos de intoxicación aguda.^[322]

En el estudio se detectaron 63 intoxicaciones agudas por valproato que corresponden al 11,1% de las intoxicaciones medicamentosas y al 1,4% del total de intoxicaciones detectadas, estos valores son muy inferiores de los encontrados en los estudios multicéntricos realizados en Estados Unidos en los años 90, donde se detectaron entre 173 y 186 intoxicaciones agudas por este fármaco a lo largo de un período comprendido entre uno y dos años de estudio retrospectivo.^[323,324]

El 92% de los pacientes (n=58) presentaban signos clínicos inespecíficos como náuseas, vómitos, confusión y dolor abdominal, con concentraciones del fármaco entre 100-150 µg/mL, valores ligeramente superiores a otras series de casos donde el 71% de los pacientes con niveles de valproato superiores al rango terapéutico presentaban signos clínicos de letargia.^[323]

Las intoxicaciones por ácido valproico en concentraciones bajas están consideradas una causa asintomática de hiperamonemia,^[325,326] por lo que se realizaron tests analíticos que demostraron valores elevados de amonio, lipasa y amilasa junto con trastornos metabólicos caracterizados por hipernatremia y acidosis metabólica en el 15% de los pacientes (n=9), valores superiores en comparación a los detectados en otro estudio publicado que únicamente el 2,5% del total de 81 pacientes (n=2) con concentraciones inferiores a 450 µg/mL presentaban hipernatremia.^[327]

Únicamente un paciente del estudio, tenía valores de valproato próximos a 350 µg/mL (331 µg/mL) con pancreatitis aguda acompañada de taquicardia, trombocitopenia e hipotensión, por lo que los valores analíticos alterados en suero de manera aislada no son suficientes razones^[328] para modificar el manejo terapéutico del paciente, ya que deben valorarse los signos clínicos y pruebas complementarias.^[329,330]

La determinación de la concentración de valproato se llevó a cabo mediante ensayos de polarización de fluorescencia automatizada, que posee una sensibilidad y especificidad aceptables para ese fármaco en un tiempo de respuesta corto pero no es considerada la técnica de elección,^[331-333] al no permitir una correcta diferenciación entre los diferentes metabolitos.^[334,335] Es necesario monitorizar las concentraciones terapéuticas de estos fármacos antiepilépticos de manera rutinaria,^[336-338] permitiendo mejorar los resultados clínicos, reduciendo los efectos adversos y aumentando la efectividad,^[339,340] porque en la mayoría de las ocasiones los valores de la concentración de ácido valproico en rango tóxico no correlacionan con los síntomas clínicos de toxicidad en el organismo a nivel cardiovascular o del sistema nervioso central.^[341,342]

9.4. FENITOÍNA

La fenitoína fue introducida como anticonvulsivante en 1937 por los doctores H. Houston Merrit y Tracy Putnam, constituyendo la primera línea de tratamiento de las crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas, bien sea de manera aislada o combinada con otros antiepilépticos, aunque su toxicidad es menos frecuente que la producida por la carbamacepina o el ácido valproico.^[343,344]

En el estudio, las intoxicaciones agudas por fenitoína corresponden al 3,5% de las intoxicaciones químicas/farmacológicas (n=20) y al 0,43% del total de las intoxicaciones agudas durante el período 2015, estos resultados son ligeramente inferiores a los detectados en el Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A Coruña durante los meses de agosto-diciembre 1998, donde se registraron 124 pacientes (7,27%; n=1706) con intoxicación aguda.^[345]

Se consideraron concentraciones de fenitoína superiores a 20 µg/mL como valor a partir del cual se consideran intoxicaciones medicamentosas, al superar el rango terapéutico aceptado y pueden producirse cuadros clínicos no deseados,^[346,347] que son reversibles y correlacionan con los niveles del tóxico en sangre.^[348,349]

El 65% de los casos (n=13) se encontraban asintomáticos o presentaban síntomas clínicos leves, compatibles con disfunción del sistema nervioso central^[350] como nistagmus, diplopía y ataxia posiblemente debidos a toxicidad cerebelosa al presentar concentraciones entre 20-30 µg/mL, valores semejantes a los encontrados en la serie de

94 casos donde 59 de ellos sufrían ataxia cerebelosa.^[351,352] Las crisis tónico-clónicas son muy raras pero generalmente ocurren en concentraciones muy elevadas del tóxico, en 3 de los 7 casos con valores de fenitoína entre 30-40 µg/mL se observó “intoxicación paradójica” con exacerbación de las convulsiones sin evidencia de sobredosificación.^[346,353,354]

En China, los medicamentos compuestos por fenitoína junto con efedrina y teofilina son ampliamente prescritos para ser utilizados en el tratamiento de espasmos bronquiales inducidos por asma bronquial y bronquitis asmática crónica, por lo que en estos últimos años existen varios artículos publicados sobre la toxicidad de estos fármacos,^[355,356] donde las concentraciones de fenitoína encontradas en 92 pacientes (n=104) varían entre 14,5-94,12 µg/mL^[357,358] con diversos síntomas clínicos manifestados en ataxia, diplopía o nistagmus horizontal binocular junto con pérdida de apetito, náuseas y fatiga.^[359,360]

9.5. FENOBARBITAL

El fenobarbital es un barbitúrico de larga duración que actúa sobre el sistema nervioso central y se usa como tratamiento antiepiléptico desde su descripción en el año 1910.^[361] La incidencia de las intoxicaciones por fenobarbital ha disminuido de manera importante en las últimas décadas, ya que durante los años 70 en Estados Unidos era la sustancia más comúnmente utilizada en los intentos de suicidio,^[362,363] estos datos correlacionan con los hallados en el estudio ya que las intoxicaciones por este fármaco corresponden al 1,2% de las intoxicaciones químicas/farmacológicas (n=7) y a valores cercanos al 0,2% del total de las intoxicaciones agudas.

Los casos de intoxicaciones agudas presentan un amplio espectro de síntomas clínicos a nivel del sistema nervioso central que varían desde somnolencia, irritabilidad nistagmus hasta colapso cardiovascular, shock, fallo respiratorio, coma y muerte del paciente,^[364,365] esto se puede observar en la clínica presente en los pacientes intoxicados del estudio, donde el 42,9% (n=3) presentaba únicamente nistagmus y ligeros signos de desorientación. Las concentraciones tóxicas de fenobarbital se sitúan en valores superiores a 40 µg/mL,^[366,367] aunque la relación entre las concentraciones del fármaco en plasma y los efectos adversos varían en función del desarrollo de la tolerancia.^[368]

Los pacientes con intoxicación aguda por fenobarbital se clasifican en 4 grados, en función de los síntomas y signos clínicos presentes y las concentraciones del fármaco en plasma.^[369,370] El 100% de los pacientes del estudio (n=7), se clasificaron en grado I caracterizado por depresión del SNC donde el paciente se encuentra aletargado pero al ser excitado es capaz de responder a estímulos-preguntas y las concentraciones del fármaco tenían valores entre 40-60 µg/mL.

9.6. LITIO

Los casos de intoxicación aguda por litio corresponden al 1,5% (n=9) de las intoxicaciones químicas/farmacológicas detectadas en el año 2015, valores muy inferiores a los del estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Ramón y Cajal durante el período de 54 meses (1-enero-2011 al 30-abril-2015), donde se detectaron 52 intoxicaciones agudas por este fármaco^[371] aunque a nivel mundial la prevalencia ha disminuido notablemente en los últimos años.^[372,373]

El litio se considera el tratamiento de elección en el trastorno bipolar^[374,375] como estabilizador del ánimo. No obstante, el estrecho margen terapéutico y la influencia de la función renal son factores que aumentan la toxicidad de dicho fármaco,^[376,377] requiriendo atención continua valorando su dosificación y monitorizando los niveles del tóxico en el organismo.^[378,379]

La intoxicación crónica es la etiología más común en los pacientes ancianos, mayores de 70 años,^[380,381] presentando como manifestaciones clínicas deterioro progresivo de todos los órganos y reducción de los mecanismos homeostáticos^[382,383] siendo una consecuencia de la incorrecta eliminación de este tratamiento, ya que en general, en estos pacientes pluripatológicos y con múltiples fármacos,^[384,385] la función renal está alterada^[386,387] al igual que puede ocurrir en los 2 pacientes observados del estudio, con edades comprendidas entre 72-85 años que presentaban clínica de debilidad muscular acompañada de apatía y temblores finos.

Las concentraciones de litio en suero clasifican a las intoxicaciones en 3 grados^[388,389] indicando la gravedad de dicha intoxicación en leve, moderado y grave, aunque su aplicabilidad tiene limitaciones porque la correlación entre las concentraciones de litio y la severidad de los síntomas clínicos es pobre.^[390,391]

El 77,7% de los casos (n=7) detectados en el estudio pertenecen al grado 1 al corresponder con valores de litio entre 1,5-2,5 mmol/L y síntomas clínicos inespecíficos como náuseas, vómitos, debilidad muscular e hiperreflexia.^[392,393]

El 11,1% de los sujetos intoxicados (n=1) se encontraban en el grado 2 con litemias entre 2,5-3,5 mmol/L y clínica compatible con rigidez, estupor e hipotensión, necesitando expansión del volumen plasmático y monitorización del tratamiento.^[394,395]

Únicamente un paciente presentó trastornos neurológicos severos con convulsiones repetidas, mioclonias generalizadas y coma, fue clasificado en grado 3 con valores de litio superiores a 3,5 mmol/L y requirió hemodiálisis para la resolución del cuadro clínico.^[396]

9.7. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Del resto de psicofármacos, los antidepresivos tricíclicos suponen el 2,3% de las intoxicaciones medicamentosas (n=13) y el 0,28% del total de intoxicaciones porque en la mayor parte de las ocasiones, su prescripción está asociada al de otros hipnóticos como las benzodiacepinas.^[149,397]

En otros estudios realizados entre los años 1988-1994 ^[134,118] en el Hospital Clínico de Salamanca y Hospital Universitario Central de Asturias, se observan valores comprendidos entre el 6,8% y el 14,5% respectivamente. La disminución en la frecuencia de intoxicaciones agudas por antidepresivos tricíclicos con respecto a décadas anteriores, fue debido a la introducción de los inhibidores de la recaptación de serotonina^[398,399] en el tratamiento de la depresión mayor y en los síndromes de dolor crónico que tenían un alto riesgo de suicidio^[400,401] y los barbitúricos, estos últimos de gran importancia en las décadas de 1970-1980 con porcentajes de intoxicaciones entre el 34%y 47,3%.^[402-404]

El 69,2% de los intoxicados (n=9) del estudio tenían concentraciones de antidepresivos en plasma/suero entre 200-400 ng/mL con signos clínicos muy anodinos, por lo que únicamente requirieron observación sintomática. No existen unos test diagnósticos específicos con la excepción del electrocardiograma, para facilitar a los clínicos el correcto diagnóstico y manejo de estos pacientes.^[405,406]

En el 30,8% restante de los pacientes (n=4) se encontraban en estado comatoso detectándose valores del fármaco superiores a 400 ng/mL.^[407] Al realizar los electrocardiogramas, dos de ellos mostraron signos de fibrilación auricular acompañada de taquicardias ventriculares con extrasístoles aisladas,^[408,409] requiriendo el ingreso inmediato en la Unidad de Cuidados Intensivos^[410] para el tratamiento de un colapso cardio-respiratorio.^[411,412]

9.8. BARBITÚRICOS

Los barbitúricos fueron durante las décadas de los años 50 y 60, los fármacos más frecuentemente utilizados en intentos de suicidio,^[413-415] hasta el desarrollo y sustitución de los mismos por las benzodiazepinas, medicamentos prescritos de manera casi rutinaria que se convirtieron en el hiposedante de acción corta de elección en el tratamiento de patologías psiquiátricas.^[416,417]

En el estudio se detectó únicamente un paciente con intoxicación aguda por barbitúricos frente a los 248 pacientes intoxicados por benzodiazepinas. Presentaba como manifestaciones clínicas hipotensión, hipotermia sedación y arreflexia, compatibles con una intoxicación aguda por barbitúricos moderada como se refleja en la bibliografía de los años 70,^[418,419] cuando fue el auge del estudio de estos casos.

Se ha demostrado toxicológicamente que un valor superior a 200 ng/mL, indica el uso de uno de estos medicamentos al menos en los 3 días previos al análisis, ya que la concentración del fármaco y la dosis ingerida se correlacionan bien para determinar su toxicidad en el organismo.^[420,421] La concentración detectada en la orina del paciente intoxicado fue de 1142 ng/mL mediante un inmunoensayo automatizado, siendo un método rentable y sensible.^[422,423] Los análisis confirmatorios de esta intoxicación, se realizaron con la técnica “gold stardart”, cromatografía de gases/espectrometría de masas desarrollada en los años 60^[424,425] y permite la caracterización de los diversos tipos de barbitúricos en todos los especímenes del organismo.^[426,427]

9.9. PARACETAMOL

El paracetamol es uno de los analgésicos más utilizados en los países occidentales y sus intoxicaciones son un problema frecuente al ser la causa principal de fallo hepático

agudo,^[428,429] en el estudio se indica una frecuencia del 0,5% de las intoxicaciones medicamentosas (n=3) y el 0,1% del total de las intoxicaciones, cifras muy inferiores a las referidas en otro estudio realizado entre los años 1995-2009 en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza con una frecuencia del 1,6%^[165] y en los hospitalizados de la región de Calgary (Canadá) entre 1999-2005,^[430] donde se detectaron 1543 casos y no encontrándose diferencias significativas entre la edad de los sujetos intoxicados.

Es recomendable la determinación de la concentración de paracetamol, debe ser medida a las 4 horas tras la ingestión para determinar su valor y según el nomograma Rumack-Matthews específico^[431,432] valorar la toxicidad del fármaco,^[433] sus posibles daños hepáticos y establecer un rápido tratamiento con N-acetilcisteína como antídoto ya sea vía oral o intravenosa,^[434,435] en muchos casos esto no es posible por retraso en el diagnóstico o la demora en acudir al hospital.^[436-438]

En el estudio, los pacientes que presentaron una clínica inespecífica de náuseas, vómitos y acidosis láctica (demostrada analíticamente), tenían valores entre 185,10 µg/mL y 189,32 µg/mL, muy superiores al valor de referencia que indica toxicidad,^[439] concentraciones superiores a 120 µg/mL. Estos casos no presentaban alteración en las pruebas de función hepática (AST y ALT) con valores dentro del rango de la normalidad, éstas son un predictor de daño hepático y respuesta al tratamiento^[440,441] muy semejante a lo encontrado en otros casos clínicos de intoxicación por este fármaco.^[442]

En cambio, el único caso con concentraciones en plasma de 203,47 µg/mL, después de más de 72 horas tras la ingestión, presentaba signos de fallo hepático agudo, ictericia, encefalopatía y concentraciones de AST y ALT >2000 UI/mL,^[443] siendo necesario su manejo más específico en la Unidad de Cuidados Intensivos, al igual que lo mostrado en estudios de fallo hepático por paracetamol.^[444,445]

9.10. MONÓXIDO DE CARBONO

Las intoxicaciones por monóxido de carbono suponen aproximadamente unas 50000 visitas anuales a los servicios de emergencia en Estados Unidos,^[446] contribuyendo unas 2700 muertes al año.^[447] En Europa entre los años 1980-2008 se registraron

140490 muertes debidas a inhalaciones de monóxido de carbono que corresponde con una tasa de 2,2 muertes por 100.000 habitantes.^[448]

En el estudio, la frecuencia detectada corresponde al 0,9% de las intoxicaciones químicas/farmacológicas (n=5) y al 0,1% del total de las intoxicaciones agudas siendo relativamente baja en nuestra región,^[120,154] valores muy distantes con respecto al resto del país, según lo expuesto en el informe del *Sistema de Toxicovigilancia Español* (STE) para productos químicos^[449] que coordina la *Fundación Española de Toxicología Clínica* (FETOC) de este año 2015, con una frecuencia del 44% que sigue la tendencia en ascenso y repunte de los últimos años. Una medida fundamental es incidir poblacionalmente en la prevención de gases tóxicos derivados de las malas combustiones a nivel doméstico.^[231,159]

El monóxido de carbono es un gas inodoro, insípido, incoloro y no irritante producido como resultado de una combustión incompleta,^[450,451] por lo que los síntomas de su intoxicación a menudo son inespecíficos e irreconocibles en el Servicio de Urgencias hospitalaria.^[452,453]

El método empleado en la detección de las sospechas de intoxicación por monóxido de carbono consistió en la determinación de los valores de carboxihemoglobina en sangre total,^[454-456] se obtuvieron valores que variaban entre 15,30% a 19,10% en los pacientes leves (n=3), que presentaban síntomas como náuseas, vómitos o cefaleas intensas^[457,458] en función de su tiempo de exposición al tóxico.

Los valores intermedios de carboxihemoglobina (25-30%) no son útiles para correlacionar los síntomas iniciales del paciente con su pronóstico, por lo que las decisiones médicas no pueden basarse únicamente en los valores aislados detectados del tóxico si no han de correlacionarse con los datos clínicos y las pruebas complementarias^[459,460]

Los pacientes más graves de este estudio (n=2), atendidos en este hospital del Área Sanitaria IV, tenían valores entre 24,8% y 30,90% pero sus síntomas clínicos variaban desde encontrarse mínimamente sintomático a un estado de coma,^[461,462] falleciendo a las pocas horas a pesar de instaurarse como tratamiento oxigenoterapia,^[463] al igual que ocurre en otros estudios publicados en adultos y niños.^[464,465]

9.11. METALES PESADOS (COBALTO, CROMO Y TITANIO)

Mención aparte merecen las intoxicaciones por metales pesados (cobalto, cromo y titanio) debidas fundamentalmente a fallos en las prótesis totales de cadera tipo metal-metal, que conllevan a intervenciones quirúrgicas traumatológicas para su sustitución por mal funcionamiento, una vez descartadas otras causas de la elevación significativa de los niveles en sangre de cobalto y cromo.^[466,467]

En el laboratorio, los valores analíticos se determinaron en muestras en suero sin aditivos, son diferentes los requisitos de las muestras comparadas con los estudios realizados en 2001 y 2009, que requerían sangre total en tubos con EDTA K₂^[468,469] aunque las concentraciones iónicas pueden determinarse en ambos especímenes^[470] mediante la técnica “gold standard” basada en la espectrometría de masas con acoplamiento inducido que presenta una sensibilidad cercana al 98%.^[471,472]

Actualmente no existe un consenso entre los expertos para determinar los valores de referencia que pueden predecir una metalosis o un fallo de la prótesis, al obtener valores de sensibilidad en la detección de estos iones entre el 38% y el 56%.^[473,474] Otros autores consideran que únicamente la detección de niveles altos en sangre de estos iones, no son suficientes para estimar los posibles efectos adversos en el organismo o recomendar una cirugía y tienen que ser complementados con una clínica sugestiva de fallo protésico y pruebas de imagen que lo avalen.^[475,476]

En el estudio, se consideraron como valores de referencia a partir de los cuales puede existir un fallo de la prótesis, las concentraciones de cobalto y cromo superiores a 5 µg/L y 0,9 µg/L respectivamente, basándose en los estudios realizados en las últimas dos décadas.^[468,477] El 72% de los casos (n=18) presentaban síntomas a nivel local que correspondían con problemas dermatológicos, debilidad muscular asociada con signos inflamatorios y necrosis, pérdida de peso o fatiga,^[478-480] concentraciones de cromo entre 1,00-2,5 µg/L y de cobalto 6,30-9,00 µg/L, valores semejantes a los hallados en otros estudios de similares características.^[481-483]

El 28% restante de los casos (n=7), presentaban valores de cobalto y cromo entre 14,30-27,00 µg/L y 3,5-4,40 µg/mL respectivamente, junto con síntomas en órganos a distancia produciendo polineuropatías periféricas con disestesia,^[484,485] miocardiopatías,^[486] síntomas visuales o hipotiroidismo,^[487] requiriendo un recambio

protésico urgente. Estas concentraciones en suero son semejantes a los estudios que muestran valores de cromo entre de 14,3 µg/L y 48 µg/L y de cobalto entre 398 µg/L y 506 µg/L.^[488,489]

Las intoxicaciones por titanio cuando la concentración en suero es superior a 1 µg/L, generalmente producen efectos locales a nivel dentario y articular que han sido estudiadas en los últimos años.^[490,491]

En el estudio, el 66,6% de los casos (n=4) presentaba valores entre 1,70-2,70 µg/L con ligeros síntomas clínicos de procesos inflamatorios locales o reacción por alérgica por hipersensibilidad.^[492,493] La clínica de los pacientes con concentraciones entre 4,60-18,00 µg/L (n=2) era compatible con inicios del síndrome de la uña amarilla al asociarse con manifestaciones respiratorias crónicas o de destrucción del implante protésico, aunque suele confirmarse con concentraciones superiores a 25 µg/L.^[494,495]

10. CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Algunos de los pacientes intoxicados de manera aguda y atendidos en el Servicio de Urgencias (n=606) presentaban lesiones concomitantes, que muchas veces han ocurrido de manera accidental y otras son intencionadas. Destacan el TCE con/sin heridas y cefalea postraumáticas (n=208; 34,3%) y la patología neurológica (n=166; 27,4%). Estas cifras son muy variables en la literatura consultada, ya que existen valores del 18,7% en el estudio multicéntrico HISPATOX del año 2006,^[113] del 44,5% en el año 1998 en el Complejo Hospitalario San Millán de Logroño,^[135] del 50% en el estudio realizado en el Hospital Universitario Central de Asturias en los años 1988-1989^[118] y finalmente, hasta el 79,8% de los pacientes atendidos en el Hospital de Povisa de Pontevedra en 2013,^[166] e incluso en Asturias en el año 2007, los valores en el Área Sanitaria III fueron que el 78,1% de los pacientes presentaban manifestaciones clínicas neurológicas.^[120]

La discrepancia de los resultados puede deberse en mayor o menor medida a la recogida de los datos en la historia clínica o a la correcta cumplimentación del cuestionario sobre intoxicaciones agudas.

Aparte de las neurológicas, los pacientes del estudio, presentan en segundo lugar otras manifestaciones clínicas, correspondientes a patología cardíaca en forma de

palpitaciones, dolor torácico o síncope en el 25% de los casos (n=115) y en tercer lugar, el 23,9% de los pacientes manifestaban síntomas digestivos como epigastralgia o vómitos (n=110).

Estos valores difieren de los encontrados en los años 90 en el Principado de Asturias, en los cuales el 21,4% de los sujetos presentaban síntomas respiratorios,^[118] entre los años 2005-2008 en Pontevedra, las manifestaciones digestivas estaban presentes en el 14,8% de los casos^[161] o las del año 2007 en el Área Sanitaria III del Principado de Asturias, donde el 21% del total de atendidos presentaba lesiones traumatológicas.^[120]

En el caso de los sujetos con intoxicaciones analizadas de en el Laboratorio de Rutina, por ser controles y/o seguimientos de las tóxico-dependencias por parte de la Unidad de Toxicomanía, únicamente el 1% de los pacientes (n=19) que acuden a revisiones, presentan alguna lesión concomitante que sea digna de reseñar y en el 73% (n=14) corresponden con manifestaciones clínicas de tipo neurológico (mareos, inestabilidad en la marcha...) pudiendo ser debidas a la propia intoxicación o a lesiones previas por la drogodependencia.

Con respecto a los pacientes intoxicados con fármacos, el 20% de los mismos (n=115) presentan lesiones concomitantes asociadas al episodio clínico, destacando la patología neurológica (n=77; 67%) y los problemas respiratorios (n=15; 13%). En diversos estudios también se ha demostrado la existencia de problemas somáticos en las intoxicaciones medicamentosas y los porcentajes se sitúan entre el 26,5% y el 61,8%.^[132,139]

En cuanto a las medidas terapéuticas empleadas para el tratamiento de las intoxicaciones agudas, únicamente se recogieron datos de las realizadas en el Servicio de Urgencias, ya que son consideradas vitales para la resolución del cuadro y la estabilidad clínica del paciente.

El 95,2% de los pacientes asistidos (n=2358) recibieron tratamiento sintomático o inespecífico que no fue recogido en el cuestionario o en la historia clínica, por lo que es muy difícil la comparación de estos resultados con los obtenidos en los estudios

multicéntricos españoles (SEMESTOX e HISPATOX) de los años 2000 y 2006, donde figuran frecuencias del 71,6% y 54% respectivamente^[112,113] o en los años 1994 y 2004 con valores entre el 52,8% y 35,7%^[148].

Únicamente en un 4,8% de las intoxicaciones atendidas (n=120) se emplearon medidas terapéuticas. En el 31,7% de los casos (n=38) fue preciso realizar de manera conjunta un lavado gástrico con administración de carbón activado con/sin perfusión de flumazenilo, siguiendo las recomendaciones iniciales de los años 90^[496-499] que fueron actualizadas en los años 2005 y 2014,^[500-505] en las cuales existe un nivel de evidencia muy importante donde la utilización de estas terapias producen una disminución significativa de la absorción de los tóxicos por parte del organismo.

Los valores aportados son semejantes a los publicados en la literatura, con cifras del 29,84% y 28,6%^[112,113] lo que demuestra un uso eficiente de estas técnicas instrumentales en los hospitales españoles, aunque lo ideal sería la ingestión de carbón activado en vez de tantos lavados gástricos, para obtener cifras en torno al 10-17%,^[120,505,506] estas medidas que son propuestas a nivel internacional ya que ninguno de los tratamientos de descontaminación gástrica presentan un beneficio en el pronóstico de los pacientes.^[508]

En Europa y Estados Unidos, existe mucha controversia en relación a la utilización de carbón activado (charcoal) porque no se considera efectiva su aplicación si el tiempo entre la intoxicación y la aplicación del procedimiento es superior a una hora, al disminuir significativamente la biodisponibilidad en el organismo, del 56% en una hora al 22% a las 2 horas.^[509,510] Se ha demostrado que la aplicación de varias dosis no conlleva a un aumento en la frecuencia de complicaciones a corto plazo en estos pacientes.^[511]

En los años 80 y 90, el uso del lavado gástrico como tratamiento estaba muy extendido, como lo demuestran los estudios de los años 1978-1984, 1988-1989 y 1993-1994 donde los valores se situaban en torno al 68,9% 49,5% y 34% respectivamente.^[126,118,134] En el estudio realizado en Oslo (Noruega) a mediados de los años 2000, se muestra un clara disminución en la utilización de esta técnica ya que únicamente 162 casos (17%) requirieron de este tratamiento por las características de la intoxicación aguda.^[512]

En el estudio, el 68,3% de los pacientes intoxicados (n=82) requirió tratamiento farmacológico con el uso de antídotos específicos, cifras mucho más elevadas que las publicadas en estudios previos sobre intoxicaciones medicamentosas, donde los porcentajes varían notablemente de unos a otros, con frecuencias del 12,4%, el 20,76% o el 52,1%.^[165,112,149]

En las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias, se utilizó flumazenilo en 41 de los casos de intoxicación por benzodiazepinas, naloxona en 8 intoxicaciones por opioides, combinación de flumazenilo y naloxona en 19 pacientes politoxicómanos y tiamina (vitamina B1) con piridoxina (vitamina B6) en 14 intoxicaciones etílicas, siguiendo las recomendaciones internacionales de su aplicación en situaciones de urgencia médica.^[513]

Las indicaciones del tratamiento con flumazenilo están ampliamente descritas, valoradas y aceptadas,^[514] al ser el antídoto farmacológico más frecuentemente empleado a nivel mundial, por la elevada frecuencia en las últimas décadas de intoxicación por benzodiazepinas,^[515] como se demuestra en el estudio realizado en España entre 1985-1995, donde se produjo un incremento medio anual del 1,6 de la dosis diaria por 1.000 habitantes.^[516]

En lo relativo al Principado de Asturias, se muestran valores semejantes a los del estudio realizado en el año 2007 en el Área Sanitaria III, en el cual el 68,9% de los pacientes intoxicados requirieron tratamiento farmacológico.^[120]

El tratamiento específico con N-acetilcisteína establecido en todas las intoxicaciones agudas por paracetamol (n=3) fue llevado a cabo siguiendo el nomograma establecido^[437] una vez determinadas las concentraciones del fármaco y siguiendo las recomendaciones incluidas en la Guía de Práctica Clínica del año 2005 de la *American Association of Poison Control Centers*.^[517]

Dada la eficacia de los anticuerpos Fab antidigoxina se recomienda la disponibilidad de este antídoto en los hospitales de referencia para los casos de intoxicación digitalica grave que deberá dosificarse en función de los valores de la concentración de digoxina total determinada analíticamente en el sujeto intoxicado.^[518]

Sin embargo, por su elevado precio y baja disponibilidad en nuestro país, su uso debe restringirse a los casos en los que exista clínica de inestabilidad hemodinámica, trastornos cardíacos del ritmo (arritmias malignas) o hiperpotasemia severa refractaria al tratamiento convencional.^[519,520]

11. DERIVACIÓN DE LOS PACIENTES

Las acciones finales llevadas a cabo por parte del Servicio de Urgencias (n=2478) más frecuentes son observación domiciliaria/alta (n=942; 38%), ingreso (n=489; 19,7%) ya sea en planta o en UCI, dependiendo de la etiología de la intoxicación aguda y por último, seguimiento por parte de su Centro de Salud Mental (n=399; 16,1%), porque el 52,8% de los pacientes atendidos (n=1309) tienen antecedentes de patología psiquiátrica.

El porcentaje de pacientes dados de alta directamente o tras un período de observación de 24 horas es similar en la mayoría de los estudios publicados en los Servicios de Urgencias durante los últimos años, con valores del 71,4%, 73,1%, 74,3% y 77,4%^[152,135,161,131] y en los estudios multicéntricos SEMESTOX e HISPATOX,^[112,113] se reflejan datos con porcentajes cercanos al 80% (79,6% y 80,25% respectivamente).

Los ingresos hospitalarios tienen frecuencias similares (18,1%) a las halladas en el Complejo Hospitalario San Millán de Logroño^[135] y muy superiores al estudio multicéntrico SEMESTOX ya que corresponden a un 10,4%.^[112] Frecuencias inferiores al 10% son detectadas en los estudios realizados en el Hospital Universitario de Canarias durante el año 1994 y el llevado a cabo entre los años 2005-2008 en Pontevedra, con valores del 7,95% y 9,2% respectivamente.^[521,161] Estos porcentajes tan bajos pueden ser debidos a un mayor conocimiento y preparación en la rama de Toxicología Clínica, por parte de los profesionales sanitarios discriminando los pacientes que deben ser o no ingresados.

Con respecto a los seguimientos por parte del Servicio de Psiquiatría, existen frecuencias inferiores a las halladas en este estudio, como el 8,1% detectado en La Rioja^[135] o superiores como la registrada en el Hospital de Povisa que presenta un valor del 32,1%.^[166] Estos valores han disminuido con respecto a las intoxicaciones agudas de los años 80 y 90 en la Comunidad de Madrid, donde los porcentajes de remisión de pacientes al Servicio de Psiquiatría eran cercanos al 50%.^[122,133]

En el Área Sanitaria III del Principado de Asturias, se recogen porcentajes mayores al Área Sanitaria IV, donde el 93% de los casos fueron resueltos en Urgencias y sólo un 7% de los pacientes requirió el ingreso hospitalario.^[120]

La mortalidad de las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias fue del 0,04% (1 fallecido) similar a la publicada en otros estudios de los años 2000.^[112,120] Fue debida a una poliintoxicación por drogas de abuso en un paciente toxicómano que derivó en sepsis generalizada fulminante. En el estudio publicado en el año 2014 con los datos recogidos en la población mayor de 65 años en la Comunidad de Navarra, se expone una mortalidad del 1,04%.^[165] En el estudio multicéntrico EXITOX 2012, los autores hallan una tasa de mortalidad debida a intoxicación aguda en España de 0,5 casos/100.000 habitantes,^[162] resultados ligeramente superiores a los encontrados en el Principado de Asturias.

Los estudios internacionales realizados en Europa del Este y países de Oriente Medio, refieren que un 64,8% de los sujetos fueron dados de alta, entre el 33,1% y el 82,16% ingresados para resolución del episodio o seguimiento por el Servicio de Psiquiatría y en el 0,7% y 1,3% de las intoxicaciones agudas respectivamente, se produjo el fatal desenlace con el fallecimiento del individuo.^[218,522]

En los estudios realizados en Madrid y Barcelona en los años 90, los sujetos con trastornos adictivos a drogas tienen una mayor tasa de mortalidad, aproximadamente 15 fallecimientos/100.000 habitantes, suelen ser varones en edades comprendidas entre 15-49 años.^[110,111] Las drogas más frecuentes detectadas son los opiáceos (heroína – 61,3% y metadona – 35,6%) y la cocaína (53,7%) aunque el policonsumo es el patrón imperante y la combinación de diferentes sustancias es la situación más habitual como se demuestra en los datos obtenidos en Galicia durante el período 1997-2001.^[523]

En cambio, los datos registrados en el País Vasco entre los años 1989-2001, mostraron un total de 1207 defunciones por causa tóxica aguda, lo que significa el 0,45% del total de fallecimientos, con una tasa bruta de 3,58 muertes por 100.000 habitantes, cifras muy inferiores a las registradas en las principales ciudades españolas, donde la etiología accidental fue la más frecuente (82,19%), seguida de la intencional (12,43%).^[524]

A nivel mundial, la tendencia era semejante según lo publicado en Estados Unidos, donde se recogía la existencia de 17293 intoxicaciones agudas informadas a los servicios de emergencia a nivel nacional durante el año 1994, de las cuales en el 5% de ellas (n=865) se produjo el fallecimiento del sujeto.^[525]

En el estudio, dentro de los casos por intoxicaciones agudas por sustancias de abuso detectadas en el Laboratorio de Rutina (n=1538) para los controles o seguimientos de tóxico-dependencias, los resultados muestran un predominio claro de revisiones pautadas, bien sea por parte de su Centro de Salud Mental (n=1446; 94%) o por su Centro de Salud (n=56; 3,6%). Únicamente el 0,1% (n=2) recibe la observación domiciliaria/alta definitiva. No existen datos de ingresos definidos por parte de los responsables del Servicio de Psiquiatría.

Las intoxicaciones químicas/farmacológicas, al darse en pacientes con una media de edad más elevada, las acciones finales (n=570) más frecuentes llevadas a cabo por los profesionales médicos responsables de estos casos, son seguimiento médico (n=302; 53%) hasta casi la práctica resolución del cuadro, ingreso hospitalario (n=211; 37%) en los Servicios de UCI o Medicina Interna para los casos más graves y alta médica (n=26; 4,6%).

En el 1,9% de los casos (n=11) se produjo el éxitus del paciente como consecuencia de las complicaciones clínicas derivadas de la pluripatología subyacente, acentuadas con la intoxicación aguda farmacológica, son datos semejantes a los hallados en el estudio realizado a pacientes mayores de 65 años entre los años 1995-2009 en Zaragoza,^[165] donde se registraron 8 fallecimientos (1,04%).

Estos valores también pueden ser comparables con los estudios llevados a cabo en los años 80-90 en las Unidades de Cuidados Intensivos, que muestran curaciones y alta de los pacientes ingresados cercanas al 90%.^[124]

Las frecuencias de fallecimiento en las últimas décadas han descendido al 5,9% como se muestra en el estudio multicéntrico andaluz de los años 2008-2013,^[220] con respecto a las halladas previamente y que correspondían con valores entre el 6,4% y el 9,1%,^[123,129] esta circunstancia depende fundamentalmente de las características del sujeto y de tóxico causante de la intoxicación aguda.

Si se comparan las cifras españolas con las del resto de Europa, en estudios realizados en las Unidades de Atención Extrahospitalaria, se pueden observar cifras muy semejantes ya que el 82% de los pacientes únicamente requirió observación del cuadro, el 17% fueron hospitalizados y solamente se produjo el fallecimiento del 0,6%.^[526,527]

12. PROBLEMAS LEGALES

Las lesiones y muertes relacionadas con vehículos motorizados son un problema significativo de Salud Pública en todo el mundo,^[528,529] uno de los factores importantes que contribuye a una mayor incidencia y gravedad de los accidentes automovilísticos es el alcohol,^[530,531] por lo que se requiere un esfuerzo preventivo, sanitario y social por parte de las Administraciones Públicas para obtener a corto plazo resultados en la disminución de la morbi-mortalidad.^[532]

La *National Highway Traffic Safety Administration* (NHTSA) de Estados Unidos, informó que 33808 personas perdieron la vida en 2009,^[533] 10839 muertes involucran a un conductor con una concentración de alcohol en sangre de 0.08 g/dL o superior.^[534] Lo mismo ocurre en Europa, solamente en Suecia entre 2003-2007, 1403 conductores murieron por accidentes de tráfico y en el 40% de ellos el resultado de toxicología fue positivo^[535] o en Turquía, donde aproximadamente en el 54,4% de los casos (n=662) relacionados con problemas de tráfico entre 2005-2007, se detectó alcohol en sangre teniendo una preferencia el sexo masculino del 57,2%.^[530]

La problemática jurídico-legal únicamente puede ser aplicable en las intoxicaciones agudas por etanol y drogas de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias, porque los procedimientos de detección de etanol en sangre y de custodia de las muestras tras un delito contra la Seguridad Vial, ya sea en forma de accidente de tráfico o atropello, deben realizarse lo más rápido posible y siguiendo los protocolos nacionales establecidos para ello.^[536,537]

Se debe reseñar en el estudio, la existencia de 19 casos implicados en delitos tipificados en la *Ley 6/2014 de 7 de abril*,^[106] de los cuales el 94,4% (n=17) tenía la tasa de alcoholemia en sangre por encima de 0,5g/L, lo que conllevará a multas

de 500 euros y retirada de 4 puntos del carnet de conducir. El 94,7% (n=18) de los sujetos son hombres con edades comprendidas entre los 19-77 años (promedio 40,89 años).

Además, se detectaron 5 casos positivos de sustancias de abuso en orina, siendo cannabis (n=2), anfetaminas (n=1), benzodiazepinas con cannabis (n=1) y poliintoxicación de varias sustancias (n=1).

Estos valores se pueden comparar con los últimos estudios nacionales realizados entre los años 2008-2009, con una muestra representativa de 3302 conductores españoles, donde el 81,4% eran hombres con edad promedio de 34,8 años y de los cuales el 17% eran positivos en alguna de las sustancias analizadas en aire espirado o saliva. El 6,6% de los conductores tenían una tasa de alcoholemia por encima del límite permitido (>0,05 mg/L en la respiración). Las drogas ilícitas más comunes entre los conductores fueron el cannabis (7,7%) y la cocaína (3,5%).^[536]

En el año 2015, se incluyeron 2744 conductores con edad promedio de 37,5 años donde el 77,8% eran hombres. El 11,6% de los conductores tuvieron al menos un hallazgo positivo para las sustancias evaluadas. Las sustancias que dieron positivo con mayor frecuencia fueron cannabis (7,5%), cocaína (4,7%) y alcohol (2,6%).^[538]

Se debe tener en cuenta que la medición de etanol por parte de los efectivos policiales se realiza con etilómetros de precisión empleando aire espirado, como medida indirecta para conocer la concentración de etanol en sangre, en cambio, el test confirmatorio consiste en la determinación directa de la concentración de etanol en suero extraída en un medio hospitalario. La mayoría de los estudios muestran una buena correlación entre ambas medidas de la concentración de etanol, a pesar de los cambios sufridos por la metabolización de la sustancia con el paso del tiempo en el organismo, por lo que los datos obtenidos por la policía son fiables para poder sancionar a los conductores involucrados en accidentes de tráfico.^[539-541]

Con respecto a las sustancias de abuso, los estudios realizados en muestras de saliva tomadas por la policía y confirmadas en orina o suero, demostraron que la precisión en la detección de fármacos fue >90% en la correlación saliva-suero para todas las sustancias y > 90% en orina-suero excepto para el cannabis (71,0%). De los casos de muestras saliva positivas para cualquier droga, el 97,1% de las muestras de suero correspondientes también fueron positivas para al menos una droga; de las muestras de

orina positivas a los medicamentos, solo el 82,4%. Esto implica que los tests de drogas en saliva junto con síntomas o signos de conducción bajo los efectos de las drogas permiten a los agentes de policía clasificar al sujeto para inhabilitar su conducción.^[542-544]

En estudio, si se analizan todas las intoxicaciones agudas en las que estaría implicado el etanol (n=1180), únicamente el 5,6% (n=138) de los casos atendidos estaría dentro de los límites permitidos por la Ley para circular por la vía pública al no superar el límite de alcoholemia en sangre de 0,5 g/L.

En Estados Unidos en los años 90 y 2000 se detectaron que entre el 30,4% y el 39% de los sujetos implicados en accidentes de tráfico, su tasa de alcoholemia estaba por encima del límite permitido 0,08 g/dL.^[545,546] En los últimos años, los estudios publicados sobre conductores implicados en accidentes de tráfico en Norteamérica muestran que entre el 62,3% y el 80% de los implicados eran varones con edades comprendidas entre los 15-83 años. Entre el 86,7% y el 96% de los conductores con concentraciones de alcohol positivas sobrepasaban el límite legal establecido en esos países.^[531,547,548]

En Europa, el 39% de los atropellos mortales en Reino Unido fueron producidos por conductores que superaban el límite de alcoholemia,^[549,550] el 24% de los accidentes automovilísticos en Finlandia y el 12% de los ocurridos en Alemania son atribuibles al consumo excesivo de alcohol.^[551,552] Estudios publicados en los países occidentales (Italia, Portugal, Bélgica y Holanda), muestran que entre el 18,1% y el 55% de los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias por accidentes de tráfico ocurridos con frecuencia durante el fin de semana, tenían concentraciones de etanol superiores al límite permitido, así mismo, era común que fuesen hombres (70-80%) jóvenes (edades entre 20-45 años) y en algunas ocasiones con ingesta concomitante de sustancias de abuso psicotrópicas (7,4%-10,7%).^[553-555]

Por este motivo, en los últimos años, la mayoría de los países han adoptado medidas legales para concienciar a la población estableciendo los límites de tasas de alcoholemia más estrictos, que permitan minimizar este problema socio-sanitario que fue aumentando desde la década de los años 70.^[556,557] La correcta aplicación de las sanciones ha conllevado en los diferentes países una reducción entre el 4-15% en los accidentes mortales en los últimos años.^[558-560]

13. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

13.1. LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio están en relación con la recogida de los datos obtenidos a partir de la historia clínica del paciente, las técnicas analíticas empleadas en el laboratorio, la falta de estudios previos de investigación concretos en algunos de los tóxicos y los problemas judiciales derivados de los resultados analíticos.

1. La recogida de los datos, en algunas ocasiones, no estaba documentada por parte del facultativo encargado del paciente toda la información del episodio clínico concreto, como antecedentes personales o medicación previa por lo que los datos obtenidos pueden ser inferiores. Así mismo, existe una pérdida de información en lo referente a episodios previos o sujetos que acuden a otros hospitales comarcales al no existir una correcta vinculación para captar la información de los sistemas informáticos entre los diferentes hospitales de la región.
2. Las técnicas analíticas empleadas en el Laboratorio de Respuesta Rápida como el screening para las sustancias de abuso, poseen su propia sensibilidad y especificidad y sus resultados no distinguen entre consumo habitual, ocasional o esporádico. Es muy difícil diferenciar las intoxicaciones crónicas agudizadas de los episodios agudos propiamente dichos, por ese motivo hay que relacionar los valores analíticos con los signos y síntomas clínicos del paciente.
3. La falta de estudios previos que relacionen todas las intoxicaciones tratadas en este estudio, aunque es de reseñar que existen tesis doctorales e investigaciones previas en alguno de los ámbitos como en los Servicios de Urgencias o en las Unidades de Cuidados Intensivos sobre el alcohol y sustancias de abuso, las intoxicaciones farmacológicas o de manera aislada cada uno de los tóxicos.
4. Por último, otro problema son las solicitudes judiciales para custodia o contraanálisis de las muestras investigadas, ya que en muchos de los casos, se recibe la notificación por parte de la Administración de Justicia entre 3-6 meses

desde la detección del caso, por lo que los valores reflejados pueden estar ligeramente infraestimados.

13.2. FORTALEZAS

Entre las fortalezas del estudio caben destacar el tamaño muestral, la variedad de tóxicos analizados y el aporte social del análisis de estas sustancias de abuso con implicaciones legales.

Por una parte, el elevado tamaño muestral junto con la gran variedad de tóxicos analizados, permite obtener una distribución representativa de la población a estudio y establecer relaciones significativas entre las diversas variables en todos los grupos de intoxicaciones estudiadas, incluso en algunos tóxicos como los metales pesados, donde el número de casos es más reducido por la baja prevalencia de este tipo de intoxicaciones agudas.

Por otra, los resultados analíticos de sustancias de abuso de las muestras remitidas por el Servicio de Urgencias, ayudan al análisis de la situación actual sobre el consumo de sustancias y sus consecuencias en múltiples niveles tanto médico como social facilitando un contraste con el resto de países europeos.

VI. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES

Primera.- La incidencia de intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias hallada en el estudio es superior a la publicada previamente en concordancia con la tendencia de los últimos 20 años, con un valor de 764 casos/100.000 hab/año.

Segunda.- La edad media de los intoxicados en el estudio fue de 44,06 años (DS 16,33), algo mayor en mujeres y con una mayor DS que en los hombres.

En las intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en Urgencias, la edad media es ligeramente superior a las analizadas en el Laboratorio de Rutina en un contexto de seguimiento de toxicomanías, siendo las de los pacientes con intoxicaciones químicas/farmacológicas o por tratamientos médico-quirúrgicos previos superior al de resto de los casos.

Tercera.- La distribución por sexos a nivel global fue 1,5:1 hombres:mujeres, valores semejantes a los encontrados en estudios previos de similares características y estas proporciones se mantienen estables en las diferentes intoxicaciones excepto en las detectadas en el Laboratorio de Rutina por seguimiento de tóxico-dependencias, donde los valores corresponden a un 4,6:1 hombres:mujeres.

Cuarta.- La distribución semanal de las intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en Urgencias tiene una frecuencia mayor durante el fin de semana. En la distribución mensual, los casos agudos predominan durante los meses de verano.

En las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso analizadas en el Laboratorio de Rutina a petición de los Servicios extrahospitalarios (Salud Mental) y en las intoxicaciones químicas/farmacológicas existe un claro predominio durante los días laborables.

La tendencia en las intoxicaciones por sustancias de abuso detectadas en el Laboratorio de Rutina corresponde con los controles periódicos de seguimiento de

tóxico-dependencias cada 3-6 meses. En las intoxicaciones químicas/farmacológicas, el mes con mayor frecuencia es junio manteniéndose frecuencias más o menos constantes el resto del año.

Quinta.- La mayoría de los pacientes atendidos en Urgencias refieren una ingesta de sustancias de abuso de manera voluntaria, figurando un 16,5% como tentativas de suicidio con benzodiazepinas, siendo la mayor parte mujeres con edades entre los 41-50 años. Sin embargo, solamente un 0,5% de los casos por drogas de abuso analizados en el Laboratorio de Rutina, están referenciados como tentativas de suicidio.

En las intoxicaciones químicas/farmacológicas, algo más de la mitad son accidentales como consecuencia de la sobredosificación de su tratamiento habitual.

Sexta.- En algo más de la mitad de las intoxicaciones agudas atendidas en Urgencias existían antecedentes personales de patología psiquiátrica, correspondiendo por orden de frecuencia a: trastornos adictivos y de consumo de sustancias, trastornos de ansiedad y trastornos depresivos.

La mayoría de los pacientes que acudieron intoxicados tenían pautado tratamiento psiquiátrico habitual para control de sus trastornos, siendo el más frecuente, la combinación de benzodiazepinas más antidepresivos tricíclicos.

Casi todos los pacientes con intoxicaciones agudas por sustancias de abuso en seguimiento, tenían referencias de antecedentes de patología psiquiátrica previa. La mayoría corresponden con trastornos adictivos y de consumo de sustancias y solo una minoría se le referenciaba como del espectro de la esquizofrenia.

En las intoxicaciones químicas/farmacológicas, la mayoría de los casos, sin embargo tienen referencias de antecedentes de patología psiquiátrica, y en menor proporción de patología cardíaca.

Séptima.- Las intoxicaciones agudas atendidas de manera urgente, corresponden en su mayoría al etanol, aislado o en combinación, seguidos por las benzodiazepinas.

Más de un tercio de los pacientes con intoxicación aguda por etanol, presentaban concentraciones mayores de 100 mg/dL con letargia o disminución de los reflejos.

En las determinaciones analíticas cuantificadas de drogas de abuso en el Laboratorio de Rutina a petición de Salud Mental o de la Unidad de Toxicomanías, casi la mitad de las intoxicaciones agudas son por metadona con concentraciones superiores a 300 ng/mL, seguidas en menores proporciones por cocaína con valores superiores a 300 ng/mL y por cannabis con resultados superiores a 50 ng/mL.

La mayoría de los pacientes con intoxicaciones agudas químicas/farmacológicas, presentan concentraciones de benzodiazepinas en orina superiores a 300 ng/mL, seguidas de digoxina en plasma/suero con valores de 2-3 ng/mL y valproato en plasma/suero con resultados superiores a 100 µg/mL.

Octava.- Como medidas terapéuticas empleadas en Urgencias, casi la totalidad de los pacientes asistidos recibieron tratamiento sintomático o inespecífico y solamente en una minoría insignificante se emplearon antidotos específicos.

Novena.- Las derivaciones de los pacientes llevadas a cabo por parte de Urgencias fueron en más de un tercio de los casos, observación domiciliaria/alta, seguidas de ingreso, ya sea en planta o en la UCI y por último, seguimiento por parte de su Centro de Salud Mental. Únicamente se produjo el fallecimiento de un paciente que presentaba intoxicación aguda.

La mayoría de las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso detectadas en el Laboratorio de Rutina se derivaron de nuevo a su Centro de Salud Mental para seguimiento.

Las derivaciones en las intoxicaciones químicas/farmacológicas por orden de frecuencia son: seguimiento médico hasta la resolución del cuadro, ingreso hospitalario en los Servicios de UCI o Medicina Interna para los casos más graves y alta médica. El éxito del paciente se produjo en un porcentaje menor del 2% generalmente como consecuencia de su pluripatología de base.

Décima.- Solamente 19 casos estuvieron implicados en delitos tipificados en la Ley de Tráfico, de los cuales casi la totalidad presentaban una tasa de alcoholemia en sangre por encima del límite legal, datos ligeramente superiores a los hallados en el resto de países europeos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA

1. Repetto Jiménez M, Repetto Kuhn G. Desarrollo y evolución histórica de la Toxicología. En: Repetto Jiménez M, Repetto Kuhn G. Toxicología fundamental. 4a. ed. Madrid: Ediciones Díaz Santos; 2009. pp. 1-19.
2. Vallverdú J. La evolución de la Toxicología: de los venenos a la evaluación de riesgos. *Rev Toxicol.* 2005; 22: 153-161.
3. Christie A. Chinese Mythology (Library of the World's Myths & Legends). Publishers Overstock Remainder, 1996.
4. Bardinet, Thierry. Les papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique. Traduction intégrale et commentaire, Paris, Fayard, 1995.
5. Pérez Barly L, Guirola Fuentes J, Fleites Mestres P, Pérez García Y, Milián Pérez TM, López García D. Origen e historia de la Toxicología. *Rev Cub Med Mil.* 2014; 43(4): 499-514.
6. Suárez Solá ML, González-Delgado, FJ, González Weller D, Rubio Armendáriz C, Hardisson de la Torre A. Análisis, diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones arsenicales. *Cuad Med Forense (online).* 2004; 35: 5-14.
7. Benoit P, Micheau F. ¿El intermediario árabe ? En: Serres M. (ed.) Historia de las Ciencias. Madrid: Cátedra; 1991. pp. 175-201.
8. Eggers Lan C. Introducción histórica al estudio de Platón. 1ª Edición. Argentina: Colihue Editorial; 2000. p. 114.
9. Grammaticos PC, Diamantis A. Useful known and unknown views of the father of modern medicine, Hippocrates and his teacher Democritus. *Hell J Nucl Med.* 2008 Jan-Apr; 11(1): 2-4.
10. Emery AE. Hippocrates and the oath. *J Med Biogr.* 2013 Nov; 21(4): 198-199.
11. Romero y Huesca A, Ramírez Bollas J, López Schietekat R, Cuevas Velasco G, De la Orta Rementería JF, Trejo Guzmán LF, et al. Galeno de Pérgamo. *An Med (Mex).* 2011; 56 (4): 218-225.
12. Fuentesecca P. Lecciones de Historia del Derecho Romano. Madrid; 1987. pp. 130-131.
13. Mahdizadeh S, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna J Phytomed.* 2015 May-Jun; 5(3): 182-202.
14. Cerda Lorca J. Moisés Maimónides, "médico de príncipes, príncipe de los médicos". *Rev Chil Infect.* 2009; 26 (4): 370-373.
15. Gascón Vilaplana P. Estudio sobre Arnau de Vilanova. *Medicina & historia: Revista de estudios históricos de las ciencias médicas.* 1975 May; 46: 7-26.
16. Siddiqui MA, Mehta NJ, Khan IA. Paracelsus: the Hippocrates of the Renaissance. *J Med Biogr.* 2003 May; 11(2): 78-80.
17. Grandjean P. Paracelsus Revisited: The Dose Concept in a Complex World. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Aug; 119(2): 126–132.
18. Gallo MA. History and Scope of Toxicology. In: Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 8th Edition. New York: McGraw-Hill; 2013. pp. 3-12.

19. Felton JS. The heritage of Bernardino Ramazzini. *Occup Med (Lond)*. 1997; 47(3): 167-179.
20. Franco G. Ramazzini and workers' health. *Lancet*. 1999 Sep; 354(9881): 858-861.
21. Bertomeu-Sánchez JR. Popularizing Controversial Science: A Popular Treatise on Poisons by Mateu Orfila (1818). *Med Hist*. 2009 Jul; 53(3): 351-378.
22. Villanueva Cañadas E. Introducción a la toxicología. En: Gisbert Calabuig JA, Villanueva Cañadas E, editores. *Medicina legal y toxicología*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier España-Masson S.A.; 2004. p. 695-702.
23. Villanueva Cañadas E. Etiología general de las intoxicaciones. En: Gisbert Calabuig JA, Villanueva Cañadas E, editores. *Medicina legal y toxicología*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier España-Masson S.A.; 2004. p. 703-707.
24. Castanyer Puig B, Barceló Martín B, Queraltó Compañó JM, Díaz García R, Farré Masip C, Llorente Fernández E, Argudo Ramírez A. Motivación y conocimiento de la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina. *Rev Lab Clin*. 2012; 5(4): 165-169.
25. Chueca Rodríguez MP, Serrano Rodríguez S, Carrasco del Amo ME, Galar Baranguá GM, Zabalegui Goicoechea A. El laboratorio en el Screening Toxicológico. *Emergencias*. 1990 Jul; 2(4): 200-202.
26. Wu AHB, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. *Clin Chem*. 2003 Mar; 49(3): 357-379.
27. Watson I. Laboratory analyses for poisoned patients: joint position paper. *Ann Clin Biochem*. 2002 Jul; 39(Pt 4): 328-339.
28. Thompson JP, Watson ID, Thanacoody HKR, Morley S, Thomas SHL, Eddleston M, et al. Guidelines for laboratory analyses for poisoned patients in the United Kingdom. *Ann Clin Biochem*. 2014 May; 51(Pt 3): 312-325.
29. Nogué S, Puiguriquer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). *Rev Calidad Asistencial*. 2008 Jul; 23(4): 173-191.
30. CLSI. Blood Alcohol Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – First Edition. CLSI document C60-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; September 1997.
31. Nine JS, Moraca M, Virji MA, Rao KN. Serum-ethanol determination: comparison of lactate and lactate dehydrogenase interference in three enzymatic assays. *J Anal Toxicol*. 1995 May-Jun; 19(3): 192-196.
32. Levine B, Smith ML. Stability of Drugs of Abuse in Biological Specimens. *Forensic Sci Rev*. 1990 Dec; 2(2): 147-157.
33. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical comparisons of interferences in clinical chemistry instrumentation. *Clin Chem*. 1986 Mar; 32(3): 470-475.
34. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1988 Nov; 26(11): 783-790.
35. Done AK. Salicylate intoxication. Significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. *Pediatrics*. 1960 Nov; 26: 800-807.
36. Bates M, Brandle J, Casaretto E, et al. An Abuscreen immunoassay for opiates in urine on the COBAS MIRA automated analyzer. *Amer Acad Forensic Sci. Abstract* 1991; 37(6): 1000.

37. Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem.* 2001 Jul; 38(Pt 4): 376-385.
38. CLSI. Toxicology and Drug Testing in the Medical Laboratory – Third Edition. CLSI document C52. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; January 2017.
39. Department of Health and Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs (Revised Specimen Validity Testing). *FED Regist* 2004; 69: 19643-19673.
40. Cates ME, Sims PJ. Therapeutic Drug Management of Lithium. *Am J Pharm Educ.* 2005; 69(5): Article 88.
41. Dandliker WB, Feigen GA. Quantification of the antigen-antibody reaction by the polarization of fluorescence. *Biochem Biophys Res Commun.* 1961 Jul 26; 5: 299-304.
42. Knezevic CE, Marzinke MA. Clinical Use and Monitoring of Antiepileptic Drugs. *JALM.* 2018 July; 3(1): 115-127
43. Dawson AH, Whyte IA. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Sep; 48(3): 278–283.
44. Arkin MR, Glicksman MA, Fu H, et al. Inhibition of Protein-Protein Interactions: Non-Cellular Assay Formats. 2012 Mar 18 [Updated 2012 Oct 1]. In: Sittampalam GS, Grossman A, Brimacombe K, et al., editors. *Assay Guidance Manual* [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004-. Figure 2: [Diagram of a fluorescence polarization...]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92000/figure/ppi.F2>
45. CLSI. Blood Gas and pH Analysis and Related Measurements; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document C46-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; February 2009.
46. Oliver Sáez P, Buño Soto A, Galán Ortega A, Díaz García R, Guevara Ramírez P, Guillén Campuzano E, et al. Recomendaciones para el estudio de la cooximetría. Documento de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), 2010.
47. Haymond S, Cariappa R, Eby C, Scott MG. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem.* 2005 Feb; 51(2): 434-444.
48. Eaton TE, Grey C, Garrett JE. An evaluation of short-term oxygen therapy: the prescription of oxygen to patients with chronic lung disease hypoxic at discharge from hospital. *Respir Med.* 2001 Jul; 95(7): 582–587.
49. Hoffman RJ, Nelson L. Rational use of toxicology testing in children. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Apr; 13(2): 183-188.
50. Grunbaum AM, Rainey PM. Laboratory Principles. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 11th Edition. New York: McGraw-Hill; 2018. pp. 101-113.
51. Hammett-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ. Urine drug screening in the medical setting. *Clin Chim Acta.* 2002 Jan; 315(1-2): 125-135.
52. Beck O, Carlsson S, Tusic M, Olsson R, Franzen L, Hulten P. Laboratory and clinical evaluation of on-site urine drug testing. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014 Nov; 74(8): 681-686.
53. Vearrier D, Curtis JA, Greenberg MI. Biological testing for drugs of abuse. *EXS.* 2010; 100: 489-517.
54. Melanson SE. The utility of immunoassays for urine drug testing. *Clin Lab Med.* 2012 Sep; 32(3): 429-447.

55. Schwartz RH. Urine testing in the detection of drugs of abuse. *Arch Intern Med.* 1988 Nov; 148(11): 2407-2412.
56. Reisfield GM, Bertholf R, Barkin RL, Webb F, Wilson G. Urine drug test interpretation: what do physicians know? *J Opioid Manag.* 2007 Mar-Apr; 3(2): 80–86.
57. Reisfield GM, Goldberger BA, Bertholf RL. ‘False-positive’ and ‘false negative’ test results in clinical urine drug testing. *Bioanalysis.* 2009 Aug; 1(5): 937-952.
58. Tenore PL. Advanced urine toxicology testing. *J Addict Dis.* 2010 Oct; 29(4): 436-448.
59. Park HM, Chen IW, Manitasas GT, Lowey A, Saenger EL. Clinical evaluation of radioimmunoassay of digoxin. *J Nucl Med.* 1973 Jul; 14(7): 531-533.
60. Butler VP Jr, Lindenbaum J. Serum digitalis measurements in the assessment of digitalis resistance and sensitivity. *Am J Med.* 1975 Apr; 58(4): 460-469.
61. Valdiva R, Hornig Y, Gross S, Khayam-Bashi H. Digoxin-like Immunoreactive Factor Cross-reactivity in the CEDIA Digoxin R Assay on the RA-1000. *Clin Chem.* 1990; 36(6): 1111.
62. Sanavio B, Krol S. On the slow diffusion of point-of-care systems in therapeutic drug monitoring. *Front Bioeng Biotechnol.* 2015 Feb 26; 3: 20.
63. Hoja H, Marquet P, Verneuil B, Lotfi H, Pénicaud B, Lachâtre G. Applications of liquid chromatography--mass spectrometry in analytical toxicology: a review. *J Anal Toxicol.* 1997 Mar-Apr; 21(2): 116-126.
64. Quintela O, Cruz A, Concheiro M, De Castro A, López-Rivadulla M. Metodología LC–MS. Aspectos generales de la técnica y sus aplicaciones en el campo de la toxicología. *Rev Toxicol.* 2005; 22: 7-14.
65. Van Bocxlaer JF, Clauwaert KM, Lambert WE, Deforce DL, Van den Eeckhout EG, De Leenheer AP. Liquid chromatography-mass spectrometry in forensic toxicology. *Mass Spectrom Rev.* 2000 Jul-Aug; 19(4): 165-214.
66. Maurer HH. Mass Spectrometry for Research and Application in Therapeutic Drug Monitoring or Clinical and Forensic Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2018 Aug; 40(4): 389–393.
67. Marquet P. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. *Ther Drug Monit.* 2002 Apr; 24(2): 255-276.
68. Remane D, Wissenbach DK, Peters FT. Recent advances of liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry in clinical and forensic toxicology - An update. *Clin Biochem.* 2016 Sep; 49(13-14): 1051–1071.
69. Pitt JJ. Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry. *Clin Biochem Rev.* 2009 Feb; 30(1): 19–34.
70. Rockwood AL, Annesley TM, Sherman NE. Mass Spectrometry. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* 7th Edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2015. pp. 202-215.
71. Gilstrap RA Jr. A colloidal nanoparticle form of indium tin oxide: system development and characterization. *Theses and Dissertations, Georgia Institute of Technology;* May 2009.
72. Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Ther Drug Monit.* 2004 Apr; 26(2): 200–205.
73. Akerele E, Olupona T. Drugs of abuse. *Psychiatr Clin North Am.* 2017 Sep; 40(3): 501-517.
74. Nogué Xarau S, To Figueras J, Arroyave C, Munné Mas P. Fenciclidina: ¿droga de abuso en España? *Med Clin (Barc).* 2004 Oct; 123(12): 478-479.

75. Martínez-Sánchez L, Velasco-Rodríguez J. Desde el laboratorio a la clínica. Valor del cribado toxicológico en orina en las sospechas de intoxicación en urgencias. *An Pediatr Contin*. 2010 May-Jun; 8(3): 139-143.
76. Dasgupta A. The effects of adulterants and selected ingested compounds on drugs-of-abuse testing in urine. *Am J Clin Pathol*. 2007 Sep; 128(3): 491-503.
77. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clinic Proc*. 2008 Jan; 83(1): 66-76.
78. Society of Forensic Toxicologists (SOFT) and American Academy of Forensic Sciences (AAFS) - Toxicology Section. SOFT/AAFS Forensic Toxicology Laboratory Guidelines. Mesa - Arizona, 2006.
79. Baden LR, Horowitz G, Jacoby H, Eliopoulos GM. Quinolones and false-positive urine screening for opiates by immunoassay technology. *JAMA*. 2001 Dec; 286(24): 3115-3119.
80. Manzi S, Law T, Shannon MW. Methylphenidate produces a false-positive urine amphetamine screen. *Pediatr Emerg Care*. 2002 Oct; 18(5): 401.
81. Daher R, Haidar JH, Al-Amin H. Rifampin interference with opiate immunoassays. *Clin Chem*. 2002 Jan; 48(1): 203-204.
82. Thevis M, Opfermann G, Schänzer W. Urinary concentrations of morphine and codeine after consumption of poppy seeds. *J Anal Toxicol*. 2003 Jan-Feb; 27(1): 53-56.
83. Trafkowski J, Madea B, Musshoff F. The significance of putative urinary markers of illicit heroin use after consumption of poppy seed products. *Ther Drug Monit*. 2006 Aug; 28(4): 552-558.
84. elSohly MA, Stanford DF, elSohly HN. Coca tea and urinalysis for cocaine metabolites. *J Anal Toxicol*. 1986 Nov-Dec; 10(6): 256.
85. Mazor SS, Mycyk MB, Wills BK, Brace LD, Gussow L, Erickson T. Coca tea consumption causes positive urine cocaine assay. *Eur J Emerg Med*. 2006 Dec; 13(6): 340-341.
86. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30; 351(27): 2827-2831.
87. Smith MP, Bluth MH. Common Interferences in Drug Testing. *Clin Lab Med*. 2016 Dec; 36(4): 663-671.
88. Vincent EC, Zebelman A, Goodwin C, Stephens MM. Clinical inquiries. What common substances can cause false positives on urine screens for drugs of abuse? *J Fam Pract*. 2006 Oct; 55(10): 893-4, 897.
89. Jaffee WB, Trucco E, Levy S, Weiss RD. Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. *J Subst Abuse Treat*. 2007 Jul; 33(1): 33-42.
90. Brahm NC, Yeager LL, Fox MD, Farmer KC, Palmer TA. Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Aug 15; 67(16): 1344-1350.
91. Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. *J Anal Toxicol*. 2014 Sep; 38(7): 387-396.
92. Martínez Sánchez L, Velasco Rodríguez J, Panzino Occhiuzzo F, Simó Nebot M, García Algar O, Luaces Cubells C. Detección de fenciclidina en el cribado toxicológico en orina: un falso positivo peligroso. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jun; 74(6): 418-419.

93. Ward MB, Hackenmueller SA, Strathmann FG, Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on urine compliance testing and drug abuse screening. *Am J Clin Pathol*. 2014 Nov; 142(5): 586-593.
94. Department of Health and Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines and Proposed Revisions to Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. *FED Regist* 2017; 82(13): 7920-7970.
95. Krasowski MD, Siam MG, Iyer M, Ekins S. Molecular similarity methods for predicting cross-reactivity with therapeutic drug monitoring immunoassays. *Ther Drug Monit*. 2009 Jun; 31(3): 337-344.
96. Reschly-Krasowski JM, Krasowski MD. A Difficult Challenge for the Clinical Laboratory: Accessing and Interpreting Manufacturer Cross-Reactivity Data for Immunoassays Used in Urine Drug Testing. *Acad Pathol*. 2018 Nov 21; 5: 2374289518811797.
97. Peat MA. Analytical and technical aspects of testing for drug abuse: confirmatory procedures. *Clin Chem*. 1988 Mar; 34(3): 471-473.
98. Penders J, Verstraete A. Laboratory guidelines and standards in clinical and forensic toxicology. *Accred Qual Assur*. 2006 Jun; 11(6): 284-290.
99. Tufkova SG, Yankov IV, Paskaleva DA. Clinical Laboratory Tests in Some Acute Exogenous Poisonings. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017 Sep 1; 59(3): 303-309.
100. Markway EC, Baker SN. A review of the methods, interpretation, and limitations of the urine drug screen. *Orthopedics*. 2011 Nov; 34(11): 877-881.
101. Kirsh KL, Christo PJ, Heit H, Steffel K, Passik SD. Specimen validity testing in urine drug monitoring of medications and illicit drugs: clinical implications. *J Opioid Manag*. 2015 Jan-Feb; 11(1) :53-59.
102. Palencia A, Romero G, Dubaj de Danielle E. Las muestras en toxicología forense. Importancia de la cadena de custodia. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Salus*. 2008 Dic; 12(3): 52-56.
103. Tomlinson JJ, Elliott-Smith W, Radosta T. Laboratory information management system chain of custody: reliability and security. *J Autom Methods Manag Chem*. 2006; 2006: 74907.
104. Duffy G, Russell AM. Protecting the integrity of clinical laboratory test results. *Am Clin Lab*. 1997 Mar; 16(2): 24-27.
105. Real Decreto 1428/2003, de 21 de noviembre, por el que se aprueba el Reglamento General de Circulación para la aplicación y desarrollo del texto articulado de la Ley sobre tráfico, circulación de vehículos a motor y seguridad vial, aprobado por el Real Decreto Legislativo 339/1990, de 2 de marzo. *Boletín Oficial del Estado (BOE)*, núm. 306, de 23 de diciembre de 2003.
106. Real Decreto Legislativo 6/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley 6/2014 de 7 abril, sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial. *Boletín Oficial del Estado (BOE)*, núm. 261, de 31 de octubre de 2015, pp. 103167-103231.
107. Código Penal Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal. *Boletín Oficial del Estado (BOE)*, núm. 281, de 24 de noviembre de 1995, pp. 33987-34058.
108. da Silva Moreira C, Rezende Barbosa N, Alves Vieira RCP, Carvalho MR, Marangon PB, Carneiro Santos PL, Teixeira Júnior ML. Análise retrospectiva das intoxicações admitidas no hospital universitario da UFJF no período 2000-2004. *Ciencia & Saúde Coletiva*. 2010 May; 15(3): 879-888.
109. Vallejo Ruiloba J. *Introducción a la Psicopatología y Psiquiatría*. 8ª Edición. Madrid: Elsevier Masson; 2015.

110. de la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Bravo MJ, Santacreu J. The impact of drug-related deaths on mortality among young adults in Madrid. *Am J Public Health*. 1995 Jan; 85(1): 102-105.
111. Torralba L, Brugal MT, Villalbí JR, Tortosa MT, Toribio A, Valverde JL. Mortality due to acute adverse drug reactions: opiates and cocaine in Barcelona, 1989-93. *Addiction*. 1996 Mar; 91(3): 419-426.
112. Burillo-Putze G, Munne P, Dueñas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, et al. National multicenter study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med*. 2003 Jun; 10(2): 101-104.
113. Burillo Putze G, Munné Mas P, Dueñas Laita A, Trujillo Martín MM, Jiménez Sosa A, Adrián Martín MJ, et al. Intoxicaciones agudas: perfil epidemiológico y clínico, y análisis de las técnicas de descontaminación digestiva utilizadas en los servicios de urgencias españoles en el año 2006 - Estudio HISPATOX-. *Emergencias*. 2008 Feb; 20(1): 15-26.
114. Dorado Pombo MS, Álvarez Nido R, Caballero Vallés PJ, Medina Asensio J, Casanova García C, Granado Garrido JA. Epidemiología de la intoxicación aguda: Estudio de 851 casos habidos en 1990 en el Área Sur de la Comunidad de Madrid. *Rev Clin Esp*. 1992 Jul; 191(3): 131-136.
115. Dorado Pombo S, Martín Fernández J, Sabugal Rodelgo G, Caballero Vallés PJ. Epidemiología de la intoxicación aguda: estudio de 613 casos habidos en 1994 en el Área Sur de la Comunidad de Madrid. *Rev Clin Esp*. 1996 Mar; 196(3): 150-156.
116. Caballero Vallés PJ, Dorado Pombo S, Jerez Basurco B, Medina Sampedro M, Brusínt Olivares B. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el Área Sur de la Comunidad de Madrid: Estudio VEIA 2000. *An Med Interna (Madrid)*. 2004; 21(2): 62-68.
117. Caballero Vallés PJ, Dorado Pombo S, Díaz Brasero A, García Gil ME, Yubero Salgado L, Torres Pacho N, et al. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el área sur de la Comunidad de Madrid: estudio VEIA 2004. *An Med Interna (Madrid)*. 2008; 25(6): 262-268.
118. Barraca de Ramos R, Alonso Calo L, del Busto Prado F, Ibarra Peláez A, Menéndez Fernández JM, Álvarez García AJ. Aproximación epidemiológica a las intoxicaciones agudas en Asturias. *Rev San Hig Púb*. 1991 Ene-Feb; 65(1): 53-60.
119. Rodríguez Getino JA, Hinojal Fonseca R. Intoxicaciones agudas: estudio epidemiológico retrospectivo en un Área Asturiana (1985-1989). *Rev Toxicol*. 1994; 11: 99-104.
120. González-Fernández D, Alonso-Fernández M. Intoxicaciones agudas en un Servicio de Urgencias. Estudio descriptivo en el Área Sanitaria III de Asturias. *Rev Toxicol*. 2009; 26: 122-127.
121. Camí J, Frati M, Martín ML. Intoxicación aguda en Barcelona. Epidemiología y consideraciones sobre su terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 1980; 75(7): 287-291.
122. Caballero Vallés PJ, Dorado Pombo MS, Alonso Navas F. Intoxicación aguda: estudio de 673 casos. *Med Clin (Barc)*. 1981; 77(4): 139-145.
123. Marruecos Sant L, Nolla Salas J, Nogué Xarau S, Roca Tutusaus A, Llopart Corsa LI, Rovira Plaromani A. El intoxicado agudo en la Unidad de Cuidados intensivos. A propósito de 202 observaciones. *Med Intensiva*. 1983; 7(1): 57-63.
124. Iturralde Yaniz J, Izura Cea J, Labayen Beraza F, Seron Arbeloa C, Maravi Poma E, Sánchez Nicolay I. Intoxicación aguda en UCI: nuestra experiencia en el periodo 1975-1985. *Med Intensiva*. 1986; 10(5): 228-233.
125. Caballero Vallés PJ, Gutiérrez Rodero F, Dorado Pombo S. Epidemiología de la intoxicación aguda: Estudio comparativo 1979-1985 en el área sur de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Rev Clin Esp*. 1987 Oct; 181(6): 334-339.

126. Carvajal García-Pando A, Bachiller Baeza A, Rallo Fernández R, García Jimeno L. Intoxicaciones agudas en Valladolid. Estudio epidemiológico de los casos atendidos en el Hospital Clínico desde 1978-1984. *Med Clin (Barc)*. 1987; 88(4): 135-139.
127. Pérez Gómez JM, Belzunegui Otano T. Intoxicaciones medicamentosas agudas voluntarias – IMVA- en el Área Sanitaria Navarra I, durante 1989. Estudio epidemiológico descriptivo. *Rev San Hig Púb*. 1990 May-Jun; 65: 401-414.
128. Arruga C, Almirall J, Bassa J, Balanzó X. Intoxicaciones agudas en un hospital comarcal. *Med Clin (Barc)*. 1992; 98(3): 117-118.
129. Civeira E, Ferrer A, Bona MA, Nogué S, Marruecos L, Nolla J. Estudio multicéntrico de las intoxicaciones agudas en la UCI. *Med Intensiva*. 1992; 16(5): 267-273.
130. Cabo Valle M, Martí Lloret JB, Miralles Gisbert S, Martí Ciriquian JL. Etiology of intoxication: a study of 557 cases. *Eur J Epidemiol*. 1993 Jul; 9(4): 361-367.
131. Fernández Rodríguez JF, Burillo Putze G, Rodríguez Gaspar M, Santana Ramos M, Mora Quintero ML, Casañas Cullen JM. Unidad de observación de urgencias en la intoxicación aguda grave. *Emergencias*. 1997 Ago; 9(4): 216-221.
132. Duce Tello S, López Martínez E, Navas Serrano V, Piqueras Villaldea M, Jara Peñacoba M, Servian Carroquino R, et al. Intoxicaciones medicamentosas voluntarias atendidas en un Servicio de Urgencias. *Emergencias*. 1998 Jul; 10(4): 225-233.
133. Caballero Vallés PJ, Dorado Pombo S, Brusint Olivares B, Jerez Basurco B, Medina Sampedro M. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda 1997 (estudio de 1140 casos del Área Sur de la Comunidad de Madrid). *Rev Clin Esp*. 1999 Jul; 199(7): 424-430.
134. Bajo Bajo A, Santos Pérez ME, Sanz Ortega F, Zapico Álvarez N, Thomson Okatsu K, García Pérez A, Borrás Beato R. Estudio epidemiológico sobre intoxicaciones agudas y dotación de botiquines de antidotos. *An Med Interna (Madrid)*. 1999; 16(6): 285-289.
135. Carpintero Escudero JM, Ochoa Gómez FJ, Ruiz Azpiazu JI, Bragado Blas L, Palacios Marín G, Ramalle-Gómara E. Prevalencia de las intoxicaciones agudas en Urgencias de la Rioja. *Emergencias*. 2000 Abr; 12(2): 92-97.
136. Palazón Sánchez C, Segura Pérez J, Rendo Villaroya A, Palazón Sánchez EL, Pardo Talavera JC, Felices Abad F. Intoxicaciones agudas graves en un Servicio de Medicina Intensiva (1986-1997). *Rev Esp Salud Pública*. 2000 Ene-Feb; 74(1): 55-63.
137. Riquelme Rodríguez A, Burillo-Putze G, Jiménez Sosa A, Hardisson de la Torre A. Epidemiología global de la intoxicación aguda en un área de salud. *Aten Primaria*. 2001 Oct; 28(7): 506.
138. Espinosa G, Miró Ó, Nogué S, To-Figueras J, Sánchez M, Coll-Vinent B. Intoxicación por éxtasis líquido: estudio de 22 casos. *Med Clin (Barc)*. 2001 Ene; 117(2): 56-58.
139. Hermida I, Fernández P, Ferrer A, Bermejo AM, Tabernero MJ. Perfil psicosocial de pacientes ingresados por intoxicación aguda voluntaria. *Rev Toxicol*. 2003; 20: 33-37.
140. Fernández P, Ortega M, Bermejo AM, Tabernero MJ, López-Rivadulla M, Concheiro ME. Intoxicaciones agudas en Santiago de Compostela, en un período de cuatro años. *Rev Toxicol*. 2003; 20: 216-220.
141. Sanjurjo E, Nogué S, Miró Ó, Munné P. Análisis de las consultas generadas por el consumo de éxtasis en un Servicio de Urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jun; 123(3): 90-92.
142. González Varela A, Arbás García E, Fernández Suárez A, Cortina Martínez I, Blanco Zorroza B, Verano García J. Intoxicaciones agudas en un medio rural asturiano. *Emergencias*. 2004 Jul; 16(4): 171.

143. Fernández P, Sertral R, Bermejo AM, Tabernero MJ. Intoxicaciones agudas por psicofármacos y drogas de abuso en Pontevedra durante el año 2001. *Rev Toxicol.* 2005; 22: 37-40.
144. Echarte JL, Iglesias ML, Hernández E, García L, Orriols M, Villar J, et al. Registro de las intoxicaciones agudas en un Servicio de Urgencias hospitalario. *Rev Toxicol.* 2005; 22: 116.
145. Ferrer A, Royo R, Rivas M, Menao S. Perfil de las intoxicaciones agudas en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Zaragoza. *Rev Toxicol.* 2005; 22: 121.
146. Mercadal Orfila G, Martorell Puigserver C, Pastó Cardona L, Machí Ribes JJ, Jódar Masanés RJ. Ingresos en urgencias por intoxicación en un hospital de tercer nivel. *Epidemiología y utilización de antídotos. Eur J Clin Pharmacy* 2005 Jul-Aug; 7(4): 314-318.
147. Sanjurjo E, Montori E, Nogué S, Sánchez M, Munné P. Urgencias por cocaína: un problema emergente. *Med Clin (Barc).* 2006 Abr; 126(16): 616-619.
148. Pastó Cardona L, Martorell Puigserver C, Mercadal Orfila G, Machí Ribes JJ, Jódar Massanès R. Intoxicaciones agudas en el Servicio de Urgencias de un hospital universitario de nivel III: cambios producidos en los últimos 10 años. *Rev Toxicol.* 2007; 24: 36-41.
149. Mateos Rodríguez AA, Huerta Arroyo A, Benito Vellisca MA. Características epidemiológicas del intento autolítico por fármacos. *Emergencias.* 2007 Oct; 19(5): 251-254.
150. Galicia M, Nogué S, Sanjurjo Golpe E, Miró Ó. Evolución de las consultas urgentes relacionadas con el consumo de cocaína durante el periodo 2002-2007. *Emergencias.* 2008 Dic; 20(6): 385-390.
151. Barco JC, Omar C, Puiguriguer Ferrando J, Coll I, Barceló B, Castanyer T. Revisión de las intoxicaciones graves por insecticidas organofosforados atendidas en un período de 11 años (1996-2006). *Emergencias.* 2008 Jun; 20(3): 207-211.
152. Medina González L, Fuentes Ferrer ME, Suárez Llanos JP, Arranz Peña MI, Ochoa Mangado E. Epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas durante un año en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Rev Clin Esp.* 2008 Oct; 208(9): 432-436.
153. Fernández Egido C, García Herrero G, Romero García R, Marquina Santos AJ. Intoxicaciones agudas en las urgencias extrahospitalarias. *Emergencias.* 2008 Oct; 20(5): 328-331.
154. Macías Robles MD, Fernández Carreira JM, García Suárez I, Fernández Diéguez O, Redondo Torres G. Evolución epidemiológica de las intoxicaciones agudas por gases tóxicos atendidas durante el periodo de 2004 a 2007 en urgencias de un hospital comarcal. *Emergencias.* 2009 Oct; 21(5): 350-353.
155. Clemente Rodríguez C, Aguirre Tejado A, Echarte Pazos JL, Puente Palacio I, Iglesias-Lepine ML, Supervía Caparrós A. Diferencias entre hombres y mujeres en las características de las intoxicaciones. *Emergencias.* 2010 Dic; 22(6): 435-440.
156. Sánchez Sánchez A, Redondo Martín S, García Vicario MI, Velázquez Miranda A. Episodios de urgencia hospitalarios relacionados con el consumo de alcohol en personas de entre 10 y 30 años de edad en Castilla y León durante el periodo de 2003-2010. *Rev Esp Salud Pública.* 2012 Jul-Ago; 86(4): 409-417.
157. Clemente Rodríguez C, Echarte Pazos JL, Aguirre Tejado A, Puente Palacios I, Iglesias-Lepine ML, Supervía Caparrós A. Diferencias en las intoxicaciones de los españoles y los extranjeros atendidas en urgencias. *Emergencias.* 2011 Jul; 23(4): 271-275.
158. García Andrés MC, Arias Rodríguez A, Rodríguez Álvarez C, Morcillo Rehberger A, Aguirre-Jaime A. Análisis de series temporales aplicado a intoxicaciones atendidas en urgencias hospitalarias. *Emergencias.* 2011 Jun; 23(3): 193-199.

159. Pérez Guitián P, Nogué Xarau S, Ríos Guillermo J, Navas Tejero I, Alonso Viladot JR. Evaluación de las intoxicaciones agudas por productos químicos atendidas en un Servicio de Urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2011 Feb; 136(4): 149–152.
160. Galicia M, Nogue S, Miró O. Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *Emerg Med J*. 2011 Jun; 28(6): 462-466.
161. de Miguel-Bouzas JC, Castro-Tubío E, Bermejo-Barrera AM, Fernández-Gómez P, Estévez-Núñez JC, Tabernero-Duque MJ. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en un hospital gallego entre 2005 y 2008. *Adicciones*. 2012; 24(3): 239-246.
162. Puiguriguer J, Nogué S, Echarte JL, Ferrer A, Dueñas A, García L, Córdoba F, Burillo-Putze G. Mortalidad hospitalaria por intoxicación aguda en España (EXITOX 2012). *Emergencias*. 2013 Dic; 25(6): 467-471.
163. Muñoz R, Borobia AM, Quintana M, Martínez-Virto AM, Frías J, Carcas AJ. Desarrollo y validación de un programa de toxicovigilancia con detección automatizada de casos en un hospital terciario (SAT-HULP). *Emergencias*. 2013 Dic; 25(6): 423-429.
164. Estévez Rueda MJ, Guisado Vasco P, Alba Muñoz L, Carpena Zafrilla M, Gallego Rodríguez P, Trueba Vicente A. Revisión de 862 pacientes portadores de drogas intraabdominales (body packers) ingresados en una unidad de vigilancia de urgencias. Protocolo de manejo. *Emergencias*. 2013 Dic; 25(6): 451-458.
165. Miranda Arto P, Ferrer Dufol A, Ruiz Ruiz FJ, Menao Guillén S, Civeira Murillo E. Intoxicaciones agudas en pacientes mayores de 65 años. *An Sist Sanit Navar*. 2014 Ene-Abr; 37(1): 99-108.
166. Miguel Bouzas JC, Aboy Álvarez B, Díaz Acevedo M, Castro Tubío E, Montero Pérez O, Tabernero Duque MJ. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Hospital Povisa (Vigo, España) durante un año. *Rev Toxicol*. 2016; 33: 93-97.
167. Frati Pereira ME. Intervención del servicio de Farmacología Clínica en el tratamiento de las intoxicaciones agudas ingresadas en una unidad de cuidados intensivos. [Tesis Doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, 1983.
168. Nogué Xarau S. Intoxicación medicamentosa aguda grave. Patología respiratoria asociada. [Tesis Doctoral]. Universidad de Barcelona, 1986.
169. Prellezo Fernández H. Intoxicaciones: Problemática médico-farmacéutica y social. [Tesis Doctoral]. Universidad de Barcelona, 1988.
170. Yelamos Rodríguez F. Insecticidas organofosforados: intoxicaciones agudas. Intoxicaciones crónicas. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, 1990.
171. Monteis Catot J. Evolución de las urgencias toxicológicas en un hospital general. [Tesis Doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, 1990.
172. Rodríguez Getino JA. Intoxicaciones agudas. Estudio epidemiológico. Repercusión hospitalaria en un área sanitaria. [Tesis Doctoral]. Universidad de Oviedo, 1991.
173. Pascual Catalán MA. Epidemiología de intoxicaciones agudas hospitalarias en Zaragoza. [Tesis Doctoral]. Universidad de Zaragoza, 1991.
174. Palomar Martínez M. Evolución del patrón clínico asistencial en las intoxicaciones agudas graves. [Tesis Doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, 1993.
175. Munné P. Toxicología aguda en los hospitales de Cataluña. [Tesis Doctoral]. Universitat de Barcelona, 1995.
176. Sola García JL. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Hospital Clínico de Zaragoza en el periodo 1990-1994. [Tesis Doctoral]. Universidad de Zaragoza, 1996.

177. Laynez Bretones F. Neurotoxicidad retardada relacionada con intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, 1997.
178. Hermida Lazcano I. Estudio epidemiológico y características psicosociales de las intoxicaciones en el ámbito hospitalario. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 1998.
179. Ortega Beneitez M. Intoxicaciones adultas y pediátricas atendidas en el Hospital General de Galicia durante el periodo 1993-96. Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y analíticos. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 1998.
180. Ruiz Mambrilla M. Epidemiología de la intoxicación aguda por monóxido de carbono. Aspectos neurológicos y del lenguaje. [Tesis Doctoral]. Universidad de Valladolid, 1998.
181. Dorado Pombo S. Variaciones epidemiológicas en las intoxicaciones agudas voluntarias atendidas en el Hospital 12 de Octubre de Madrid desde 1979 a 1994. [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, 1999.
182. Carmona J. Estudio multicéntrico de las intoxicaciones agudas en Zaragoza. [Tesis Doctoral]. Universidad de Zaragoza, 2000.
183. Bujan de Gonzalo L. Intoxicaciones cocaínicas. Aspectos analíticos y toxicológicos. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 2000.
184. Grau Delgado J. Estudio de las intoxicaciones agudas atendidas durante 1991-1999 en el Hospital Universitario San Juan de Alicante. [Tesis Doctoral]. Universidad Miguel Hernández de Elche, 2002.
185. Collado Romacho AR. Intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados. Clínica y complicaciones. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, 2002.
186. Rey Barbosa MC. Epidemiología de las urgencias toxicológicas por drogas de abuso en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Periodo 1997-2007. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 2009.
187. Burillo Putze G. Urgencias hospitalarias por intoxicaciones agudas: estudio multicéntrico nacional. [Tesis Doctoral]. Universidad de La Laguna – Tenerife, 2010.
188. Puiguriguer Ferrando J. Mejora de la seguridad clínica del paciente intoxicado a partir del cumplimiento de los indicadores de calidad en Toxicología Clínica. [Tesis Doctoral]. Universitat de Barcelona, 2010.
189. Herrera de Pablo P. Estudio sociológico epidemiológico clínico y terapéutico de las intoxicaciones asistidas en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el periodo de un año. [Tesis Doctoral]. Universitat de València, 2010.
190. Martín Pérez B. Epidemiología y calidad asistencial en el paciente intoxicado en un hospital de tercer nivel. [Tesis Doctoral]. Universidad de Valladolid, 2011.
191. Santos Sanz S. Intoxicaciones agudas por cocaína: caracterización, factores de riesgo, conocimientos y precauciones de los consumidores. [Tesis Doctoral]. Universidad de Valladolid, 2012.
192. de Miguel Bouzas JC. Estudio Epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP) entre 2005 y 2008. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 2012.
193. Castanyer Puig B. Aportación analítica al proceso de atención al paciente intoxicado. Experiencia en la Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Universitario Son Dureta. [Tesis Doctoral]. Universitat de Barcelona, 2012.
194. Vázquez Lima MJ. Intoxicaciones advertidas y ocultas por monóxido de carbono en el Área Sanitaria do Salnés. [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 2014.

195. López Gómez V. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en los Servicios de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (C.H.U.S) y del Hospital Da Barbanza (años 2004-2007). [Tesis Doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 2014.
196. Gómez Prieto, A. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en el Servicio de Urgencias del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca: Análisis de calidad y repercusión económica. [Tesis Doctoral]. Universidad de Salamanca, 2016.
197. Rozas Samaniego PJ. Valoración de las intoxicaciones laborales registradas en Ibermutuamur durante los años 2008-2014 en Castilla y León. [Tesis Doctoral]. Universidad de Salamanca, 2016.
198. González Díaz A. Intoxicaciones agudas por productos químicos: Análisis del Sistema Español de Toxicovigilancia (1999-2014). [Tesis Doctoral]. Universidad de La Laguna – Tenerife, 2016.
199. Miranda Arto MP. Intoxicaciones agudas atendidas en el ámbito hospitalario: análisis evolutivo del período 1996 a 2015. [Tesis Doctoral]. Universidad de Zaragoza, 2017.
200. Arredondo Almazo RA. Perfil clínico-epidemiológico y evaluación clínica del riesgo de suicidio de pacientes con intoxicaciones agudas atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. [Tesis Doctoral]. Universidad de Zaragoza, 2017.
201. Andarías Morínigo RM. Accidentes domésticos por intoxicaciones infantiles en la zona sur de Madrid. [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, 1989.
202. Bedoya Pérez R. Epidemiología de las intoxicaciones infantiles. [Tesis Doctoral]. Universidad de Sevilla, 1991.
203. Ayudarte Manzano D. Valoración epidemiológica, clínica, terapéutica y socioeconómica de las intoxicaciones en la infancia. [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, 1991.
204. Mintegui Raso S, Benito Fernández J, Vázquez Ronco MA, Fernández Landaluce A, Gortázar Arias P, Grau Bolado G. Intoxicaciones en urgencias: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. *An Esp Pediatr*. 2002 Ene; 56(1): 23-29.
205. Boscá Sanleón B, Marco Garbayo JL, Robles Pastor E, San Martín Ciges MA. Intoxicaciones accidentales en niños en el Hospital General de Requena 1997-2002. *Aten Primaria*. 2003 Dic; 32(10): 603-604.
206. Iglesias Diz JL, López Suárez O, Pérez Gay L, Dosil Gallardo S, Cutrín Prieto J, Alvez González F. Intoxicación etílica en adolescentes: revisión de casuística. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Feb; 66(2): 206-25.
207. Arias Constantín V, Sanz Marcos N, Trenchs Sainz de La Maza V, Curcoy Barcenilla AI, Matalí Costa J, Luaces Cubells C. Implicación de las sustancias psicoactivas en las consultas de adolescentes en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010 May; 134(13): 583-586.
208. Azkunaga B, Mintegi S, Bizkarra I, Fernandez J, Intoxications Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Toxicology surveillance system of the Spanish Society of Paediatric Emergencies: first-year analysis. *Eur J Emerg Med*. 2011 Oct; 18(5): 285-287.
209. Azkunaga B, Mintegui S, Del Arco L, Bizkarra I, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Cambios epidemiológicos en las intoxicaciones atendidas en los servicios de urgencias pediátricos españoles entre 2001 y 2010: incremento de las intoxicaciones etílicas. *Emergencias*. 2012 Oct; 24(5): 376-379.
210. Azkunaga B, Mintegi S, Salmon N, Acedo Y, Del Arco L, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Intoxicaciones en menores de 7 años en España. Aspectos de mejora en la prevención y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2013 Jun; 78(6): 355-360.

211. Benito Justel A. Estudio de una década de intoxicaciones infantiles en un hospital terciario. [Tesis Doctoral]. Universidad de Valladolid, 2014.
212. López Ávila FJ. Aplicaciones del carbón activado y nuevas fibras carbonosas en el manejo de las intoxicaciones pediátricas. [Tesis Doctoral]. Universidad de Salamanca, 2015.
213. Biblioteca de Pruebas. Servicio de Bioquímica Clínica, Área de Gestión Clínica – Laboratorio de Medicina. Hospital Universitario Central de Asturias. Edición 05. Oviedo, Junio 2015.
214. Kristinsson J, Palsson R, Gudjonsdottir GA, Blondal M, Gudmundsson S, Snook CP. Acute poisonings in Iceland: a prospective nationwide study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Feb; 46(2): 126-132.
215. McCaig LF, Burt CW. Poisoning-related visits to emergency departments in the United States, 1993-1996. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37(7): 817-826.
216. Hanssens Y, Deleu D, Taqi A. Etiologic and demographic characteristics of poisoning: a prospective hospital-based study in Oman. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39(4): 371-380.
217. Shadnia S, Esmaily H, Sasanian G, Pajoumand A, Hassanian-Moghaddam H, Abdollahi M. Pattern of acute poisoning in Tehran-Iran in 2003. *Hum Exp Toxicol*. 2007 Sep; 26(9): 753-756.
218. Tüfekçi IB, Çurgunlu A, Sirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Hum Exp Toxicol*. 2004 Jul; 23(7): 347-351.
219. Khudair IF, Jassim Z, Hanssens Y, Alsaad WA. Characteristics and determinants of adults patients with acute poisoning attending the accident and emergency department of a teaching hospital in Qatar. *Hum Exp Toxicol*. 2013 Sep; 32(9): 921-929.
220. Banderas-Bravo ME, Arias-Verdú MD, Macías-Guarasa I, Aguilar-Alonso E, Castillo-Lorente E, Pérez-Costillas L, Gutierrez-Rodriguez R, Quesada-García G, Rivera-Fernández R. Patients Admitted to Three Spanish Intensive Care Units for Poisoning: Type of Poisoning, Mortality, and Functioning of Prognostic Scores Commonly Used. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 5261264.
221. McLoone PH, Crombie IK. Hospitalization for deliberate self-poisoning in Scotland from 1981 to 1993: trends in rates and types of drugs used. *Br J Psychiatry*. 1996 Jul; 169(1): 81-85.
222. Pascual Catalán A, Fuentes Solsona F, Castellano Arroyo M, Ferrer Dufol A, López Lancis A. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en la población de Zaragoza. *An Med Interna (Madrid)*. 1992; 9(8): 381-385.
223. Bousoño Serrano M, Al-Halabí S, Burón P, Garrido M, Díaz-Mesa EM, Galván G, et al. Predictive factors of alcohol consumption in adolescents: data from 1-year follow-up prospective study. *Adicciones*. 2019 Jan 1; 31(1): 52-63.
224. Díaz Geadá A, Busto Miramontes A, Caamaño Isorna F. Alcohol, tobacco and cannabis consumption in adolescents from a multicultural population (Burela, Lugo). *Adicciones*. 2018 Jan 15; 30(4): 264-270.
225. Matalí Costa JL, Serrano Troncoso E, Pardo Gallego M, Trenchs Sainz de la Maza V, Curcoy Barcenilla A, Luaces Cubells C, San Molina L. Perfil de los adolescentes que acuden a urgencias por intoxicación enólica aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Jan; 76(1): 30-37.
226. Mühlberg W, Becher K, Heppner HJ, Wicklein S, Sieber C. Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit. *Z Gerontol Geriatr*. 2005 Jun; 38(3): 182-189.
227. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. *Med J Aust*. 1993 Jan 4; 158(1): 28-30.

228. Mehrpour O, Akbari A, Jahani F, Amirabadizadeh A, Allahyari E, Mansouri B, Ng PC. Epidemiological and clinical profiles of acute poisoning in patients admitted to the intensive care unit in eastern Iran (2010 to 2017). *BMC Emerg Med*. 2018 Sep 19; 18(1): 30.
229. Orsinin J, Din N, Elahi E, Gomez A, Rajayer S, Malik R, Jean E. Clinical and epidemiological characteristics of patients with acute drug intoxication admitted to ICU. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017 Sep 19; 7(4): 202-207.
230. Supervía Caparrós A, Pallàs Villaronga O, Clemente Rodríguez C, Aranda Cárdenas MD, Pi-Figueras Valls M, Cirera Lorenzo I. Características diferenciales de las intoxicaciones en los pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2017 Oct; 29(5): 335-338.
231. Fleta Zaragoza J, Fons Estupiñá C, Arnauda Espatolero P, Ferrer Dufol A, Olivares López JL. Intoxicación por monóxido de carbono. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Jun; 62(6): 587-590.
232. Lambert H, Manel J, Bellou A, el Kouch S. Morbidity and mortality from acute drug poisoning in France. *Rev Prat*. 1997 Apr 1; 47(7): 716-720.
233. Osés I, Burillo-Putze G, Munné P, Nogué S, Pinillos MA. Intoxicaciones medicamentosas (I). Psicofármacos y antiarrítmicos. *An Sist Sanit Navar*. 2003; 26 (Supl. 1): 49-63.
234. Instituto Nacional de Estadística, 2016. Estadística del suicidio en España 2015. Recuperado de <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2014/10/&file=06004.px>.
235. Iglesias García C, Álvarez Riesgo JA. Un estudio del suicidio en Asturias: incremento de la frecuencia en las dos últimas décadas. *Actas Esp Psiquiatr*. 1999 Jul-Aug; 27(4): 217-222.
236. Fernández González C, Sáiz Martínez PA, González Portilla MP, González Seijo JC, Bobes García J. Tentativa suicida versus intención suicida: un estudio de las características diferenciales. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000 Jul-Aug; 28(4): 224-230.
237. Borrell C, Pasarin MI, Cirera E, Klutke P, Pipitone E, Plasència A. Trends in young adult mortality in three european cities: Barcelona, Bologne and Munich, 1986-1995. *J Epidemiol Community Health*. 2001 Aug; 55(8): 577-582.
238. Jimenez-Trevino L, Saiz PA, Corcoran P, Garcia-Portilla MP, Buron P, Garrido M, Diaz-Mesa E, Al-Halabi S, Bobes J. The incidence of hospital-treated attempted suicide in Oviedo, Spain. *Crisis*. 2012 Jan 1; 33(1): 46-53.
239. Consejería de Sanidad y Servicio de Salud del Principado de Asturias. Protocolo de detección y manejo de caso en personas con riesgo de suicidio. Asturias: Unidad de Coordinación del Programa Marco de Salud Mental – SESPA, 2018.
240. Hovda KE, Bjornaas MA, Skog K, Opdahl A, Drottning P, Ekeberg O, Jacobsen D. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Jan; 46(1): 35-41.
241. Schmidtke A, Bille-Brahe U, De Leo D, Kerkhof A, Bjerke T, Crepet P, et al. Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. *Acta Psychiatr Scand*. 1996 May; 93(5): 327-338.
242. Michel K, Ballinari P, Bille-Brahe U, Bjerke T, Crepet P, De Leo D, et al. Methods used for parasuicide: results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2000 Apr; 35(4): 156-163.
243. Mauri MC, Cerveri G, Volonteri LS, Fiorentini A, Colasanti A, Manfré S, et al. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005 Apr 28; 1(1): 5.

244. Spicer RS, Miller TR. Suicide acts in 8 states: incidence and case fatality rates by demographics and method. *Am J Public Health*. 2000 Dec; 90(12): 1885-1891.
245. Woolfenden S, Dossetor D, Williams K. Children and adolescents with acute alcohol intoxication/self-poisoning presenting to the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Apr; 156(4): 345-348.
246. Buitrago Ramírez F. Métodos de medida de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos, ancianos o polimedicados. *Aten Primaria*. 2013 Ene; 45(1): 19-20.
247. Cassidy N, Lee SK, Donegan CF, Tracey JA. Poisoning in older adults: the experience of the National Poisons Information Center. *Ir Med J*. 2008 Oct; 101(9): 268-270.
248. Doak MW, Nixon AC, Lupton DJ, Waring WS. Self-poisoning in older adults: patterns of drug ingestion and clinical outcomes. *Age Ageing*. 2009 Jul; 38(4): 407-411.
249. Lawrence D, Almeida OP, Hulse GK, Jablensky AV, Holman CD. Suicide and attempted suicide among older adults in Western Australia. *Psychol Med*. 2000 Jul; 30(4): 813-821.
250. Chan J, Draper B, Banerjee S. Deliberate self-harm in older adults: a review of the literature from 1995 to 2004. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Aug; 22(8): 720-732.
251. De Leo D, Padoani W, Lonnqvist J, Kerkhof AJ, Bille-Brahe U, Michel K, et al. Repetition of suicidal behaviour in elderly Europeans: a prospective longitudinal study. *J Affect Disord*. 2002 Dec; 72(3): 291-295.
252. Beautrais AL. A case control study of suicide and attempted suicide in older adults. *Suicide Life Threat Behav*. 2002 Spring; 32(1): 1-9.
253. De Leo D, Padoani W, Scocco P, Lie D, Bille-Brahe U, Arensman E, et al. Attempted and completed suicide in older subjects: results from the WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Mar; 16(3): 300-310.
254. Hermida I, Fernández P, Ferrer A, Bermejo AM, Tabernero MJ. Estudio de 999 intoxicaciones agudas atendidas en el ámbito hospitalario. *Rev Toxicol*. 2000; 17: 70-74.
255. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Moliterno D, Altamura AC. Suicide attempts in schizophrenic patients: clinical variables. *Asian J Psychiatr*. 2013 Oct; 6(5): 421-427.
256. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009 Aug 22; 374(9690): 620-627.
257. Altamura AC, Bignotti S, Pioli R, Rossi G, Tura GB, Mannu P, Soddu A, la Croce L. Suicidal behavior in schizophrenia: a retrospective study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999 Sep; 9(Suppl 5): S271.
258. Meltzer HY, Conley R, De Leo D, Green AI, Kane JM, Knesevich AM, et al. Intervention strategies for suicidality. *J Clin Psychiatry* 2000; 6: 1-18.
259. Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S, Pioli R, Mundo E. Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study. *Schizophr Res*. 2003 Mar 1; 60(1): 47-55.
260. De Hert M, Correll CU, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res*. 2010 Mar; 117(1): 68-74.
261. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry* 2012 Feb; 27(2): 129-141.

262. Meltzer HY, Alphas L, Green A, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (Inter-SePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan; 60(1): 82–91.
263. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005 Mar 1; 73(2-3): 139–145.
264. Aragón C, Miquel M, Correa M, Sanchis-Segura C. Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*. 2002; 14 (Supl 1): 23-42.
265. Stein MD, Bonanno J, O'Sullivan PS, Watchel TJ. Changes in the pattern of drug overdoses. *J Gen Intern Med*. 1993 Apr; 8(4): 179-184.
266. Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA, Center for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol involvement in opioid pain reliever and benzodiazepine drug abuse-related emergency department visits and drug-related deaths - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Oct 10; 63(40): 881–885.
267. de las Cuevas C, Sanz EJ, de la Fuente JA, Cabrera C, Mateos A. Prescribable daily doses and risk factors associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999 May; 8(3): 207-216.
268. García del Pozo J, de Abajo Iglesias FJ, Carvajal García-Pando A, Montero Corominas D, Madurga Sanz M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública*. 2004 May-Jun; 78(3): 379-387.
269. Bugarín González R, Galego Feal P, Gude Sampedro F, García Quintáns A, Galbán Rodríguez C. Estudio de intoxicaciones etílicas agudas en un servicio de urgencias. *An Med Interna (Madrid)*. 2000; 17(11): 588-591.
270. Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Trends in suicide from drug overdose in the elderly in England and Wales, 1993-1999. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 May; 17(5): 416-421.
271. Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*. 2015 Jun 10; 350: h2698.
272. Prescott F, Highley M. Drugs prescribed for self poisoners. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Jun 1; 290(6482): 1633-1636.
273. Jones CM, McAninch JK. Emergency department visits and overdose deaths from combined use of opioids and benzodiazepines. *Am J Prev Med*. 2015 Oct; 49(4): 493–501
274. de la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo MJ, Neira-León M, Barrio G. Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro. *Rev Esp Salud Pública*. 2006 Sep-Oct; 80(5): 505-520.
275. Pinillos MA, Grijalba A, Alfaro J. Situación de las intoxicaciones en Navarra. *An Sist Sanit Navar*. 2003; 26 (Supl. 1): 7-19.
276. Pelissier F, Lauque D, Charpentier S, Franchitto N. Blood alcohol concentration in intoxicated patients seen in the emergency department: does it influence discharge decisions? *J Stud Alcohol Drugs*. 2014 Nov; 75(6): 937-944.
277. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA). Informe 2018. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social – Gobierno de España, 2018.
278. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report: Trends and Developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015.
279. Müller D, Desel H. Common causes of poisoning: Etiology, Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Oct; 110(41): 690-700.

280. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Dec; 54(10): 924–1109.
281. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Dec; 56(12): 1213-1415.
282. Saunders KW, Von Korff KM, Campbell CI, Banta-Green CJ, Sullivan MD, Merrill JO, Weisner C. Concurrent use of alcohol and sedatives among persons prescribed chronic opioid therapy: prevalence and risk factors. *J Pain*. 2012 Mar;13(3): 266–275.
283. Larochelle MR, Zhang F, Ross-Degnan D, Wharam JF. Trends in opioid prescribing and co-prescribing of sedative hypnotics for acute and chronic musculoskeletal pain: 2001-2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Aug; 24(8): 885–892.
284. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015 Feb; 72(2): 136–142.
285. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*. 2016 Apr; 106(4): 686-688.
286. Divoll M, Greenblatt DJ, Lacasse Y, Shader RI. Benzodiazepine overdosage: plasma concentrations and clinical outcome. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981; 73(4): 381–383.
287. Greenblatt DJ, Allen MD, Shader RI. Toxicity of high dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1977 Mar; 21(3): 355–361.
288. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013 Summer; 13(2): 214-223.
289. Buckley NA, McManus PR. Changes in fatalities due to overdose of anxiolytic and sedative drugs in the UK (1983–1999). *Drug Saf*. 2004; 27(2): 135-141.
290. Vukčević NP, Ercegović GV, Šegrt Z, Djordjević S, Stošić JJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl*. 2016 Mar; 73(3): 234–238.
291. Friedrich JM, Sun C, Geng X, Calello DP, Gillam M, Medeiros KL, et al. Child and adolescent benzodiazepine exposure and overdose in the United States: 16 years of poison center data. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Oct 15: 1-7.
292. Steiner JF, Robbins LJ, Hammermeister KE, Roth SC, Hammond WS. Incidence of digoxin toxicity in outpatients. *West J Med*. 1994 Nov; 161(5): 474-478.
293. Máiquez Asuero P, Abadín Delgado JA, Jiménez Plata C, Sánchez Romero A, Durán Quintana JA. Intoxicaciones digitales sospechadas y confirmadas. *An Med Interna (Madrid)*. 2003; 20(8): 399-402.
294. van Asselt DZ, Collas D, Hoefnagels WH, Rai GS. Digoxin poisoning in patients of 2 geriatric departments in London: prevalence and mortality. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 1993 Aug; 24(4): 150-155.
295. Marik PE, Fromm L. A cases series of hospitalized patients with elevated digoxin level. *Am J Med*. 1998 Aug; 105(2): 110-115.
296. Pita-Fernández S, Lombardía-Cortiña M, Orozco-Veltran D, Gil-Guillén V. Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Sep-Oct; 53(2): e106-110.
297. Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. ABC of heart failure. Management: digoxin and other inotropes, beta blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment. *BMJ*. 2000 Feb 19; 320(7233): 495-498.

298. Salvadó Pérez E, Pajarón Guerrero M, Nogué Xarau S, Bragulat Bair E. Intoxicación digitalica mortal. *Rev Clin Esp*. 2005 Ene; 205(1): 43-44.
299. Ewy GA, Kapadia GG, Yao L, Lullin M, Marcus FI. Digoxin metabolism in the elderly. *Circulation*. 1969 Apr; 39(4): 449-453.
300. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother*. 2000 Apr; 34(4): 427-432.
301. Lewis RP. Clinical use of serum digoxin concentrations. *Am J Cardiol*. 1992 Jun 4; 69(18): 97G-107G.
302. Abad-Santos F, Carcas AJ, Ibáñez C, Frías J. Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. *Ther Drug Monit*. 2000 Apr; 22(2): 163-168.
303. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Feb 19; 289(7): 871-878.
304. Lelièvre LG, Lechat P. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity. *Heart Metab*. 2007; 35: 9-11.
305. Cañas F, Tanasijevic MJ, Ma'luf N, Bates DW. Evaluating the appropriateness of digoxin level monitoring. *Arch Intern Med*. 1999 Feb 22; 159(4): 363-368.
306. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Arnaud F, Couvreur J, Mégarbane B, et al. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intensive Care Med*. 2008 Aug; 34(8): 1448-1453.
307. Schaeffer TH, Mlynarchek SL, Stanford CF, Delgado J, Holstege CP, Olsen D, Bogdan GM. Treatment of chronically digoxin-poisoned patients with a newer digoxin immune fab—a retrospective study. *J Am Osteopath Assoc*. 2010 Oct; 110(10): 587-592.
308. Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, Wasserberger J, Balasubramaniam S. Serum digoxin level and mortality in 5100 patients. *Ann Emerg Med*. 1987 Jan; 16(1): 32-39.
309. Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguriquer J, Burillo-Putze G, Dueñas A, Soy D, Aguilar R, Corominas N. Tratamiento de intoxicación digitalica. Bases para el uso de los anticuerpos antidigital. *Emergencias*. 2012 Dic; 24(6): 462-475.
310. Hursting MJ, Raisys VA, Opheim KE, Bell JL, Trobaugh GB, Smith TW. Determination of free digoxin concentrations in serum for monitoring fab treatment of digoxin overdose. *Clin Chem*. 1987 Sep; 33(9): 1652-1655.
311. Chan BSH, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Sep-Oct; 52(8): 824-836.
312. Hauptman PJ, Blume SW, Lewis EF, Ward S. Digoxin Toxicity and Use of Digoxin Immune Fab. Insights From a National Hospital Database. *JACC Heart Fail*. 2016 May; 4(5): 357-364.
313. Alpert JS. To dig or not to dig. *Am J Med*. 2014 Jun; 127(6): 461-462.
314. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016 Feb; 39(1): 18-20.
315. Cobo A, Martín-Suárez A, Calvo MV, Domínguez-Gil A, de Gatra MM. Clinical repercussions of analytical interferences due to aldosterone antagonists in digoxin immunoassays: an assessment. *Ther Drug Monit*. 2010 Apr; 32(2): 169-176.
316. Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Feb; 20(1 Suppl 1): 1S-7S.
317. Sztajnkrzyer MD Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(6): 789-801.

318. Goldberg, JF. Treatment guidelines: current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 Supp 13: 12–18.
319. Nemeroff, C.B. An ever-increasing pharmacopoeia for the management of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 Supp 13: 19–25.
320. Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G. Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: a prospective open-label study. *Headache*. 2001 Sep; 41(8): 774–778.
321. Hardy JR, Rees EAJ, Gwilliam B, Ling J, Broadley K, A'Hern R. A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Mar; 21(3): 204–209.
322. Davison AS, Milan AM, Roberts NB. The consequences of valproate overdose. *Clin Chem*. 2011 Sep; 57(9): 1233-1237.
323. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000; 38(7): 755-760.
324. Ingels M, Beauchamp J, Clark RF, Williams SR. Delayed valproic acid toxicity: a retrospective case series. *Ann Emerg Med*. 2002 Jun; 39(6): 616-621.
325. Carr RB, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul; 164(7) :1020-1027.
326. Vázquez M, Fagiolino P, Maldonado C, Olmos I, Ibarra M, Alvariza S, et al. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 217269.
327. Beauchamp J, Olson K. Valproic acid overdoses: a retrospective study comparing serum drug levels and the incidence of adverse outcomes. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37(5): 637–638.
328. Affolter N, Krähenbühl S, Schlienger RG. Appropriateness of serum level determinations of antiepileptic drugs. *Swiss Med Wkly*. 2003 Nov 22; 133(34-44): 591-597.
329. Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose — treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996; 34(3): 335–341.
330. Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT, de Jong J, Go G, Stegeman CA, Uges DR. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit*. 1999 Jun; 21(3): 289–292.
331. Warner A, Privitera M, Bates D. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. National Academy of Clinical Biochemistry. *Clin Chem*. 1998 May; 44(5): 1085-1095.
332. Amini H, Javan M, Ahmadiani A. Development and validation of a sensitive assay of valproic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography without prior derivatization. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2006 Jan 18; 830(2): 368-371.
333. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008 Jul; 49(7): 1239-1276.
334. Nau H, Wittfoht W, Schäfer H, Jakobs C, Rating D, Helge H. Valproic acid and several metabolites: quantitative determination in serum, urine, breast milk and tissues by gas chromatography–mass spectrometry using selected ion monitoring. *J Chromatogr*. 1981 Nov 13; 226(1): 69–78.

335. Tatsuhara T, Muro H, Matsuda Y, Imai Y. Determination of valproic acid and its metabolites by gas chromatography–mass spectrometry with selected ion monitoring. *J Chromatogr.* 1987 Jul 24; 399: 183–195.
336. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring--antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52 Suppl 1: 11S-20S.
337. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Krämer G, Tomson T, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2003 Jun; 25(3): 347-363.
338. Anderson GD. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2008 Apr; 30(2): 173-180.
339. Dasgupta A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. *Clin Chim Acta.* 2007 Feb; 377(1-2): 1-13.
340. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. *Farm Hosp.* 2011; 35(6): 326-339.
341. von Bardeleben RS, Stürer A, Weilemann LS. Valproic acid intoxications in 96 documented cases 1995–1998: the role of hemoperfusion in therapy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998; 36(5): 471–472.
342. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpé SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(11): 1228-1255.
343. McNamara JO. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition. New York: McGraw-Hill; 2011. pp. 583–608.
344. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003 Sep; 21(5): 353–421.
345. Pedreira Vázquez I, Outeda Macías M, Martín Herranz, I. Fenitoína: intoxicación paradójica; descripción de 4 casos. *Farm Hosp (Madrid).* 2003; 27(6): 386-390.
346. Stilman N, Masdeu JC. Incidence of seizures with phenytoin toxicity. *Neurology.* 1985 Dec; 35(12): 1769-1772.
347. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000 Mar; 22(2): 75-80.
348. Kalimullah EA, Aks SE. Phenytoin. In: Wolfson AB, Cloutier RL, Hendey GW, Ling LJ, Rosen CL, Schaidler JJ, editors. *Harwood-Nuss' Clinical Practice of Emergency Medicine*. 6th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. pp. 1380-1382.
349. Lo Vecchio F. Anticonvulsants. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide*. 8th Edition. New York: McGraw-Hill; 2016. pp. 1301–1306.
350. Craig S. Phenytoin poisoning. *Neurocrit Care.* 2005; 3(2): 161-170.
351. Curtis DL, Piibe R, Ellenhorn MJ, Wasserberger J, Ordog G. Phenytoin toxicity: a review of 94 cases. *Vet Hum Toxicol.* 1989 Apr; 31(2): 164–165.
352. Peterson GM, Khoo BH, von Witt RJ. Clinical response in epilepsy in relation to total and free serum levels of phenytoin. *Ther Drug Monit.* 1991 Sep; 13(5): 415-419.
353. Osorio I, Burnstine TH, Remler B, Manon-Espaillet R, Reed RC. Phenytoin-induced seizures: a paradoxical effect at toxic concentrations in epileptic patients. *Epilepsia.* 1989 Mar-Apr; 30(2): 230-234.

354. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol.* 2002 Mar; 22(1): 27-39.
355. Zeng R. Adverse reactions of the nervous system of compound phenytoin sodium, ephedrine hydrochloride and theophylline tablets. *Chinese Remed Clin.* 2010; 10: 1080–1081.
356. Xue K. Clinical analysis of neurological dysfunction caused by compound phenytoin sodium, ephedrine hydrochloride and theophylline tablets. *Med Info.* 2015; 28: 363–1363.
357. Dong C, Wang LC. Analysis of influencing factors of poisoning in the monitoring of phenytoin concentration. *Chinese Pharm.* 2012; 44: 4185–4186.
358. Zhang L, Li Z, Ma G, Han X, Li C, Shan M, Chen L. A systematic review of phenytoin intoxication induced by compound phenytoin sodium, ephedrine hydrochloride and theophylline tablets in China. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec; 97(51): e13689.
359. Hwang WJ, Tsai JJ. Acute phenytoin intoxication: causes, symptoms, misdiagnoses, and outcomes. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004 Dec; 20(12): 580-585.
360. Wang H, Jin G, Jiao Y. Compound phenytoin sodium, ephedrine hydrochloride and theophylline tablets-induced phenytoin poisoning. *Chinese Med Guide.* 2010; 10: 199–200.
361. Hauptman A. Luminal bie epilepsia. *Munch Med Wochenschr.* 1912; 59:1907-1909.
362. Limantara VL, Widia M, Suwitra K, Ardjana E. Phenobarbital overdose in an eleven-year-old-girl with attempted suicide. *Pediatrica Indonesiana.* 2005 Sep-Oct; 45(9): 223-228.
363. Ruhe M, Grautoff S, Kähler J, Pohle T. Suicide attempt by means of phenobarbital overdose. Effective treatment with continuous veno-venous hemodialysis. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016 Mar; 111(2): 141-144.
364. Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning – a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2011 Jan; 49(1): 2-12.
365. Ebad CA, Gaffney A, Conlon PJ. Effective Role of CVVH in Fatal Phenobarbital Overdose Clearance: A Case Report. *J Clin Nephrol Ren Care.* 2018; 4(1): 034.
366. Kutt H, Penry JK. Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch Neurol.* 1974 Nov; 31(5): 283-288.
367. Varona J, Escribano E, Martín-Calderón JL. Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el Laboratorio. *Rev Diagn Biol.* 2001 Ene-Mar; 50(1): 13-16.
368. Doyon S. Antiepileptics. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 11th Edition. New York: McGraw-Hill; 2018. pp. 719-731.
369. Lindberg MC, Cunningham A, Lindberg NH. Acute phenobarbital intoxication. *South Med J.* 1992 Aug; 85(8): 803-807.
370. Abbruzzi G, Stork CM. Pediatric toxicologic concerns. *Emerg Med Clin North Am.* 2002 Feb; 20(1): 223-247
371. Burguera Vion V, Montes JM, Del Rey JM, Rivera-Gorrín M, Rodao JM, Tenorio M, Saiz-Ruiz J, Liaño F. Epidemiología, características clínicas y tratamiento de la intoxicación aguda por litio. *Emergencias.* 2017 Feb; 29(1): 46-48.
372. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016 Mar; 18(2): 174–182.
373. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord.* 2016 Dec; 4(1): 27.
374. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry.* 2002 Apr; 159(4 Supl): 1-50.

375. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and Antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007 Jun; 9(4): 394-412.
376. Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001 Dec; 35(6): 833-840.
377. Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2016 May; 195: 50–56.
378. Chen KP, Shen WW, Lu ML. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004 Feb; 58(1): 25-29.
379. Hanak AS, Chevillard L, El Balkhi S, Risède P, Peoc'h K, Mégarbane B. Study of blood and brain lithium pharmacokinetics in the rat according to three different modalities of poisoning. *Toxicol Sci.* 2015 Jan; 143(1): 185-195.
380. Gyulai L, Young RC. New research perspectives in the treatment of bipolar disorder in older adults. *Bipolar Disord.* 2008 Sep; 10(6) :659–661.
381. Shulman KI. Lithium for older adults with bipolar disorder: should it still be considered a first-line agent? *Drug Aging.* 2010 Aug; 27(8): 607–615.
382. Busko M. “Normal” Serum Lithium Levels Might be Neurotoxic in Geriatric Bipolar Disorder. *Medscape.* 2008; Mar 20.
383. Arnaoudova MD. Lithium toxicity in elderly – A case report and discussion. *J of IMAB.* 2014 July; 20(4): 519-522.
384. Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S, Tran CT. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ.* 2003 May 3; 326(7396): 960–961.
385. Sun M, Herrmann N, Shulman KI. Lithium Toxicity in Older Adults: a Systematic Review of Case Reports. *Clin Drug Investig.* 2018 Mar; 38(3): 201-209.
386. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging.* 2000 Mar; 16(3): 165-177.
387. Mohandas E, Rajmohan V. Lithium use in special populations. *Indian J Psychiatry.* 2007 Jul-Sep; 49(3): 211-218.
388. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication: report of 23 cases and review of 100 cases from the literature. *Q J Med.* 1978 Apr; 47(186): 123-144.
389. Amdisen A. Lithium neurotoxicity—the reliability of serum lithium measurements. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1990 Sep; 5(3): 281-285.
390. Waring WS. Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev.* 2006; 25(4): 221-230.
391. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012 Feb 25; 379(9817): 721-728.
392. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med.* 1994 Oct; 97(4): 383-389.
393. Nagappan R, Parkin WG, Holdsworth SR. Acute lithium intoxication. *Anaesth Intensive Care.* 2002 Feb; 30(1): 90-92.
394. El Balkhi S, Megarbane B, Poupon J, Baud FJ, Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clin Toxicol (Phila).* 2009 Jan; 47(1): 8-13.
395. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium Poisoning. *J Intensive Care Med.* 2017 May; 32(4): 249-263.

396. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 May 7; 10(5): 875-887.
397. Eizadi-Mood N, Sabzghabaee AM, Saghaei M, Gheshlaghi F, Mohammad-Ebrahimi B. Benzodiazepines co-ingestion in reducing tricyclic antidepressant toxicity. *Med Arh*. 2012; 66(1): 49-52.
398. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol*. 2008 Dec; 4(4): 238-250.
399. Açikalin A, Satar S, Avc A, Topal M, Kuvandk G, Seve A. QTc intervals in drug poisoning patients with tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Ther*. 2010 Jan-Feb; 17(1): 30-33.
400. Skaer TL, Sclar DA, Robison LM. Trends in prescriptions for antidepressant pharmacotherapy among US children and adolescents diagnosed with depression, 1990 through 2001: an assessment of accordance with treatment recommendations from the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *Clin Ther*. 2009 Jun; 31 Pt 1: 1478-1487.
401. McKenzie MS, McFarland BH. Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 May; 16(5): 513-523.
402. Camp J, Borrás A, Milla J, Munné P, Anguita A. Intoxicación medicamentosa aguda voluntaria. Análisis epidemiológico de 300 casos de intento de autolisis por medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 1977; 69(4): 178-183.
403. Mairata Bosch S, Morey Molina A, Ladaria Ferrer A, Ballesteros Fernández JA, de la Calle del Moral F. Intoxicación medicamentosa aguda voluntaria. Estudio epidemiológico en Mallorca. *Rev Clin Esp*. 1981; 163(5): 307-319.
404. Monteis Catot J, Álvarez Lerma Fm, Segarra Garanel R, Camí Morrell J. Factores de ingreso en la intoxicación medicamentosa aguda. *Med Clin (Barc)*. 1984; 82(11): 475-478.
405. Boehnert M, Lovejoy FH Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med*. 1985 Aug 22; 313(8): 474-479.
406. Liebelt EL. An Update on Antidepressant Toxicity: An Evolution of Unique Toxicities to Master. *Clin Ped Emerg Med*. 2008 Mar; 9(1): 24-34.
407. Pimentel L, Trommer L. Cyclic antidepressant overdoses. A review. *Emerg Med Clin North Am*. 1994 May; 12(2): 533-547.
408. Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, Laks MM. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 1986 May 1; 57(13): 1154-1159.
409. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 2005; 24(3): 205-214.
410. Body R, Bartram T, Azam F, Mackway-Jones K. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J*. 2011 Apr; 28(4): 347-368.
411. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J*. 2001 Jul; 18(4): 236-241.
412. Clark S, Catt JW, Caffery T. Rapid diagnosis and treatment of severe tricyclic antidepressant toxicity. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 14; 2015.
413. Reed CE, Driggs MF, Foote CC. Acute barbiturate intoxication: a study of 300 cases based on a physiological system of classification of severity of intoxication. *Ann Intern Med*. 1952 Aug; 37(2): 290-300.

414. Linton AL, Luke RG, Speirs I, Kennedy AC. Forced diuresis and haemodialysis in severe barbiturate intoxication. *Lancet*. 1964 May 9; 1(7341): 1008–1010.
415. Cravey RH, Reed D, Sedgwick PR, Turner JE. Toxicologic data from documented drug-induced or drug-related fatal cases. *Clin Toxicol*. 1977; 10(3): 327–339.
416. Buckley NA, McManus PR. Changes in fatalities due to overdose of anxiolytic and sedative drugs in the UK (1983–1999). *Drug Saf*. 2004; 27(2): 135–141.
417. Office for National Statistics. Deaths related to drug poisoning: England and Wales, 1998–2000. *Health Stat Q*. 2004; 21: 59–66.
418. Day EA, Morgan EB. Accidental hypothermia: report of a case following alcohol and barbiturate overdose. *Anaesth Intensive Care*. 1974 Feb; 2(1): 73–76.
419. Arieff AI, Friedman EA. Coma following nonnarcotic drug overdosage: management of 208 adult patients. *Am J Med Sci*. 1973 Dec; 266(6): 405–426.
420. Srinivas S, Karanth S, Nayyar V. Does it matter how we treat phenobarbitone overdose of moderate severity? *Indian J Crit Care Med*. 2004 Jan; 8(3): 153–156.
421. Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning – a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Jan; 49(1): 2–12.
422. Armbruster DA, Schwarzhoff RH, Pierce BL, Hubster EC. Method comparison of EMIT II and online with RIA for drug screening. *J Forensic Sci*. 1993 Nov; 38(6): 1326–1341.
423. Armbruster DA, Schwarzhoff RH, Hubster EC, Liserio MK. Enzyme immunoassay, kinetic microparticle immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence polarization immunoassay compared for drugs-of-abuse screening. *Clin Chem*. 1993 Oct; 39(10): 2137–2146.
424. Parker KD, Wright JA, Halpern AF, Hine CH. The determination of barbiturates in blood and urine by gas-liquid chromatography with a peak shift for qualitative confirmation. *J Forensic Sci Soc*. 1968 Oct; 8(2): 125–140.
425. Koyama K, Suzuki R, Yoshida T, Kikuno T. Usefulness of serum concentration measurement for acute pentobarbital intoxication in patients. *Chudoku Kenkyu*. 2007 Jan; 20(1): 45–53.
426. Parker KD, Elliott HW, Wright JA, Nomof N, Hine CH. Blood and urine concentrations of subjects receiving barbiturates, meprobamate, glutethimide, or diphenylhydantoin. *Clin Toxicol*. 1970 Mar; 3(1): 131–145.
427. Fritch D, Blum K, Nonnemacher S, Kardos K, Buchhalter AR, Cone EJ. Barbiturate detection in oral fluid, plasma, and urine. *Ther Drug Monit*. 2011 Feb; 33(1): 72–79.
428. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005 Dec; 42(6): 1364–1372.
429. Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol* 2012 Jun 18; 12: 11.
430. Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AAM, Quan H. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC Public Health*. 2007 Jul 5; 7: 143.
431. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975 Jun; 55(6): 871–876.
432. Rumack BH, Peterson RC, Koch GC, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med*. 1981 Feb 23; 141(3 Spec No): 380–385.

433. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1977 Aug 27; 2(8035): 432-434.
434. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988 Dec 15; 319(24): 1557-1562.
435. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Feb 22; 383(9918): 697-704.
436. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 3-20.
437. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Feb; 50(2): 91-98.
438. Cairney DG, Beckwith HKS; Al-Hourani K, Eddleston M, Bateman DN, Dear JW. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Jun; 54(5): 405-410.
439. Schiødt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Apr; 71(4): 221-225.
440. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*. 2013 Aug; 58(2): 777-787.
441. Sivilotti ML, Green TJ, Langmann C, Yarema M, Juurlink D, Johnson D. Multiplying the serum aminotransferase by the acetaminophen concentration to predict toxicity following overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Oct; 48(8): 793-799.
442. Al-Hourani K, Mansi R, Pettie J, Dow M, Bateman DN, Dear JW. The predictive value of hospital admission serum alanine transaminase activity in patients treated for paracetamol overdose. *QJM*. 2013 Jun; 106(6): 541-546.
443. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Jun 28; 4(2): 131-142.
444. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med*. 2003 Jan; 31(1): 299-305.
445. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol*. 2008 Mar; 4(1): 2-6.
446. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2009 Mar 19; 360(12): 1217-1225.
447. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide--related deaths--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Dec 21; 56(50): 1309-1312.
448. Braubach M, Algoet A, Beaton M, Lauriou S, Héroux ME, Krzyzanowski M. Mortality associated with exposure to carbon monoxide in WHO European Member States. *Indoor Air*. 2013 Apr; 23(2): 115-125.
449. Ferrer Dufol A, Nogué Xarau S. Vigilancia Epidemiológica de las intoxicaciones causadas por productos químicos y atendidas en los Servicios de Urgencias de hospitales españoles. Informe Técnico Anual (31 de diciembre de 2015). Fundación Española de Toxicología Clínica (FETOC).

450. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2004 Nov; 22(4): 985-1018.
451. Khandelwal S, Kaide C, Marshall B, Rund D. Carbon monoxide: know your enemy. *Emerg Med.* 2009; 39(1): 32-38.
452. Colomb-Lippa D. Acute carbon monoxide exposure: diagnosis, evaluation, treatment. *JAAPA.* 2005 Jan; 18(1): 41-46.
453. Lakhani R, Bleach N. Carbon monoxide poisoning: an unusual cause of dizziness. *J Laryngol Otol.* 2010 Oct; 124(10): 1103-1105.
454. Hampson NB. Carboxyhemoglobin: a primer for clinicians. *Undersea Hyperb Med.* 2018 Mar-Apr; 45(2): 165-171.
455. Bledsoe BE, Nowicki K, Creel JH Jr, Carrison D, Severance HW. Use of pulse co-oximetry as a screening and monitoring tool in mass carbon monoxide poisoning. *Prehosp Emerg Care.* 2010 Jan-Mar; 14(1): 131-133.
456. Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med.* 2008 Jul; 26(6): 665-669.
457. Stewart RD, Peterson JE, Fisher TN, Hosko MJ, Baretta ED, Dodd HC, Herrmann AA. Experimental human exposure to high concentrations of carbon monoxide. *Arch Environ Health.* 1973 Jan; 26(1): 1-7.
458. Heckerling PS, Leikin JB, Maturen A, Perkins JT. Predictors of occult carbon monoxide poisoning in patients with headache and dizziness. *Ann Intern Med.* 1987 Aug; 107(2): 174-176.
459. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Respir Care Clin N Am.* 1999 Jun; 5(2): 183-202.
460. Rosenthal LD. Carbon monoxide poisoning. Immediate diagnosis and treatment are crucial to avoid complications. *Am J Nurs.* 2006 Mar; 106(3): 40-46.
461. Reinisch C. Carbon monoxide poisoning: implications for patient and family care in the emergency department. *Clin Scholars Rev.* 2008; 1(1): 46-49.
462. Ruth-Sahd LA, Zulkosky K, Fetter ME. Carbon monoxide poisoning: case studies and review. *Dimens Crit Care Nurs.* 2011 Nov-Dec; 30(6): 303-314.
463. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, Gladwin MT. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 1; 195(5): 596-606.
464. Akköse S, Türkmen N, Bulut M, Akgöz S, İçcimen R, Eren B. An analysis of carbon monoxide poisoning cases in Bursa, Turkey. *East Mediterr Health J.* 2010 Jan; 16(1): 101-106.
465. Gozubuyuk AA, Dag H, Kacar A, Karakurt Y, Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *North Clin Istanbul.* 2017 May 10; 4(1): 100-107.
466. Pizon AF, Abesamis M, King AM, Menke N. Prosthetic hip-associated cobalt toxicity. *J Med Toxicol.* 2013 Dec; 9(4): 416-417.
467. Campbell JR, Estey MP. Metal release from hip prostheses: cobalt and chromium toxicity and the role of clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jan; 51(1): 213-220.
468. Case CP, Ellis L, Turner JC, Fairman B. Development of a routine method for the determination of trace metals in whole blood by magnetic sector inductively coupled plasma mass spectrometry with particular relevance to patients with total hip and knee arthroplasty. *Clin Chem.* 2001 Feb; 47(2): 275-280.

469. Krachler M, Heisel C, Kretzer JP. Validation of ultratrace analysis of Co, Cr, Mo and Ni in whole blood, serum and urine using ICP-MS. *J Anal At Spectrom.* 2009 Apr; 24(5): 605-610.
470. Sampson B, Hart A. Clinical usefulness of blood metal measurements to assess the failure of metal-on-metal hip implants. *Ann Clin Biochem.* 2012 Mar; 49(Pt 2): 118-131.
471. Sampson B. Clinical applications of inductively coupled plasma mass spectrometry. *CPD Bull Clin Biochem.* 2004; 6: 24-31.
472. Cieslak W, Pap K, Bunch DR, Reineks E, Jackson R, Steinle R, Wang S. Highly sensitive measurement of whole blood chromium by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clin Biochem.* 2013 Feb; 46(3): 266-270.
473. Hart AJ, Sabah SA, Bandi AS, Maggiore P, Tarassoli P, Sampson B, A Skinner J. Sensibility and specificity of blood cobalt and chromium metal ions for predicting failure of metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Oct; 93(10): 1308-1313.
474. Macnair RD, Wynn-Jones H, Wimhurst JA, Toms A, Cahir J. Metal ion levels not sufficient as a screening measure for adverse reactions in metal-on-metal hip arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2013 Jan; 28(1): 78-83.
475. Malek IA, King A, Sharma H, Malek S, Lyons K, Jones S, John A. The sensibility, specificity and predictive values of raised plasma metal ion levels in the diagnosis of adverse reaction to metal debris in symptomatic patients with a metal-on-metal arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Aug; 94(8): 1045-1050.
476. Griffin WL, Fehring TK, Kudrna JC, Schmidt RH, Christie MJ, Odum SM, Dennon AC. Are metal ion levels a useful trigger for surgical intervention? *J Arthroplasty.* 2012 Sep; 27(8 Suppl): 32-36.
477. Paustenbach DJ, Galbraith DA, Finley BL. Interpreting cobalt blood concentrations in hip implant patients. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Feb; 52(2): 98-112.
478. Lhotka C, Szekeres T, Steffan I, Zhuber K, Zweymüller K. Four-year study of cobalt and chromium blood levels in patients managed with two different metal-on-metal total hip replacements. *J Orthop Res.* 2003 Mar; 21(2): 189-195.
479. Steens W, von Foerster G, Katzer A. Severe cobalt poisoning with loss of sight after ceramic-metal pairing in a hip--a case report. *Acta Orthop.* 2006 Oct; 77(5): 830-832.
480. Jantzen C, Jørgensen HL, Duus BR, Sporning SL, Lauritzen JB. Chromium and cobalt ion concentrations in blood and serum following various types of metal-on-metal hip arthroplasties: a literature overview. *Acta Orthop.* 2013 Jun; 84(3): 229-236.
481. Mabillean G, Kwon YM, Pandit H, Murray DW, Sabokbar A. Metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: a review of periprosthetic biological reactions. *Acta Orthop.* 2008 Dec; 79(6): 734-747.
482. Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Gill HS, Athanasou N. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop.* 2009 Dec; 80(6): 653-659.
483. Lass R, Grübl A, Kolb A, Stelzener D, Pilger A, Kubista B, et al. Comparison of synovial fluid, urine, and serum ion levels in metal-on-metal total hip arthroplasty at a minimum follow-up of 18 years. *J Orthop Res.* 2014 Sep; 32(9): 1234-1240.
484. Rizzetti MC, Liberini P, Agosti C, Catalani S, Apostoli P, Padovani A. Cobalt neurotoxicity: a lesson from hip arthroplasty. *J Neurol* 2009; 256: S94.
485. Ikeda T, Takahashi K, Kabata T, Sakagoshi D, Tomita K, Yamada M. Polyneuropathy caused by cobalt-chromium metallosis after total hip replacement. *Muscle Nerve.* 2010 Jul; 42(1): 140-143.

486. Tower SS. Arthroprosthetic cobaltism: neurological and cardiac manifestations in two patients with metal-on-metal arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Dec 1; 92(17): 2847-2851.
487. Oldenburg M, Wegner R, Baur X. Severe cobalt intoxication due to prosthesis wear in repeated total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2009 Aug; 24(5): 825.e15-20.
488. Pelclova D, Sklensky M, Janicek P, Lach K. Severe cobalt intoxication following hip replacement revision: clinical features and outcome. *Clin Toxicol (Phila).* 2012 Apr; 50(4): 262-265.
489. Bradberry SM, Wilkinson JM, Ferner RE. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Sep-Oct; 52(8): 837-847.
490. Sansone V, Pagani D, Melato M. The effects on bone cells of metal ions released from orthopaedic implants. A review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013 Jan; 10(1): 34-40.
491. Oliveira CA, Candelária IS, Oliveira PB, Figueiredo A, Caseiro-Alves F. Metallosis: A diagnosis not only in patients with metal-on-metal prostheses. *Eur J Radiol Open.* 2014 Nov 28; 2: 3-6.
492. Wood MM, Warshaw EM. Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *Dermatitis.* 2015 Jan-Feb; 26(1): 7-25.
493. Teo Wendy ZW, Schalock PC. Hypersensitivity Reactions to Implanted Metal Devices: Facts and Fictions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(5): 279-294.
494. Keegan GM, Learmonth ID, Case CP. Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient: A review of current knowledge and future strategies. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 May; 89(5): 567-573.
495. Kim KT, Eo MY, Nguyen TTH, Kim SM. General review of titanium toxicity. *Int J Implant Dent.* 2019 Mar 11; 5(1): 10.
496. Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35(7): 711-719.
497. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35(7): 721-741.
498. Tenenbein M. Position statement: whole bowel irrigation. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35(7): 753-762.
499. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37(6): 731-751.
500. Vale JA, Kulig K, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42(7): 933-943.
501. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila).* 2005; 43(2): 61-87.
502. Position paper: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42(6):843-854.
503. van Hoving DJ, Veale DJH, Müller GF. Clinical Review: Emergency management of acute poisoning. *Afr J Emerg Med.* 2011 Jun; 1(2): 69-78.

504. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Mar; 51(3): 140-146.
505. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Höjer J, Benson B, Hoppu K, et al. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 Jan; 53(1): 5-12.
506. Amigó M, Nogué S, Sanjurjo E, Faro J, Ferró I, Miró Ó. Eficacia y seguridad de la descontaminación digestiva en la intoxicación medicamentosa aguda. *Med Clin (Barc)*. 2004 Abr; 122(13): 487-492.
507. Amigó Tadin M, Nogué Xarau S. Efectos adversos asociados a la administración de carbón activado en pacientes con intoxicación medicamentosa aguda. *Enferm Cientif*. 2004; 272-273: 45-53.
508. Henry JA, Hoffman JR. Continuing controversy on gut decontamination. *Lancet*. 1998 Aug 8; 352(9126): 420-421.
509. Yeates PJA, Thomas SHL. Effectiveness of delayed activated charcoal administration in simulated paracetamol (acetaminophen) overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jan; 49(1): 11-14.
510. Green R, Grierson R, Sitar DS, Tenenbein M. How long after drug ingestion is active charcoal still effective? *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39(6): 601-605.
511. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R, Multiple Dose Activated Charcoal Complication Study Group. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med*. 2003 Mar; 41(3): 370-377.
512. Heyerdahl F, Bjornas MA, Hoyda KE, Skog K, Opdahl A, Wium C, Ekeberg O, Jacobsen D. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (II): clinical outcome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Jan; 46(1): 42-49.
513. Trujillo MH, Guerrero J, Fragachan C, Fernandez MA. Pharmacologic antidotes in critical care medicine: a practical guide for drug administration. *Crit Care Med*. 1998 Feb; 26(2): 377-391.
514. Nogué S, Munné P, Bertrán A, Millá J. Intoxicación aguda por benzodiazepinas. Indicaciones para el tratamiento con flumazenil. *Emergencias*. 1989 May; 1(6): 47-49.
515. Mathieu-Nolf M, Babé MA, Coquelle-Couplet V, Billaut C, Nisse P, Mathieu D. Flumazenil use in an emergency department: a survey. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39(1): 15-20.
516. Rayón P, Montero D, Santamaría B, Madurga M, De Abajo FJ. Benzodiazepine consumption in Spain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 52(4): 321-323.
517. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44(1): 1-18.
518. Ewy GA. Digoxin: The Art and Science. *Am J Med*. 2015 Dec; 128(12): 1272-1274.
519. López-Gómez D, Valdovinos P, Comin-Colet J, Esteve F, Sabaté X, Esplugas E. Intoxicación grave por digoxina. Utilización exitosa del tratamiento clásico. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Mar; 53(3): 471-472.
520. Chan BS, Isbister GK, O'Leary M, Chiew A, Buckley NA. Efficacy and effectiveness of anti-digoxin antibodies in chronic digoxin poisonings from the DORA study (ATOM-1). *Clin Toxicol (Phila)*. 2016 Jul; 54(6): 488-494.
521. Fernández Rodríguez JF, Burillo Putze G, Rodríguez Gaspar M, Santana Ramos M, Mora Quintero ML, Casañas Cullen JM. Unidad de Observación de Urgencias en la intoxicación aguda grave. *Emergencias*. 1997 Ago; 9(4): 216-221.

522. Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi Country, Romania. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Dec; 30(12): 1896-1903.
523. Miguel-Arias D, Pereiro Gómez C, Bermejo Barrera AM, López de Abajo Rodríguez B, Sobrido Prieto M. Mortalidad por reacción aguda tras consumo de drogas en Galicia: 1997-2011. *Adicciones*. 2016 Mar 2; 28(2): 80-89.
524. Apellániz A, Manzanaro R. Características de la mortalidad por causa tóxica en la Comunidad Autónoma Vasca durante el período 1986-2001. *Rev Esp Salud Pública*. 2005 Sept-Oct; 79(5): 569-579.
525. Hoppe-Roberts JM, Lloyd LM, Chyka PA. Poisoning mortality in the United States: comparison of national mortality statistics and poison control center reports. *Ann Emerg Med*. 2000 May; 35(5): 440-448.
526. Lund C, Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg O, Hovda KE. Outpatient treatment of acute poisonings in Oslo: poisoning pattern, factors associated with hospitalization, and mortality. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012 Jan 4; 20: 1.
527. Lund C, Bjornaas MA, Sandvik L, Ekeberg O, Jacobsen D, Hovda KE. Five-year mortality after acute poisoning treated in ambulances, an emergency outpatient clinic and hospitals in Oslo. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013 Aug 21; 21: 65.
528. Baker SP, Chen LH. Determination of Characteristics of Fatally Injured Drivers. Washington, DC: US Department of Transportation, National Highway Traffic Safety Administration; 2001. Report DOT HS809 380.
529. Phillips DP, Brewer KM. The relationship between serious injury and blood alcohol concentration (BAC) in fatal motor vehicle accidents: BAC = 0.01% is associated with significantly more dangerous accidents than BAC = 0.00%. *Addiction*. 2011 Sep; 106(9): 1614-1622.
530. Akgür SA, Ertas H, Altntoprak AE, Ozkan M, Kitapcoglu G. Prevalence of alcohol in blood samples from traffic accident cases in Turkey. *Am J Forensic Med Pathol*. 2011 Jun; 32(2): 136-139.
531. Brubacher JR, Chan H, Martz W, Schreiber W, Asbridge M, Eppler J, et al. Prevalence of alcohol and drug use in injured British Columbia drivers. *BMJ Open* 2016 Mar 10; 6(3): e009278.
532. Vicente Herrero MT, Ruiz-Flores Bistuer M, Bozzini D, Capdevila García L, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Terradillos García MJ, López González AA. Consumo de alcohol y riesgo de accidentes de tráfico en España. Aspectos preventivos. *Medicina Balear*. 2014; 29(3): 18-24.
533. National Center for Statistics and Analysis. Traffic Safety Facts: Highlights of 2009 Motor Vehicle Crashes, Summary of Statistical Findings. US Department of Transportation, National Highway Traffic Safety Administration; 2010b. Report DOT HS 811 363.
534. Kelley-Baker T, Lacey JH, Voas RB, Romano E, Yao J, Berning A. Drinking and driving in the United States: comparing results from the 2007 and 1996 National Roadside Surveys. *Traffic Inj Prev*. 2013; 14(2): 117-126.
535. Jones AW, Kugelberg FC, Holmgren A, Ahlner J. Five-year update on the occurrence of alcohol and other drugs in blood samples from drivers killed in road-traffic crashes in Sweden. *Forensic Sci Int*. 2009 Apr 15; 186(1-3): 56-62.
536. Gómez-Talegón T, Fierro I, González-Luque JC, Colás M, López-Rivadulla M, Álvarez FJ. Prevalence of psychoactive substances, alcohol, illicit drugs, and medicines, in Spanish drivers: a roadside study. *Forensic Sci. Int*. 2012 Nov 30; 223(1-3): 106-113.

537. Fierro I, González-Luque JC, Seguí-Gómez M, Álvarez FJ. Alcohol and drug use by Spanish drivers: Comparison of two cross-sectional road-side surveys (2008-9/2013). *Int J Drug Policy*. 2015 Aug; 26(8): 794-797.
538. Domingo-Salvany A, Herrero MJ, Fernandez B, Perez J, Del Real P, González-Luque JC, de la Torre R. Prevalence of psychoactive substances, alcohol and illicit drugs, in Spanish drivers: A roadside study in 2015. *Forensic Sci Int*. 2017 Sep; 278: 253–259.
539. Selva Otaolaurruchi J, Cortés Botella MJ, García Salom P, Bosacoma Ros N, García Monsalve A, Lasso de la Vega MC. Etanolemia y etilometría: un punto de discusión. *Farmacia Hosp (Madrid)*. 2001; 25(3): 175-180.
540. Vukovic J, Modun D, Markovic D, Sutlovic D. Comparison of Breath and Blood Alcohol Concentrations in a Controlled Drinking Study. *J Subst Abuse Alcohol* 2015; 3(2): 1029.
541. Jurič A, Fijačko A, Bakulić L, Orešić T, Gmajnički I. Evaluation of breath alcohol analysers by comparison of breath and blood alcohol concentrations. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2018 Mar 1; 69(1): 69-76
542. Toennes SW, Kauert GF, Steinmeyer S, Moeller MR. Driving under the influence of drugs – evaluation of analytical data of drugs in oral fluid, serum and urine, and correlation with impairment symptoms. *Forensic Sci Int*. 2005 Sep 10; 152(2-3):149-55.
543. Bosker WM, Huestis MA. Oral fluid testing for drugs of abuse. *Clin Chem*. 2009 Nov; 55(11): 1910–1931.
544. Lema-Atán JÁ, de Castro A, Lendoiro E, López-Rivadulla M, Cruz A. Toxicological oral fluid results among Spanish drivers testing positive on on-site drug controls from 2013 to 2015. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Feb 1; 195: 106-113.
545. National Center for Statistics and Analysis. Traffic Safety Facts 2006. A Compilation of Motor Vehicle Crash Data from the Fatality Analysis Reporting System and the General Estimates System. US Department of Transportation, 2007. Report DOT HS 810 818.
546. Hilton J. Race and ethnicity: Factors in fatal motor vehicle traffic crashes, 1999–2004. Washington, DC: U.S. Department of Transportation, National Highway Traffic Safety Administration; 2006. Report DOT HS 809 956.
547. Palmentier JFPF, Warren JR, Gorczynski LY. Alcohol and drugs in suspected impaired drivers in Ontario from 2001 to 2005. *J Forensic Leg Med*. 2009 Nov; 16(8): 444–448.
548. Baker SP, Brady JE, Rebok GW, Li G. Alcohol in fatal crashes involving Mexican and Canadian drivers in the USA. *Inj Prev*. 2011 Oct; 17(5): 304-308.
549. Keigan M, Tunbridge RJ. The incidence of alcohol in fatally injured adult pedestrians. Road Safety Division, Department for Transport. TRL Report TRL579. Crowthorne (UK), 2003.
550. Evangelidis I. The role of restraint omission in alcohol-related traffic fatalities. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Nov 1; 180: 423-426.
551. Krüger HP, Vollrath M. The alcohol-related crash rate in Germany: procedure, methods and results. *Accid Anal Prev*. 2004 Jan; 36(1): 125-133.
552. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFTD). Étude 'Stupéfiants et crashes mortels de la circulation routière' (SAM); Éléments de conclusion. Saint-Denis La Plaine Cedex, France, Octobre 2005.
553. Fabbri A, Marchesini G, Morselli-Labate AM, Rossi F, Cicognani A, Dente M, et al. Positive blood alcohol concentration and road accidents. A prospective study in an Italian emergency department. *Emerg Med J*. 2002 May; 19(3): 210–214.
554. Costa N, Silva R, Mendonça MC, Real FC, Vieira DN, Teixeira HM. Prevalence of ethanol and illicit drugs in road traffic accidents in the centre of Portugal: An eighteen-year update. *Forensic Sci Int*. 2012 Mar 10; 216(1-3): 37–43.

555. Houwing S, Legrand SA, Mathijssen R, Hagenzieker M, Verstraete AG, Brookhuis K. Prevalence of psychoactive substances in dutch and belgian traffic. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012 Nov; 73(6): 951-960.
556. Sweedler BM, Biecheler MB, Laurell H, Kroj G, Lerner M, Mathijssen MPM, Mayhew D, Tunbridge RJ. Worldwide trends in alcohol and drug impaired driving. *Traffic Inj Prev*. 2004 Sep; 5(3): 175-184.
557. Bernhoft IM, Hels T, Lyckegaard A, Houwing S, Verstraete AG. Prevalence and Risk of Injury in Europe by Driving with Alcohol, Illicit Drugs and Medicines. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*. 2012; 48: 2907-2916.
558. Elvik R, Vaa T. *The Handbook of Road Safety Measures*. 1st Edition. Oxford, UK: Elsevier Science Ltd, June 2004.
559. Blais É, Bellavance F, Marcil A, Carnis L. Effects of introducing an administrative .05% blood alcohol concentration limit on law enforcement patterns and alcohol-related collisions in Canada. *Accid Anal Prev*. 2015 Sep; 82: 101–111.
560. Nistal-Nuño B. Impact of a New Law to Reduce the Legal Blood Alcohol Concentration Limit– A Poisson Regression Analysis and Descriptive Approach. *J Res Health Sci*. 2017 Mar 31; 17(1): e00374.

ANEXOS

Oviedo, 03 de Diciembre de 2018

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 262/18, titulado: "ESTUDIO DE LAS INTOXICACIONES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ASTURIAS". Investigadora principal, Dra. Ana Fernández Ibañez. Bioquímica Clínica.HUCA

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Se acepta la Exención del Consentimiento Informado.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Asensio
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



Epidemiología de las intoxicaciones agudas por sustancias de abuso en Urgencias. Estudio descriptivo en el área IV de Asturias

Epidemiology of acute poisoning by substances of abuse in the Emergency Department. Descriptive study in District IV of Asturias

ANA FERNÁNDEZ-IBÁÑEZ*, RODRIGO UGALDE-HERRÁ**, JOSÉ ÁNGEL RODRIGUEZ-GETINO*, JUAN BAUTISTA GARCIA-CASAS*, JORGE CIPRIANO DIAZ-SUAREZ*

* Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, España

** Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias) España

Resumen

La incidencia de las intoxicaciones agudas ha aumentado en los últimos años, y actualmente constituye aproximadamente el 2% de las atenciones sanitarias llevadas a cabo por los Servicios de Urgencias.

El objetivo de este estudio es describir la frecuencia y características de las intoxicaciones atendidas en el Hospital Universitario Central de Asturias durante el año 2015 desde la perspectiva bioquímica-analítica, epidemiológica y médico-legal. Se realizó un estudio retrospectivo y un análisis descriptivo de las variables clínicas y sociodemográficas incluidas en el protocolo de intoxicación aguda a nivel nacional. Este hospital atendió 2478 casos de intoxicaciones agudas representando el 2,3% de las urgencias atendidas y que corresponde a una incidencia de 764 casos/100000 habitantes/año con un rango de edad de menores de 1 año a mayores de 80 años. La edad media de los pacientes atendidos fue de 43,6 ($DE = 16,6$) años. El 59,4% de los pacientes eran varones con una edad media de 44 ($DE = 16,8$) años, las mujeres representaban el 43,1% y su edad media era de 42,8 ($DE = 16,5$) años. El 47,2% de estas intoxicaciones ocurren durante el fin de semana y el 37,4% se dan entre junio y septiembre. La intencionalidad más frecuente es la intoxicación aguda voluntaria correspondiente al 83,2% de los casos. Cabe destacar que el 16,8% de los casos están referenciados en su historia clínica como intentos de suicidio. Los tóxicos más empleados son el etanol y las benzodiazepinas. Estas intoxicaciones son resueltas en el Servicio de Urgencias sin requerir ingreso hospitalario y poseen una tasa de mortalidad muy baja.

Palabras clave: intoxicación aguda, epidemiología, toxicología, intento suicidio, intoxicación medicamentosa, intoxicación alcohólica, intoxicación por drogas abuso.

Abstract

The incidence of acute poisonings has increased in recent years and constitutes approximately 2% of the services provided by the Emergency Department currently.

The objective of this study is to describe the frequency and characteristics of the intoxications treated at the Central University Hospital of Asturias during 2015 from biochemical-analytical, epidemiological and medical-legal perspectives. We conducted a retrospective study and a descriptive analysis of the clinical and sociodemographic variables included in the acute intoxication (AI) protocol at the national level. This hospital treated 2,478 cases of acute poisoning, representing 2.3% of the emergencies treated and corresponding to an incidence of 764 cases/100,000 inhabitants/year with an age ranging from under 1 year to over 80 years. The average age of the patients was 43.6 ($SD = 16.6$) years. Of these patients, 59.4% were males with an average age of 44 ($SD = 16.8$) years, and women represented 43.1% with an average age of 42.8 ($SD = 16.5$) years. These intoxications have a frequency of 47.2% during the weekend, while 37.4% occur between June and September. Acute voluntary intoxication is the most frequent intentionality, corresponding to 83.2% of the cases. We must point out that the medical records register 16.8% of the cases as suicide attempts. Ethanol and benzodiazepines are the most commonly-used toxics. These intoxications are treated in the Emergency Department without requiring hospitalization and have a very low mortality rate.

Keywords: acute intoxication, epidemiology, toxicology, suicide attempt, alcohol intoxication, drug overdose.

Recibido: Septiembre 2018; Aceptado: Junio 2019.

Enviar correspondencia a:

Ana Fernández Ibáñez. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Av. Julián Clavería, s/n 33006 Oviedo, Asturias.
E-mail: anafi16@hotmail.com

Introducción

Las intoxicaciones son tan antiguas como el ser humano, han estado presentes desde el inicio en la vida cotidiana de las personas condicionando sus hábitos de vida, su trabajo, sus momentos de ocio y diversión. Actualmente, la adquisición de estas nuevas sustancias tóxicas suele estar directamente relacionada con un mayor acceso a bienes de consumo (da Silva Moreira et al., 2010). La tecnología también favorece a la aparición de sustancias sintéticas ilegales cada vez más puras y nocivas que permiten crear y fomentar consumos patológicos a la sociedad. En los últimas décadas se ha demostrado un aumento en el número de intoxicaciones agudas (IA) en España constituyendo un problema de salud potencialmente grave (de Miguel-Bouzas et al., 2012).

Estas intoxicaciones agudas no sólo tienen implicación médica en su asistencia sanitaria, sino una serie de problemas económicos, socioculturales, demográficos, psicológicos y legales haciendo cada vez es más difícil su resolución, conllevando un problema social con repercusiones a gran escala (Caballero y Dorado, 1980; de la Fuente et al., 2006).

En un estudio sobre intoxicaciones agudas es importante conocer cuáles son los tóxicos implicados junto con su clínica característica y los antídotos o tratamientos específicos para cada una de ellas. (Caballero, Dorado y Alonso, 1981). Con estas premisas, se pueden llevar a cabo programas de prevención y formación de profesionales, así como dotar de soportes diagnósticos y terapéuticos a los servicios asistenciales hospitalarios y de Atención Primaria para la correcta realización de sus funciones asistenciales (Pastó Cardona, Martorell Puigserver, Mercadal Orfila, Machí Ribes y Jódar Massanès, 2007).

Como se ha indicado, las intoxicaciones agudas por sí mismas constituyen un fenómeno social en toda su extensión ya que de las conductas de los consumidores de sustancias tóxicas se derivan diversos problemas a la población general, por lo tanto se deben realizar estudios para conocer su epidemiología (Caballero, Gutiérrez y Dorado, 1987).

Los estudios epidemiológicos sobre intoxicaciones agudas publicados en los años 80 y 90 en todo el mundo, presentaban grandes diferencias en cuanto al diseño y a la metodología empleada, por lo tanto, la comparación de los resultados obtenidos y el análisis evolutivo era prácticamente imposible de establecer (Camí, Frati y Martín, 1980; Duce Tello et al., 1998).

En las últimas décadas, esta tendencia ha cambiado, se han realizado estudios multicéntricos, entre los que destacan dos estudios SEMESTOX e HISPATOX, realizados a nivel nacional entre 2003 y 2008 donde colaboraron los Servicios de Urgencias hospitalarias de diferentes Comunidades Autónomas y permiten tener una visión epidemioló-

gica global de esta patología en todo el territorio nacional (Burillo-Putze et al., 2003; Burillo Putze et al., 2008).

Además de las características e incidencia de las intoxicaciones agudas, también interesa conocer su evolución en el tiempo, por lo que en determinadas áreas sanitarias se realizan estudios de series temporales de vigilancia epidemiológica en intoxicación aguda (VEIA) que se actualizan periódicamente manteniendo su validez (Caballero Vallés et al., 2008; Dorado et al., 1992; Dorado, Martín, Sabugal y Caballero, 1996).

La mayoría de los trabajos revisados son de los Servicios de Urgencias Hospitalarios, ya que actualmente es donde se realiza la atención sanitaria inicial y fundamentalmente de estos pacientes aunque cabe destacar que los primeros estudios sobre intoxicaciones agudas dentro del ámbito hospitalario se realizaron en los Servicios de Cuidados Intensivos para poner de manifiesto las medidas de tratamiento realizadas (Amigo-Tadín, Nogué-Xarau y Miró-Andreu, 2010; Duce Tello et al., 1998; Henderson, Wright y Pond, 1993; Medina, Fuentes, Suárez, Arranz y Ochoa, 2008).

Centrándose en el entorno más cercano, el Principado de Asturias, se han publicado algunos artículos aislados (Barraca de Ramos et al., 1991; González-Fernández y Alonso-Fernández, 2009; Rodríguez Getino e Hinojal Fonseca, 1994) que ayudaron a conocer la tendencia en esta comunidad en materia de intoxicaciones hace unos años, por lo que se quiere estudiar y comparar en la medida de lo posible, los resultados actuales.

Es útil explicar que en las intoxicaciones agudas, suele existir una relación casi siempre lineal entre la exposición a una sustancia, los valores analíticos detectados en las muestras biológicas y la aparición de síntomas y signos de enfermedad (Borrell, et al., 2001; Carpintero Escudero et al., 2000).

El objetivo de este estudio es conocer la frecuencia de las intoxicaciones agudas atendidas en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel español para determinar las características analíticas, socioepidemiológicas, así como, las repercusiones médico-legales.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo, retrospectivo llevado a cabo en el Área del Laboratorio de Medicina del Hospital Universitario Central de Asturias, hospital de tercer nivel y referencia en la Comunidad Autónoma, que tiene 1.039 camas y da cobertura al Área Sanitaria IV con 324.218 habitantes.

Los datos del estudio proceden de una revisión de los resultados analíticos realizados desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2015 en el Laboratorio de Medicina mediante el sistema informático del laboratorio (GestLab), para identificar a los pacientes cuyos valores analíticos de

etanol o drogas de abuso superaban el límite de referencia por una intoxicación aguda. Este diagnóstico comprende la exposición al tóxico, junto con una clínica compatible en el sujeto y/o confirmación analítica mediante el estudio toxicológico (cuantificación de etanol en sangre y/o la detección de drogas en orina). Las analíticas son solicitadas por los profesionales del Servicio de Urgencias que bajo su criterio médico consideran necesarias estas pruebas complementarias.

Los límites de referencia son establecidos específicamente para cada sustancia concreta. La determinación de etanol se realiza mediante la técnica enzimática automatizada y es un resultado cuantitativo por lo que se considera IA a partir de 10 mg/dL aunque los primeros síntomas clínicos se visualizan con 40-50 mg/dL. Las drogas de abuso son sustancias que se analizan de manera cualitativa, es decir, sólo existe el resultado dicotómico de positivo o negativo mediante el método inmunocromatográfico de flujo lateral. Un resultado positivo indica que se ha superado el "cut-off" específico de la sustancia, es decir, que la concentración de la droga está por encima de ese valor (**Tabla 1**).

Tabla 1. Valores del cut-off de las drogas de abuso detectadas en el screening.

Sustancia de abuso	Valores cut-off
Anfetamina (AMP)	1000 ng/mL
Metanfetamina (MET)	1000 ng/mL
Barbitúricos (BAR)	300 ng/mL
Metadona (MTD)	300 ng/mL
Cocaína (COC)	300 ng/mL
Éxtasis (MDMA)	500 ng/mL
Antidepresivos tricíclicos (TAC)	1000 ng/mL
Benzodiazepinas (BZO)	300 ng/mL
Cannabis (THC)	50 ng/mL
Opiáceos (MOP)	300 ng/mL

**"Cut-off" es el valor de concentración de la droga por encima de la cual el resultado es positivo y es posible detectarlo en orina con el método analítico correspondiente, en este caso es mediante inmunocromatografía de flujo lateral.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes seleccionados de manera individualizada y se cumplimentó una ficha anonimizando el registro de cada uno con un número clave "ad hoc" (que no tenía relación ni con su número de historia clínica ni con la identidad del sujeto) que recogía las variables motivo de estudio según características personales e intencionalidad de los pacientes, la temporalidad de las mismas, el tóxico utilizado, las medidas terapéuticas empleadas y las repercusiones médico-legales de los resultados obtenidos. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Principado de Astu-

rias y el investigador respetó todas las normas de confidencialidad requeridas. La revisión fue realizada por la misma persona.

Las IA en Urgencias se clasificaron en dos grupos diferentes en función de su intencionalidad recogida en la historia clínica del paciente: IA voluntarias, en las que el sujeto realiza un consumo voluntario de alcohol o drogas buscando sus efectos psicoactivos y los intentos de suicidio, donde el consumo del tóxico se realiza con intención suicida.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v21. Se ha realizado una descripción de las variables estudiadas utilizando los estadísticos correspondientes en función del tipo de variable. Se empleó la media y la desviación estándar en el caso de variables cuantitativas y la proporción sobre el total en el caso de las categóricas.

Resultados

Se consideró criterio de caso, las muestras analíticas cuyo resultado fue superior al límite de referencia establecido. Se atendieron 4.586 casos de IA a lo largo del año, de los cuales 2.478 fueron atendidas en el Servicio de Urgencias representando el 2,3% de todas las urgencias atendidas en el hospital durante el año 2015. Los 2.108 casos restantes, corresponden a IA atendidas y analizadas de manera rutinaria en otros servicios intra y extrahospitalarios. De estos 2.478 casos atendidos en Urgencias, el 5,3% (n = 131) corresponden a pacientes que requirieron asistencia en dos o más ocasiones durante el mismo periodo. La incidencia de las intoxicaciones atendidas en el Servicio de Urgencias en relación a la población total del área IV es de 764 casos/100.000 habitantes/año con un rango de edad comprendido entre menos de 1 año y más de 80 años. La edad media de los pacientes atendidos fue de 43,6 (DE = 16,6) años. El 59,4% de los pacientes eran varones (n = 1.411) con una edad media en este caso de 44 (DE = 16,8) años, las mujeres (n = 1.067) representaban el 43,1% y su edad media era de 42,8 (DE = 16,5) años. (**Figura 1**).

En relación a los diversos grupos de edad se puede observar que las edades comprendidas entre 41- 60 años representan el 43,2% (n = 1.070) de los atendidos en Urgencias. El rango de edad más frecuente en mujeres es entre 31-50 años donde se localiza el 47,4% (n = 506), en cambio los hombres lo presentan entre 41- 60 años (42,3%; n = 597) manteniendo la misma proporción que el total de IA atendidas en Urgencias.

Las intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias tienen una frecuencia del 47,2% (n = 1.170) durante el fin de semana, período comprendido de viernes a domingo. Un 37,4% (n = 929) ocurre en verano (junio-septiembre). (**Figuras 2A y 2B**).

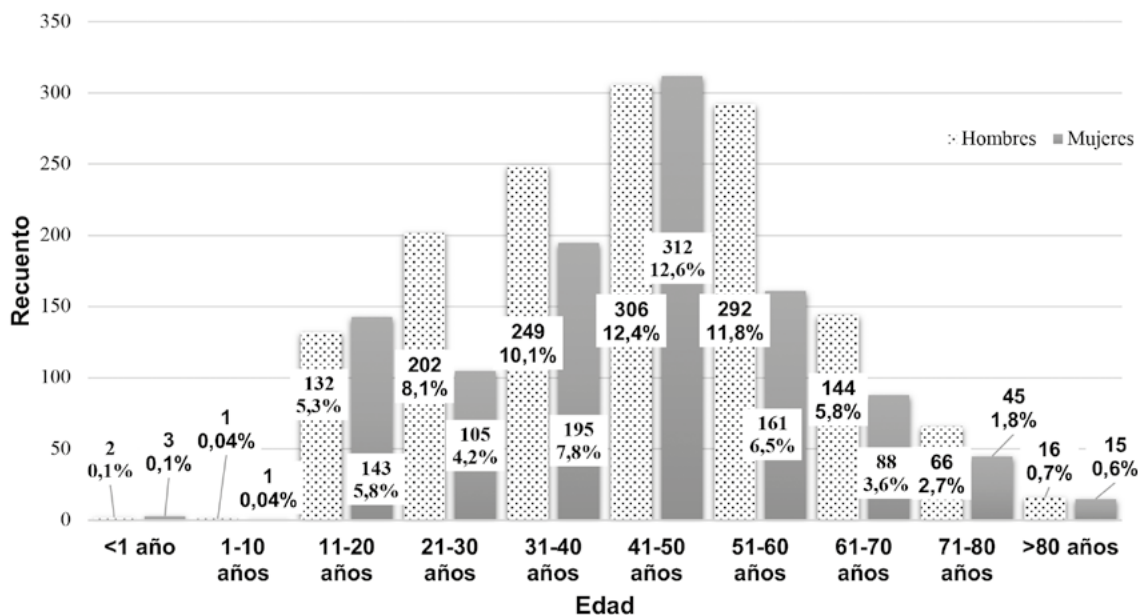
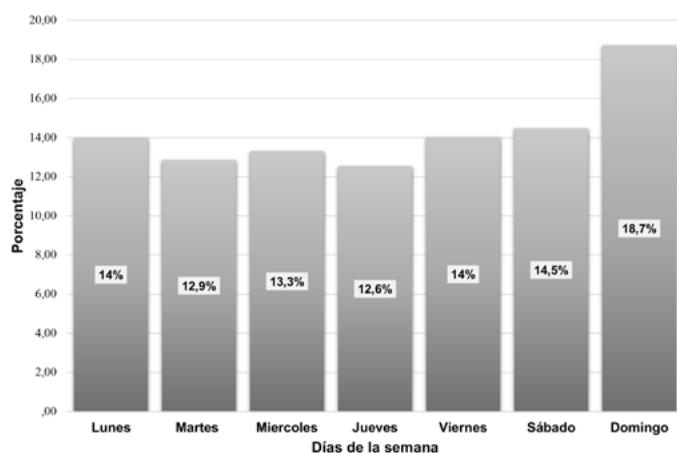
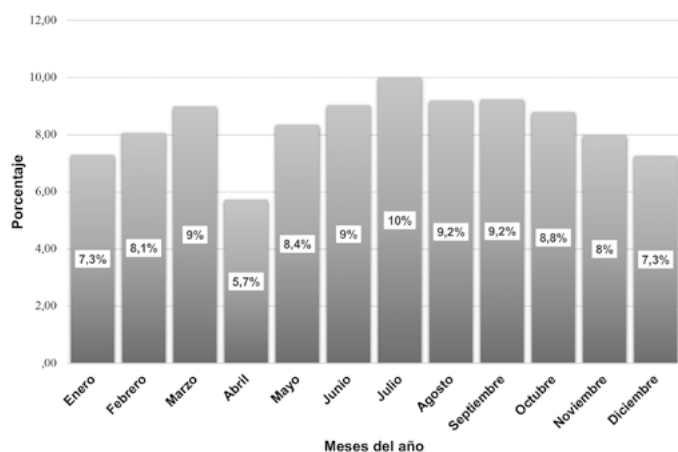


Figura 1. Distribución de las IA por edad y sexo.



Figuras 2A y 2B. Distribución de las IA según la fecha de admisión en Urgencias.

La intencionalidad más frecuente por parte del sujeto con respecto a las sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias ($n = 2.478$) es la IA voluntaria ($n = 2.061$) correspondiente al 83,2% de los casos. Cabe destacar la presencia de 16,8% ($n = 417$) referenciados como intentos de suicidio mediante la IA con fármacos, fundamentalmente benzodiazepinas u otros medios, como ahorcamiento o heridas incisivas con armas blancas.

En el 52,8% ($n = 1.309$) del total de casos atendidos en Urgencias existían antecedentes personales de patología psiquiátrica (establecidos según la clasificación DSM-V del año 2013, abarcando todos los comportamientos y signos clínicos visibles). Los predominantes fueron: trastornos adictivos y de consumo de sustancias ($n = 297$; 22,7%), trastornos de ansiedad ($n = 228$; 17,4%) y trastornos depresivos ($n = 213$; 16,2%).

Según los resultados analíticos toxicológicos positivos practicados a los pacientes con sospecha de IA atendidos en Urgencias se pueden diferenciar tres grupos. Un 34,6% ($n = 856$) corresponde a etanol en sangre, un 52,4% ($n = 1.298$) tenían screening cualitativo de drogas de abuso en orina y a un 13% ($n = 324$) presentaban IA por etanol y drogas de abuso en orina.

Al analizarse conjuntamente el primer y tercer grupo ($n = 1.180$), el rango más frecuente de los valores cuantitativos de etanol es mayor de 100 mg/dL ($n = 910$) que corresponde a los pacientes que presentan signos y síntomas de depresión del sistema nervioso central. Se debe destacar que en las combinaciones de fármacos o drogas con etanol, el valor que se toma como referencia es la concentración de etanol, dándose por supuesto que el screening es positivo.

Es reseñable que el 33,7% (n = 836) del total de pacientes intoxicados atendidos en Urgencias presentaban valores positivos en el screening cualitativo de benzodiazepinas en orina.

Si se analizan los tóxicos implicados en las IA según su intencionalidad, se observan que el 53,5% (n = 223) de los pacientes que acuden por intentos de suicidio (n = 417) presentan IA con benzodiazepinas, en cambio, el 39,6% (n = 816) de las intoxicaciones voluntarias (n = 2.061) el tóxico detectado es el etanol. (Tabla 2).

Las manifestaciones clínicas concomitantes reflejadas en la historia clínica de los intoxicados atendidos en Urgencias eran en el 34,3% (n = 208) manifestaciones tipo traumatológicas (heridas, fracturas, traumatismos craneoencefálicos, contusiones), que si bien no son consecuencia directa de las intoxicaciones, si que aparecen unidas a éstas por los accidentes y caídas que con frecuencia sufren estos pacientes. El 27,4% (n = 166) de los casos presentaban clínica de tipo neurológico (mareos, inestabilidad en la marcha, disminución del nivel de conciencia). Con menor frecuencia, aparecen las manifestaciones tipo cardiológicas (palpitaciones, síncope) o las manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos).

El 38% de las intoxicaciones agudas (n = 942) fueron resueltas en el Servicio de Urgencias, bien recibiendo el

alta a las pocas horas de su llegada o bien permaneciendo en boxes de observación. Un 19,7% de los pacientes (n = 489) precisó ingreso hospitalario y un 16,1% (n = 399) de los casos necesitaron seguimiento por parte de su Centro de Salud Mental por este episodio agudo no por sus comorbilidades psiquiátricas ni trastornos adictivos. En nuestro estudio hubo un fallecimiento, implica una tasa de mortalidad del 0,1%. Se trató de una poliintoxicación por drogas de abuso con intención suicida llevada a cabo por un varón politoxicómano (consumidor de varias clases de estupefacientes, sustancias o drogas) y con antecedentes de patología psiquiátrica, que fue traído desde Centro Penitenciario por la UVI móvil con bajo nivel de conciencia y shock séptico de etiología desconocida por lo que fue ingresado en UCI, donde falleció.

En un 4,8% de las intoxicaciones atendidas en Urgencias (n = 120) se emplearon medidas terapéuticas, requiriendo tratamiento farmacológico el 68,3% de los pacientes (n = 82). Se utilizó flumazenilo en 41 casos de intoxicaciones agudas causadas por benzodiazepinas, naloxona en 8 intoxicaciones por opioides, combinación de flumazenilo y naloxona en 19 pacientes politoxicómanos y tiamina (vitamina B1) con piridoxina (vitamina B6) en 14 intoxicaciones étlicas. En el 31,7% de los casos (n = 38)

Tabla 2. Tóxicos individualizados y combinados detectados en los distintos tipos de IA atendidas en Urgencias.

Sustancia de abuso	Intento de suicidio	Intoxicación voluntaria	Total
Etanol	40 (9,6%)	816 (39,6%)	856 (34,5%)
Anfetaminas (screening)	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,1%)
Antidepresivos tricíclicos (screening)	3 (0,7%)	10 (0,5%)	13 (0,5%)
Barbitúricos (screening)	0 (0%)	3 (0,2%)	3 (0,1%)
Benzodiazepinas (screening)	223 (53,4%)	613 (29,7%)	836 (33,7%)
Cannabis (screening)	7 (1,7%)	89 (4,3%)	96 (3,8%)
Cocaína (screening)	4 (1%)	12 (0,6%)	16 (0,6%)
Metadona (screening)	0 (0%)	5 (0,2%)	5 (0,2%)
Opiáceos (screening)	1 (0,2%)	9 (0,4%)	10 (0,4%)
Metanfetaminas (screening)	0 (0%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Fármaco + droga ilegal	35 (8,4%)	132 (6,4%)	167 (6,7%)
Fármaco + multidroga	10 (2,4%)	51 (2,5%)	61 (2,5%)
Multifármacos	15 (3,6%)	41 (2%)	56 (2,3%)
Multifármacos + droga ilegal	1 (0,2%)	10 (0,5%)	11 (0,4%)
Multifármacos + multidrogas	2 (0,5%)	2 (0,1%)	4 (0,2%)
Multidrogas	1 (0,2%)	17 (0,8%)	18 (0,7%)
Alcohol + fármaco	57 (13,7%)	116 (5,6%)	173 (7%)
Alcohol + multifármacos	2 (0,5%)	1 (1%)	3 (0,1%)
Alcohol + droga ilegal	5 (1,2%)	64 (3,1%)	69 (2,8%)
Alcohol + multidrogas	0 (0%)	15 (0,7%)	15 (0,6%)
Alcohol + fármaco + droga ilegal	8 (1,9%)	39 (1,9%)	47 (1,9%)
Alcohol + fármaco + multidrogas	2 (0,5%)	15 (0,7%)	17 (0,7%)
Total	417	2061	2478

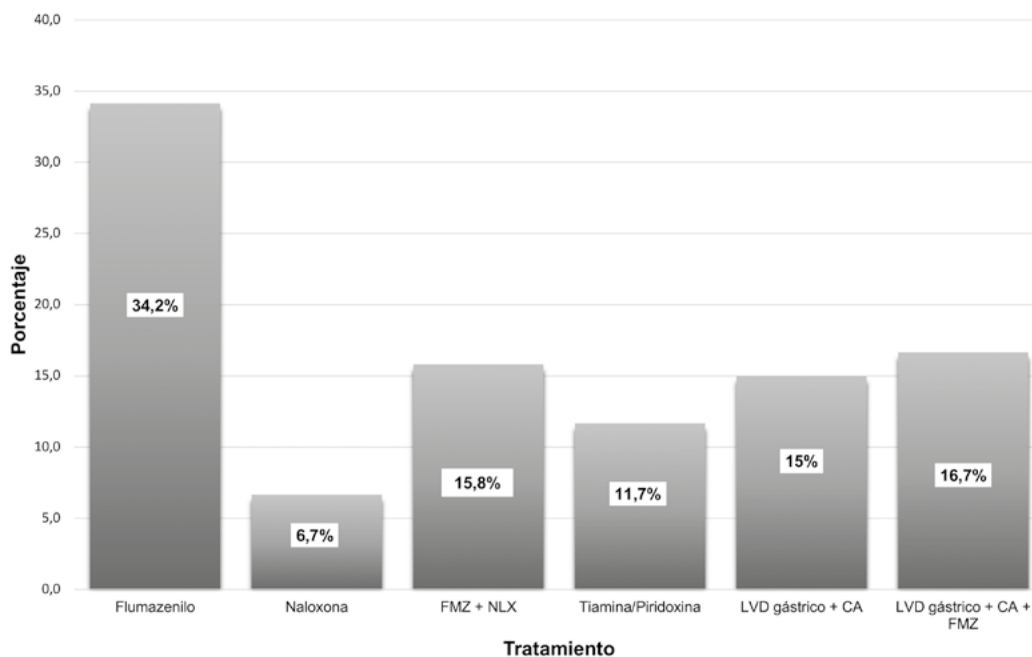


Figura 3. Tratamiento empleado en Urgencias para la resolución de las IA.

fue preciso realizar de manera conjunta un lavado gástrico con administración de carbón activado con/sin perfusión de flumazenilo (**Figura 3**).

Cabe destacar que sólo un 0,8% ($n = 19$) de estos resultados analíticos positivos para las diferentes intoxicaciones por abuso de sustancias pasan a ser muestras requeridas judicialmente y por tanto con implicaciones médico-legales.

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio muestran 2.478 intoxicaciones por sustancias de abuso atendidas en el Servicio de Urgencias que desde el punto de vista analítico presentan un predominio por etanol y benzodicepinas. A nivel sociodemográfico las primeras corresponden con varones de edades comprendidas entre los 41-60 años y las segundas con mujeres en la tercera o cuarta década de la vida. Dentro de las repercusiones médico-legales de estas IA cabe destacar que sólo un 0,8% de los resultados analíticos positivos fueron requeridos judicialmente al estar implicados en diversos procedimientos.

Es preciso mencionar que el Hospital Universitario Central de Asturias, es el referente a nivel de la Comunidad Autónoma y da asistencia sanitaria a una población de 324.218 habitantes, distribuidos en 20 concejos incluyendo Oviedo a lo largo del área IV. Estos valores suelen aumentar porque, a él acuden pacientes de las diversas áreas sanitarias en un número aproximado de 3.000 personas por lo que alguna de las intoxicaciones que no requieran atención sanitaria urgente hospitalaria pueden ser atendidas en los Puntos de Atención Continuada.

La incidencia de intoxicaciones agudas que se presenta en el estudio, 764 casos/100.000 habitantes/año, es muy superior a la publicada previamente en estudios de similares características desarrollados en nuestro país. Este resultado parece estar en consonancia con lo que se observa de incremento de las IA a lo largo de las últimas décadas (Caballero, Dorado, Brusint, Jerez y Medina, 1999; Caballero Vallés et al., 2004; Dorado et al., 1992 y Dorado et al., 1996).

La edad media de los pacientes intoxicados, 44 años, es muy superior a la obtenida por otros autores (Fernández-Egido, García-Herrero, Romero-García y Marquina-Santos, 2008; García-Baró et al., 2005), lo que podría apuntar a que sujetos cada vez más mayores recurren al consumo de tóxicos de manera habitual.

Cabe destacar que el 2,9% de las IA por etanol ocurren en sujetos adolescentes (14-15 años), valor muy inferior al 8,2% correspondiente a la tasa de consumo de alcohol en el nuestro medio en sujetos con las mismas edades (Bousoño et al., 2019) lo que apuntaría a lo que dicen algunos autores de que el consumo habitual de sustancias tóxicas está relacionado directamente con una mayor disponibilidad económica por parte del sujeto (Díaz Geada, Busto Miramontes y Caamaño Isorna, 2018).

La distribución de las IA en función del sexo confirmaría el predominio del sexo masculino en el total de intoxicaciones donde corresponde en nuestro estudio al 59,4%, al igual que ocurre en la mayoría de los trabajos publicados tanto en España como en el extranjero (Clemente Rodríguez et al., 2010; da Silva Moreira et al., 2010; Fernández et al., 2003; Ferrer et al., 2005).

Las IA voluntarias sufren un incremento muy importante durante el fin de semana (viernes, sábado y domingo) al corresponder con un 47,2% y un 37,4% en los meses de vacaciones fundamentalmente entre junio y septiembre por ser las épocas festivas, y posiblemente por aumentar las actividades lúdico-recreativas, tal y como apuntan muchos autores de que el consumo de las sustancias de abuso se asocia a momentos de ocio (Burillo-Putze et al., 2003; Echarte et al., 2005).

El porcentaje de intentos de suicidio (16,8%) es similar al de otros estudios publicados y corresponde fundamentalmente a IA medicamentosas donde están presentes las benzodiacepinas (Lambert, Manel, Bellou, y el Kouch, 1997; Riquelme Rodríguez, Burillo-Putze, Jiménez Sosa y Hardisson De La Torre, 2001). Esta Comunidad Autónoma tiene una tasa de suicidio elevada con respecto al resto del país (Instituto Nacional de Estadística, 2016), pero los métodos empleados son ahorcamiento o precipitación (Iglesias García y Álvarez Riesgo, 1999). Los intentos de suicidio (n = 417) son más frecuentes en mujeres (n = 252; 60%) y edades comprendidas entre 41-50 años (n = 135; 32,2%), tal y como se observa en estudios médicos publicados (Borrell et al., 2001; Fernández González, Sáiz Martínez, González G-Portilla, González Seijo y Bobes García, 2000; Jimenez-Trevino et al., 2012). Como medida preventiva a este fenómeno, en el Principado de Asturias se ha desarrollado el protocolo de detección y manejo de caso en personas con riesgo de suicidio. (Consejería de Sanidad y Servicio de Salud del Principado de Asturias, 2018).

En nuestro estudio, el tóxico implicado en el 47,6% de los casos corresponde al etanol, ya sea analizado de manera aislada o en combinación con otros fármacos, en los últimos 20 años siempre se ha considerado el tóxico implicado en la mayoría de las IA (de las Cuevas, Sanz, de la Fuente, Cabrera y Mateos, 1999; García del Pozo et al., 2004). La segunda sustancia son las benzodiacepinas, fármacos que necesitan receta médica pero que son muy accesibles a la población y están presentes de forma aislada en el 33,7% de las IA (Bugarin, Galego, Gude, García y Galban, 2000; Carpintero Escudero et al., 2000; Fernández, Sertral, Bermejo y Tabernero, 2005).

Algunos de estos pacientes (n = 606) al acudir al Servicio de Urgencias presentan una lesión concomitante, muchas veces han ocurrido de manera fortuita y otras son intencionadas, destacan el TCE con/sin heridas y cefalea postraumáticas (n = 208; 34,3%) y patología neurológica (n = 166; 27,4%) que no difieren de las encontradas en estudios similares otras poblaciones españolas (Medina et al., 2008; Pascual Catalán, Fuentes Solsona, Castellano Arroyo, Ferrer Dufol y López Lancis, 1992; Pinillos, Grijalba y Alfaro, 2003).

La mejora en las técnicas de determinación analítica ha permitido que aumente el número de exámenes complementarios realizados a estos pacientes y se obtengan resultados con mayor fiabilidad que en épocas pasadas. Al

34,6% de los casos se determinó el nivel de etanol en sangre, al 52,4% se le realizó el screening cualitativo de drogas en orina y al 13% de los pacientes fueron sometidos a ambas determinaciones. Con estos datos, cabe destacar que el rango de resultados cuantitativos analizados por el método enzimático automatizado, más frecuentemente detectados en pacientes con IA por etanol es mayor de 100mg/dL (36,7%) cuyos signos y síntomas clínicos corresponden con depresión del sistema nervioso central manifestándose como letargia o disminución reflejos (Aragón, Miquel, Correa y Sanchis-Segura, 2002; Bajo Bajo et al., 1999).

En un 4,8% de las intoxicaciones atendidas (n = 120) se emplearon medidas terapéuticas. El 68,3% de los pacientes (n = 82) requirió tratamiento farmacológico. Se utilizó flumazenilo en 41 casos de intoxicaciones agudas causadas por benzodiacepinas, naloxona en ocho intoxicaciones por opioides, combinación de flumazenilo y naloxona en 19 pacientes politoxicómanos y tiamina (vitamina B1) con piridoxina (vitamina B6) en 14 intoxicaciones etílicas. El 31,7% de los casos (n = 38) fue preciso realizar de manera conjunta un lavado gástrico con administración de carbón activado con/sin perfusión de flumazenilo siguiendo las recomendaciones actuales (Benson et al., 2013; Burillo-Putze et al., 2003; Chyka et al., 2005).

Las acciones finales llevadas a cabo por parte del Servicio de Urgencias (n = 2.478) más frecuentes son observación domiciliaria/alta (n = 942; 38%), ingreso (n = 489; 19,7%) ya sea en planta o en la UCI dependiendo de la etiología de la IA y por último, seguimiento por parte de su Centro de Salud Mental (n = 399; 16,1%) porque el 52,8% de los pacientes atendidos (n = 1309) tienen antecedentes de patología psiquiátrica previa. Únicamente hubo un caso de éxitus debido a poliintoxicación por drogas de abuso. El porcentaje de ingresos hospitalarios es menor que el observado en otros estudios (Hermida, Fernández, Ferrer, Bermejo y Tabernero, 2003).

Con respecto a la problemática jurídico-legal aplicable en estos casos de IA, hay que reseñar que 19 casos están implicados en delitos contra la Seguridad Vial tipificados en la Ley 6/2014 de 7 de abril, de los cuales el 84,2% (n = 16) tenía la tasa de alcoholemia en sangre por encima de 0,5g/L, lo que conllevará a multas de 500 euros y retirada de 4 puntos del carnet de conducir.

Conclusiones

La incidencia hallada en nuestro estudio es superior a la publicada previamente en concordancia con la tendencia de los últimos 20 años. El porcentaje de varones intoxicados que acuden al Servicio de Urgencias es aproximadamente del 60% similar a lo detectado en estudios anteriores.

La tendencia de estas intoxicaciones agudas ocurre durante los fines de semana y en los meses de periodo vaca-

cional (junio-septiembre) ocurriendo lo mismo en nuestro caso. El número de intentos de suicidio que corresponden a un 16,8% de los pacientes que acuden para recibir atención hospitalaria urgente es similar a lo recogido anteriormente. El tóxico más utilizado ha sido el etanol siguiendo la tendencia de las últimas décadas, seguido de las benzodiazepinas a pesar de ser necesaria receta médica. Los resultados toxicológicos cuantitativos llevados a cabo como pruebas complementarias reflejaron que el 36,7% de las intoxicaciones por etanol poseían unos valores en sangre superiores a 100 mg/dL y que implican síntomas de depresión sistema nervioso central.

Los pacientes presentaban mayoritariamente manifestaciones traumatológicas a nivel de cabeza y cuello como traumatismos craneoencefálicos ocurridos de manera fortuita, seguidos de las neurológicas. El 54,1% de los casos fueron solucionados en el área de Urgencias bien con observación/alta domiciliaria o seguimiento en el CSM sin precisar ingreso hospitalario. La mortalidad obtenida fue del 0,1% muy inferior a lo publicado últimamente.

Organismos colaboradores

El Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Central de Asturias.

Aspectos éticos

Para la realización de todo el estudio, se tuvo presente, en todo momento, la legislación vigente en materia de investigación clínica establecida en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre los derechos humanos. Cumpliéndose, de igual modo, con los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación médica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, con la Ley 14/2007, de julio de Investigación Biomédica y los demás requisitos establecidos por la legislación española al respecto. El estudio ha sido sometido para su aprobación al Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Bibliografía

Amigo-Tadín, M., Nogué-Xarau, S. y Miró-Andreu, O. (2010). Presentación clínica, actitud terapéutica y evolución de las intoxicaciones agudas tratadas con carbón activado: ¿existen diferencias entre hombres

y mujeres? *Enfermería Clínica*, 20, 273. doi:10.1016/j.enfcli.2010.06.003.

Aragón, C., Miquel, M., Correa, M. y Sanchis-Segura, C. (2002). Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*, 14 (Supl. 1), 23-42. doi:10.20882/adicciones.541.

Bajo Bajo, A., Santos Pérez, M. E., Sanz Ortega, F., Zapico Álvarez, N., Okatsu, K. T., García Pérez, A. y Borrás Beato, R. (1999). Estudio epidemiológico sobre intoxicaciones agudas y dotación de botiquines de antidotos. *Anales de Medicina Interna*, 16, 285-289.

Barraca de Ramos, R., Alonso Calo, L., Del Busto Prado, F., Ibarra Peláez, A., Menéndez Fernández, J. y Álvarez García, A. J. (1991). Aproximación epidemiológica a las intoxicaciones agudas en Asturias. *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, 65, 53-60.

Benson, B. E., Hoppu, K., Troutman, W. G., Bedry, R., Erdman, A., Höjer, J.,... European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. (2013). Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clinical Toxicology*, 51, 140-146. doi:10.3109/15563650.2013.770154.

Borrell, C., Pasarin, M. I., Cirera, E., Klutke, P., Pipitone, E. y Plasència, A. (2001). Trends in young adult mortality in three European cities: Barcelona, Bologna and Munich, 1986-1995. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55, 577-582. doi:10.1136/jech.55.8.577.

Bousoño, M., Al-Halabí, S., Burón, P., Garrido, M., Díaz-Mesa, E. M., Galván, G.,... Bobes, J. (2019). Predictive factors of alcohol consumption in adolescents: data from 1-year follow-up prospective study. *Adicciones*, 31, 52-63. doi:10.20882/adicciones.998.

Bugarin, R., Galego, P., Gude, F., García, A. y Galban, C. (2000). Estudio de intoxicaciones etílicas agudas en un servicio de urgencias. *Anales de Medicina Interna*, 17, 588-591.

Burillo-Putze, G., Munne, P., Dueñas, A., Pinillos, M. A., Naveiro, J. M., Cobo, J.,... the Clinical Toxicology Working Group, Spanish Society of Emergency Medicine (SEMESTOX). (2003). National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *European Journal of Emergency Medicine*, 10, 101-104. doi: 10.1097/00063110-200306000-00006.

Burillo-Putze, G., Munné Mas, P., Dueñas Laita, A., Trujillo Martín, M. M., Jiménez Sosa, A., Adrián Martín, M. J.,... Investigadores del Estudio HISPATOX. (2008). Intoxicaciones agudas: perfil epidemiológico y clínico, y análisis de las técnicas de descontaminación digestiva utilizadas en los servicios de urgencias españoles en el año 2006 -Estudio HISPATOX-. *Emergencias*, 20, 15-26.

Caballero, P. J. y Dorado, M. S. (1980). Factores epidemiológicos de la intoxicación. *Medicine*, 59, 3691-3699.

Caballero, P. J., Dorado, M. S. y Alonso, F. (1981). Intoxicación aguda: Estudio de 673 casos. *Medicina Clínica*, 77, 139-145.

- Caballero, P. J., Dorado, M. S., Brusint, B., Jerez, B. y Medina, M. (1999). Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda 1997 (Estudio de 1.140 casos del área sur de la Comunidad de Madrid). *Revista Clínica Española*, 199, 424-430.
- Caballero, P. J., Gutiérrez, F. y Dorado, M. S. (1987). Epidemiología de la intoxicación aguda: Estudio comparativo 1979-1985 en el área sur de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Revista Clínica Española*, 181, 334-339.
- Caballero Vallés, P. J., Dorado Pombo, S., Díaz Brasero, A., García Gil, M. E., Yubero Salgado, L., Torres Pacho, N.,... Cantero Bengoechea, J. (2008). Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el área sur de la Comunidad de Madrid: estudio VEIA 2004. *Anales de Medicina Interna*, 25, 262-268. doi:10.4321/S0212-71992008000600003.
- Camí, J., Frati, M. y Martín, M. L. (1980). Intoxicación aguda en Barcelona. Epidemiología y consideraciones sobre su terapéutica. *Medicina Clínica*, 75, 287-291.
- Carpintero Escudero, J. M., Ochoa Gómez, F. J., Ruiz Aspiazú, J. I., Bragado Blas, L., Palacios Marín, G., Ramalle-Gómara, E.,... Grupo de Toxicología de SEMES-La Rioja (2000). Prevalencia de las intoxicaciones agudas en Urgencias de La Rioja. *Emergencias*, 12, 92-97.
- Chyka, P. A., Seger, D., Krenzelok, E. P., Vale, J.A., American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. (2005). Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clinical Toxicology*, 43, 61-87.
- Clemente Rodríguez, C., Echarte Pazos, J. L., Aguirre Tejedó, A., Puente Palacios, I., Iglesias Lepine, M.L. y Supervía Caparrós, A. (2010). Diferencias entre hombres y mujeres en las características de las intoxicaciones. *Emergencias*, 22, 435-440.
- Consejería de Sanidad y Servicio de Salud del Principado de Asturias. (2018). *Protocolo de detección y manejo de caso en personas con riesgo de suicidio*. Asturias: Unidad de Coordinación del Programa Marco de Salud Mental - SESPA. Recuperado de <https://www.astursalud.es/documents/31867/225127/PROTOCOLO+SUICIDIO+def.pdf/48775c44-b688-961e-be16-f81511d4eba2>.
- da Silva Moreira, C., Rezende Barbosa, N., Alves Vieira, R. C. P., Carvalho, M. R., Marangon, P. B., Carneiro Santos, P. L. y Teixeira Júnior, M. L. (2010). Análise retrospectiva das intoxicações admitidas no hospital universitario da UFJF no período 2000-2004. *Ciencia & Saúde Coletiva*, 15, 879-888. doi:10.1590/S1413-81232010000300003.
- de la Fuente, L., Brugal, M. T., Domingo-Salvany, A., Bravo, M. J., Neira-León, M. y Barrio, G. (2006). Más de treinta años de drogas ilegales en España: una amarga historia con algunos consejos para el futuro. *Revista Española de Salud Pública*, 80, 505-520.
- de las Cuevas, C., Sanz, E. J., de la Fuente, J., Cabrera, C. y Mateos, A. (1999). Prescribe daily doses and risk factors associated with the use of benzodiazepines in primary care. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 8, 207-216. doi:10.1002/(SICI)1099-1557(199905/06)8:3<207::AID-PDS421>3.0.CO;2-1.
- de Miguel-Bouzas, J. C., Castro-Tubío, E., Bermejo-Barreira, A. M., Fernández-Gómez, P., Estévez-Núñez, J. C. y Tabernero-Duque, M. J. (2012). Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en un hospital gallego entre 2005 y 2008. *Adicciones*, 24, 239-246. doi:10.20882/adicciones.95.
- Díaz Geadá, A., Busto Miramontes, A. y Caamaño Isorna, F. (2018). Consumo de alcohol, tabaco y cannabis en adolescentes de una población multicultural (Burela, Lugo). *Adicciones*, 30, 264-270. doi:10.20882/adicciones.915.
- Dorado, M. S., Álvarez, R., Caballero, P. J., Medina, J., Casanova, C. y Granado, J. A. (1992). Epidemiología de la intoxicación aguda: Estudio de 815 casos habidos en 1990 en el área sur de la Comunidad de Madrid. *Revista Clínica Española*, 191, 131-136.
- Dorado, M. S., Martín, J., Sabugal, G. y Caballero, P. J. (1996). Epidemiología de la intoxicación aguda: estudio de 613 casos habidos en 1994 en el área sur de la Comunidad de Madrid. *Revista Clínica Española*, 196, 150-156.
- Duce Tello, S., López Martínez, E., Navas Serrano, V., Piqueras Villaidea, M., Jara Peñacoba, M., Servián Carroquino, R.,... Abril García, A. (1998). Intoxicaciones medicamentosas voluntarias atendidas en un Servicio de Urgencias. *Emergencias*, 10, 225-233.
- Echarte, J. L., Iglesias, M. L., Hernández, E., García, L., Orriols, M., Villar, J.,... Skaf, E. (2005). Registro de las intoxicaciones agudas en un Servicio de Urgencias hospitalario. *Revista de Toxicología*, 22, 116.
- Fernández, P., Ortega, M., Bermejo, A. M., Tabernero, M. J., López-Rivadulla, M. y Concheiro, M. E. (2003). Intoxicaciones agudas en Santiago de Compostela en un período de cuatro años. *Revista de Toxicología*, 20, 216-220.
- Fernández, P., Sertral, R., Bermejo, A. M. y Tabernero, M. J. (2005). Intoxicaciones agudas por psicofármacos y drogas de abuso en Pontevedra durante el año 2001. *Revista de Toxicología*, 22, 37-40.
- Fernández-Egido, C., García-Herrero, G., Romero-García, R. y Marquina-Santos, A. J. (2008). Intoxicaciones agudas en las urgencias extrahospitalarias. *Emergencias*, 20, 328-331.
- Fernández González, C., Sáiz Martínez, P. A., González G-Portilla, M. P., González Seijo, J. C. y Bobes García, J. (2000). Tentativa suicida versus intención suicida: un estudio de las características diferenciales. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 28, 224-230.
- Ferrer, A., Royo, R., Rivas, M., Menao, S., Moreno, M. y Civeira, E. (2005). Perfil de las intoxicaciones agudas en el

- Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Zaragoza. *Toxicología*, 22, 121.
- García-Baró, M., Lasarte-Turumbay, L., Prieto-Ferrer, M., Montiel, J. A., Lloret, J. y Marruecos, L. (2005). Intoxicaciones agudas del adulto. Epidemiología en un Servicio de Urgencias. *Toxicología*, 22, 119-120.
- García del Pozo, J., de Abajo Iglesias, F. J., Carvajal García-Pando, A., Montero Corominas, D., Madurga Sanz, M. y García del Pozo, V. (2004). Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Revista Española de Salud Pública*, 78, 379-387.
- González-Fernández, D. y Alonso-Fernández, M. (2009). Intoxicaciones agudas en un Servicio de Urgencias. Estudio descriptivo en el Área Sanitaria III de Asturias. *Revista de Toxicología*, 26, 122-127.
- Henderson, A., Wright, M. y Pond, S. M. (1993). Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. *Medical Journal of Australia*, 158, 28-30.
- Hermida, I., Fernández, P., Ferrer, A., Bermejo, A. M. y Taberero, M. J. (2003). Perfil psicosocial de pacientes ingresados por intoxicación aguda voluntaria. *Revista de Toxicología*, 20, 33-37.
- Iglesias García, C. y Álvarez Riesgo, J. A. (1999). Un estudio del suicidio en Asturias: incremento de la frecuencia en las dos últimas décadas. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27, 217-222.
- Instituto Nacional de Estadística. (2016). Estadística del suicidio en España 2015. Recuperado de <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2014/10/&file=06004.px>.
- Jimenez-Trevino, L., Saiz, P. A., Corcoran, P., Garcia-Portilla, M. P., Buron, P., Garrido, M.,... Bobes, J. (2012). The incidence of hospital-treated attempted suicide in Oviedo, Spain. *Crisis*, 33, 46-53. doi:10.1027/0227-5910/a000094.
- Lambert, H., Manel, J., Bellou, A. y el Kouch, S. (1997). Morbidity and mortality from acute drug poisoning in France. *La Revue du Practicien*, 47, 716-720.
- Ley 6/2014, de 7 de abril, por la que se modifica el texto articulado de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial, aprobado por el Real Decreto Legislativo 339/1990, de 2 de marzo. *Boletín Oficial del Estado (BOE)*, 85, de 8 de abril de 2014, 29508-29528.
- Medina, L., Fuentes, M. E., Suárez, J. P., Arranz, M. I. y Ochoa, E. (2008). Epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas durante un año en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Revista Clínica Española*, 208, 432-436. doi:10.1157/13127603.
- Pascual Catalán, A., Fuentes Solsona, F., Castellano Arroyo, M., Ferrer Dufol, A. y López Lancis, A. (1992). Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en la población de Zaragoza. *Anales de Medicina Interna*, 9, 381-385.
- Pastó Cardona, L., Martorell Puigserver, C., Mercadal Orfila, G., Machí Ribes, J. J. y Jódar Massanès, R. (2007). Intoxicaciones agudas en el servicio de urgencias de un hospital universitario de nivel III: cambios producidos en los últimos 10 años. *Revista de Toxicología*, 24, 36-41.
- Pinillos, M. A., Grijalba, A. y Alfaro, J. (2003). Situación de las intoxicaciones en Navarra. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26 (Supl. 1), 7-19.
- Riquelme Rodríguez, A., Burillo-Putze, G., Jiménez Sosa, A. y Hardisson De La Torre, A. (2001). Epidemiología global de la intoxicación aguda en un área de salud. *Atención Primaria*, 28, 506-509.
- Rodríguez Getino, J. A. e Hinojal Fonseca, R. (1994). Intoxicaciones agudas: estudio epidemiológico retrospectivo en un Área Asturiana (1985-1989). *Revista de Toxicología*, 11, 99-104.

How is the Toxicity of Heavy Metals Detected in the Problems of Metal-Metal Hip Arthroplasties?



Fernandez-Ibanez A^{*1}, Ugalde-Herra R², Rodriguez-Getino JA¹, Garcia-Casas JB¹, Diaz-Suarez JC²

¹Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), Spain

Received: June 13, 2018; Published: June 21, 2018

*Corresponding author: Fernandez-Ibanez A, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain, Tel: 985103577; Email: anafi16@hotmail.com

Abstract

Introduction: Total hip arthroplasties are the most frequent interventions in elderly patients. In some cases, the presence of metal residues in routine analytical serum may be an indicator of the onset of prosthetic wear, although this presence does not mean that it needs urgent replacement.

Objective: To detect the patients with joint inflammatory symptoms in their serum have ranges of toxicity in heavy metals.

Method: Review of the clinical history of patients who meet the characteristics of joint inflammation and determination of heavy metals. Collection of blood samples for processing by mass spectrometry with induced coupling plasma, which is the reference method.

Results: Differentiation in 3 groups of patients according to the trace element analyzed and its own toxicological reference limit.

Conclusion: The concentrations of heavy metals cannot be analyzed in isolation, they will be interpreted in the overall clinical-pathological context of the patient under study.

Keywords: Heavy Metals; Hip Arthroplasties; Toxicity

Introduction

Patients subjected to total metal-metal hip arthroplasties, in some cases, present different intraoperative complications such as fractures, peripheral nerve injury, vascular damage or hypotension and other long-term complications after surgery, such as thromboembolic disease, infection, dislocations, osteolysis and wear of the components, aseptic mobility, periprosthetic fractures, dismetrias or definitive failure by mobilization of the prosthetic components [1-4]. The appearance of heavy metals in serum can be an indicator of the beginning of the wear of a prosthesis, although not always the appearance of an elevation of prosthetic metals in serum means that the implant does not work correctly. The presence of metal debris can be due to several factors, since in the total hip arthroplasties the existence of several components involves friction surfaces that generate metallic, ceramic or polyethylene wastes; Most waste comes from the friction surface.

They are also generated at the interface of the femoral stem with bone or with cement, particularly when the prosthesis is loosened, and the metals may come from the acetabular metal component and its fixing surface with screws, cerclage wires,

plates and screws or dental implants or heart valves. Metals can be produced by delamination of the metal surface and it cannot be forgotten that when the patient's renal function is altered the elimination by metals of urine decreases [5-8]. Some prosthetic revision surgeries have seen deposits of metallic particles, near the prosthesis or in distant tissues, which imply an electrochemical interaction with the surrounding tissue fluids and, although they have decreased in recent years, metallic corrosions can be found. in the replaced components, as well as degradation products that stimulate osteolysis by the activation of macrophages and the acceleration of polyethylene wear. To find solutions to this problem, especially in young patients, in recent years new polyethylenes have been introduced in the designs and the metal-metal friction pair has resurfaced [9-15].

It is known that some models of these arthroplasties can produce clinical alterations derived from the presence of heavy metals in the organism (blood and urine) although currently there are no known carcinogenic or fetal complications, if local alterations can occur in the form of cysts or pseudocysts called ALVAL (aseptic lymphocyte-dominant vasculitis-associated lesion) and systemic

as hepatic or renal alterations. In this study, the concentrations of heavy metals (chromium, cobalt and titanium) in serum of patients subjected to total metal-metal hip arthroplasty with inflammatory symptoms or clinical signs susceptible to problems at the joint level were measured to determine the concentrations of the products released in these processes. Different follow-up protocols have been published with guidelines on the normal figures of ions in blood and urine, on the maximum admissible levels and on the convenience of a necessary monitoring [16-18]. These analytical determinations require special care in the collection and transfer of samples and are not routinely performed in the laboratories of general hospitals. They can also be altered occasionally by the intake of food products, by the contribution of medications or environmental situations.

Patients and Methodology

The criteria for the inclusion of patients were of age undergoing primary total hip arthroplasty, with etiology of coxarthrosis, who did not have a contralateral prosthesis or dental implants and who presented inflammatory signs or symptoms compatible with prosthetic problems during follow-up. In the selected period for the development of work (2015), 19 postoperative follow-ups were performed. Samples were collected from 6 women and 13 men, aged between 36 and 78 years. The venous blood samples were obtained in vacuum tubes free of trace elements and without anticoagulants. They were centrifuged at 10,000 rpm, for 10 minutes, separated and frozen at -80°C until processing.

The trace elements were all analyzed according to the reference method that is mass spectrometry with induced coupling plasma (7700 series ICP-MS Agilent Technologies®) that consists in generating a plasma (gas strongly ionized, electrically neutral but current conductor) by subjecting a flow of argon gas to the action of an oscillating magnetic field induced by a high frequency current. In the interior of the plasma temperatures of $6000-10000^{\circ}\text{C}$ can be reached; Under these conditions, the atoms present in the sample are ionized. The sample in liquid form is transported by means of a peristaltic pump to the nebulizer system, where it is transformed into an aerosol thanks to the action of argon gas. This aerosol is transported to the plasma where it is vaporized, atomized and excited / ionized.

The ions generated in the plasma pass through a quadrupole filter, which separates the ions generated in the plasma according to their mass/charge ratio (m/z). Each of the separated masses reaches the detector where the sample element is quantified. Extra precautions should be taken in the extraction to avoid the presence of contamination in the place of collection of the sample and of the specimens themselves. The use of procedures or devices that are not free of trace elements will cause falsely increased results since titanium and cobalt are very common metals in the environment. In the case of chromium, anticoagulants should be avoided in the extraction tubes because they have traces of this metal.

Results

For the determination of these trace elements it is necessary to avoid the consumption of mineral supplements in the 5 days prior

to taking the sample and not quantify them if radiological contrasts of gadolinium, iodine or barium are administered until 4 days have elapsed from said administration. The interpretation of the results depends on the element analyzed and its reference limit indicating toxicity, for which the patients have been divided into 3 groups:

First group

Titanium ($n=6$). An increase in the serum concentration of the metal above $10\mu\text{g/L}$ is indicative of deterioration of the prosthesis. It must be taken into account, in the absence of clinical information to corroborate the finding, a high serum concentration of titanium is not an independent predictor variable of failure or deterioration of the prosthesis. Only one of the patients resulted in $18\mu\text{g/L}$ and had markers of inflammation and acute infection, which confirmed the clinical suspicion of prosthetic deterioration. The rest of the patients had levels between $1.70\mu\text{g/L}$ and $4.9\mu\text{g/L}$.

Second Group

Cobalt ($n=5$). In patients with total hip prosthesis with a metal-metal friction torque that have levels higher than $10\mu\text{g/L}$, they are indicative of wear of the prosthesis. The quantification of cobalt should not be used to evaluate the activity of vitamin B12. Patients with concentrations of $14.3\mu\text{g/L}$ and $16\mu\text{g/L}$ showed signs of infection in their analytes due to high acute phase reactant markers, so antibiotics and follow-up were scheduled in 2-3 months. The patient with concentrations of $27\mu\text{g/L}$ was operated on urgently for a prosthetic replacement and followed later with routine analytical controls to observe its correct evolution. The remaining patients had analytical values between $5.8\mu\text{g/L}$ and $9\mu\text{g/L}$.

Third Group

Chrome ($n=15$). In patients with total hip prosthesis with a metal-metal friction torque that have levels above the reference limit of $1\mu\text{g/L}$, they are indicative of prosthetic wear. In the latter case, there are several patients ($n=8$) with inflammatory processes and prostheses in poor condition that need replacement since the chromium concentrations are between $1.2\mu\text{g/L}$ and $4.4\mu\text{g/L}$ and there are clinical-analytical evidences that support this assumption.

Discussion and Conclusions

It should be considered that Cr and Co are essential elements for human life and are present in healthy people, being able to consider the 95th percentile of the distribution ($0.3\mu\text{g/L}$ for chromium and $1\mu\text{g/L}$ for cobalt) as a possible reference value in healthy people. In several of the patients analyzed, clinical suspicion of poor evolution or wear of the prosthesis that required urgent replacement was described. Cobalt is a cofactor of vitamin B12 and chromium is an essential cofactor in the interaction between insulin and its receptor, but both are toxic at sufficiently high concentrations in the body. Hexavalent chromium is a possible product of degradation of the implant; in 1990 it was classified as a class I carcinogen for humans by the American Agency for Research on Cancer. Titanium and cobalt have shown carcinogenic activity in animals, but they have not been investigated in humans. High concentrations of cobalt can induce polycythemia, testicular toxicity and interfere

with DNA repair mechanisms, but no causal relationship has been definitively established in people with total hip replacement.

The most used prostheses have been those of titanium and some clinical presentations compatible with metallic toxicity have been observed. Although in Spain there are studies of the metallic composition of the periprosthetic interface, there are few data published in our country on the expected serum concentrations in blood of patients undergoing total hip arthroplasty. In particular, there is little data on titanium, a very refractory element, and its determination in the clinical environment is usually not available. The description of the values can be very useful for the definition of epidemiological databases, to continue developing the proposed line of research and to give a quick response to problems such as defective prostheses placed lately. The quantification of these elements is difficult because the reference method is not always available for detection in the clinical environment, both because of its high cost and because of the need for qualified personnel, which sometimes implies a delay in the diagnosis of the patient. Most studies agree that heavy metal concentrations should not be used in isolation to assess the patient if they are not interpreted in the appropriate clinical context.

References

1. Thien TM, Karrholm J (2010) Design-related risk factors for revision of primary cemented stems. *Acta Orthop* 81(4): 407-412.
2. Rasquinha V, Chitranjan R, Weiskopf J, Rodríguez J, Skipor A, et al. (2006) Serum metal levels and bearing surfaces in total hip arthroplasty. *Arthroplasty* 2(6): 47-52.
3. Wayne, Pennsylvania NCCLS (1997) Control of Preanalytical Variation in Trace Element Determinations Approved Guideline. NCCLS document C38-A (ISBN 1-56238-332-9). NCCLS, 940, Suite 1400,19087, West Valley Road, Pakistan.
4. Wagner P, Olsson H, Ranstam J, Robertsson O, Hao Zheng M, et al. (2012) Metal-on-metal joint bearings and hematopoietic malignancy. *Acta Orthopaedica* 83(6): 553-538.
5. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, et al (2005) Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. clinical and histomorphological study 87(1): 28-36.
6. Kwon YM, Ostlere SJ, McLardy Smith P, Athanasou N, Gill HS, et al. (2011) Asymptomatic pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: Prevalence and metal ion study. 26(4): 511-518.
7. Kwon YM, Lombardi AV, Jacobs JJ, Fehring TK, Lewis CG, Cabanela ME (2014) Risk stratification algorithm for management of patients with metal-on-metal hip arthroplasty. Consensus statement of the American Association of Hip and Knee Surgeons, the American Academy of Orthopaedic Surgeons, and The Hip Society 96(1): e4 (1-6).
8. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, Hallab NJ, Paprosky P (1998) Metal release in patients who have a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. *J Bone Joint Surg (Am)* 80(10): 1447-1458.
9. Dorr LD, Bloebaum R, Emanuel J, Meldrum R (1990) Histological biochemical and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 261: 82-95.
10. Jacobs J, Skipor A, Black J (1991) Metal release and excretion in patients with titanium-base alloy total hip replacement components. *J Bone Joint Surg (Am)* 73(10): 1475-1479.
11. Leopold S, Berger R, Patterson L, Skipor A, Urban R (2000) Serum titanium level for diagnosis of a failed, metal-backed patellar component. *J Arthroplasty* 15(7): 938-943.
12. Jacobs J, Skipor A, Campbell P, Hallab N, Urban R, et al. (2004) Can metal levels be used to monitor metal-on metal hip arthroplasties. *J Arthroplasty* 19(8): 59-65.
13. Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, et al. (2005) Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int*. 153(1): 39-44.
14. Iyengar V, Woittiez J (1988) Trace elements in human clinical specimens: Evaluation of literature data to identify reference values. *Clin Chem* 34(3): 474-481.
15. Sampson B, Hart A (2012) Clinical usefulness of blood metal measurements to assess the failure of metal-on-metal hip implants. *Ann Clin Biochem* 49(2): 118-131.
16. Jonathon R Campbell, Mathew P Estey (2013) Metal release from hip prostheses: cobalt and chromium toxicity and the role of the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 51(1): 213-220.
17. Smolders JM, Bisseling P, Hol A, Van Der Straeten C, Schreurs BW, et al. (2011) Metal ion interpretation in resurfacing versus conventional hip arthroplasty and in whole blood versus serum. How should we interpret metal ion data? *Hip Int* 21(5): 587-595.
18. Newton AW, Ranganath L, Armstrong C, Peter V, Roberts NB (2012) Differential distribution of cobalt, chromium, and nickel between whole blood, plasma and urine in patients after metal-on-metal (mom) hip arthroplasty. *J Orthop Res* 30(10): 1640-1646.



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Submission Link: <https://biomedres.us/submit-manuscript.php>



Assets of Publishing with us

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

<https://biomedres.us/>

Clinical Manifestations in Intoxications by Tricyclic Antidepressants



A Fernandez-Ibanez*¹, R Ugalde Herra², JA Rodriguez Getino¹, JB Garcia-Casas¹ and JC Diaz Suarez¹

¹Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

Received:  August 23, 2018; Published:  August 29, 2018

*Corresponding author: A Fernandez Ibanez, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain, Tel: 34-985103611; Email: anafi16@hotmail.com

Abstract

Introduction: Tricyclic antidepressants are used in multiple psychiatric disorders such as depressive syndrome or attention deficit hyperactivity disorder. Acute intoxications by this drug if not treated in time, have a high mortality due to the cardiovascular effects that occur in the body.

Objective: Detect acute poisoning by tricyclic antidepressants with the analytical values in serum of patients who have symptoms compatible to establish treatment early.

Method: Review of the clinical history of patients who in the urine drug screening test were positive for tricyclic antidepressants and had a compatible electrocardiogram. Venous blood samples were processed in Cobas 6000 e501 (Roche Diagnostics) by the homogeneous enzyme immunoassay technique.

Results: Differentiation in 3 groups of patients according to the plasma concentration values.

Conclusions: The quantification of the plasma concentration of tricyclic antidepressants offers additional information to confirm the diagnosis but not for the urgent treatment of these intoxicates because the free concentration of the drug is modified with pH or the individual variability.

It must remember that many of these intoxications are associated with benzodiazepine poisoning, so treatment with flumazenil is contraindicated because it can produce convulsions.

Introduction

Tricyclic antidepressants are used in multiple psychiatric Disorders such as depressive syndrome or attention deficit hyperactivity disorder. Since 90's the prescription and poisoning by these drugs has decreased significantly by the introduction of selective serotonin reuptake inhibitors. Intoxication due to this type of substances occurs in school patients below 5 years old, who ingest them accidentally at home or adolescents and adults who take these drugs for their pathology and present high suicidal risk. The pharmacological group of antidepressants constitutes the second most common cause of poisoning, and within this group are the tricyclic antidepressants (TCAs) those with the highest morbidity and mortality because they can produce important cardiovascular and neurological toxicity [1-4]. The effects of TCAs are very varied and can be divided into 3 groups according to the stimulated receptors blocked:

- Neurotransmitter reuptake inhibitors (norepinephrine, serotonin and dopamine).
- Blockade of receptors: adrenergic (alpha 1), dopaminergic, histaminergic and muscarinic.

- Blockade of fast sodium channels and late rectifiers of potassium.

Usually, the peak serum concentration is reached between 2 to 8 hours after the administration of the drug. However, in an overdose, the bioavailability of the TCAs may vary due to the anticholinergic effect of these substances or with the gastric emptying [5-9]. In most cases of TCAs poisoning, the clinical picture appears rapidly, and most deaths occur in the first hours. The TCAs have a high lip solubility, they cross the blood-brain barrier and also, they have a high volume of distribution (10-20 L/kg). In some tissues the concentration of the drug is 10-100 times the blood concentration. These characteristics explain why measures such as forced diuresis or hemodialysis are ineffective for the treatment of this type of intoxication.

Patients and Methodology

The criteria for the inclusion of patients were presented neurological symptoms or cardiovascular signs in the electrocardiogram with the urine drug screening test were positive for tricyclic antidepressants and whose laboratory tests requested the determination of TCAs in serum. In the selected period for the

development of work (2015), 13 acute overdoses was followed up in 29 patients with chronic treatment. Samples were collected from 15 women and 14 men, aged between 22 and 72 years. The venous blood samples were obtained in vacuum tubes with lithium heparin anticoagulant. They were centrifuged at 10,000 rpm, for 5-7 minutes and separated for be processed immediately. The tricyclic antidepressants were analyzed in Cobas 6000 e501 (Roche Diagnostics) by the homogeneous enzyme immunoassay technique. The analysis is since the drug present in the sample and the drug marked with the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) compete for the conjugation sites of the antibodies [10-16].

The activity of the enzyme decreases when conjugated with the antibody so that the concentration of drug in the sample can be measured based on the enzymatic activity. The active enzyme converts oxidized nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD) to NADH, which causes a change in absorbance that can be measured spectrophotometrically. Endogenous serum G6PDH does not interfere because the coenzyme works only with the bacterial enzyme (from *Leuconostor mesenteroides*) used in the analysis. Keep in mind that the analysis detects the presence of a class of tricyclic antidepressants and their metabolites. Any positive result must be confirmed with the reference method. The response to the analysis of an unknown sample containing a tricyclic antidepressant is a cumulative result of the tricyclic antidepressants and their metabolites with similar structures present in the sample [16-22].

Results

For the determination of this drug, fasting is recommended 12 hours prior to taking the sample but if it is an overdose this criterion is eliminated because clinicians need to know the value of tricyclic antidepressants. As the interpretation of the results depends on the value of the drug with its reference limit indicating toxicity (200mg/mL), and visible symptoms, because of that the patients have been divided into 3 groups.

- a) First group (n=5): Patients with mild neurological symptoms who presented disorientation or agitation, hypertension and prolongation of the interval QRS in the electrocardiogram. Plasma concentrations between (200-300mg/mL). The management was monitoring of vital signs and electrocardiographic monitoring continuous due to cardiovascular complications associated and establish the protection of definitive airway if there is marked alteration of consciousness.
- b) Second group (n=4): Plasma concentrations between 300-400ng/mL whose patients presented cardiac signs of moderate intoxication with gasometry values of pH between 6,8 and 7,1 (acidemia) and hypotension. The treatment was based in decontamination measures that consisted in a gastric lavage with activated charcoal in the patients whose overdose was maximum one hour ago.
- c) Third group (n=4): These patients have a very severe clinical presentation with cardiac arrhythmias or conduction

disorders that are the main cause of mortality, due to the plasma concentrations of these drugs > 400ng/mL. The treatment was a combination of pharmacological measures included sodium bicarbonate, hypertonic solution, lidocaine and magnesium sulfate if the patient presented torsade de points in the electrocardiogram.

For the correct interpretation of the results, the high therapeutic concentrations, that is, between 200 and 300 ng/mL and the toxic concentrations of chlorpromazine can give a positive result in the analysis. Therapeutic concentrations of cyclobenzaprine (20 to 34mg/mL) should not give positive results with this test, but higher concentrations of the compound (> 200 ng/mL) can show a positive result with the test. The assay also detects thioridazine at therapeutic concentrations (> 1.5 µg/mL), diphenhydramine at toxic concentrations (> 12 µg/mL), orphenadrine citrate at lethal concentrations (> 6 µg/mL) and cyproheptadine at therapeutic concentrations (> 0.42 µg/mL).

Discussion

Early recognition of tricyclic antidepressants overdose is essential to reduce the morbidity and mortality of these patients; however, this recognition can be difficult because the early findings in this type of intoxication are not specific. Therefore, the first diagnostic tool in the emergency department should be to prepare a good survey, so that the information obtained can be suspected; it is also important to know the patient's history. Symptoms usually start 30 to 40 minutes after intake, but may be later because of the delay in the gastrointestinal emptying secondary to the anticholinergic effect. The initial clinical picture is characterized by alteration of the consciousness, which will vary from agitation and delirium to drowsiness, stupor or coma, initially there may be hypertension, but also normo or hypotension secondary to blockage of alpha 1 adrenergic receptor, a condition that may evolve a refractory shock. A characteristic manifestation is sinus tachycardia stable that can occur in up to 85% of patients, this finding, although very frequent, does not usually require treatment and can last up to 7 days after the poisoning.

It's necessary to be considered differential diagnoses such as intoxications by anticholinergics and antihistamines, poisoning by other medications for psychiatric use (phenothiazines: chlorpromazine, promazine) usually the treatment has the combinations of this drugs with TCAs and poisoning by antiarrhythmics mainly of group I3 because produces tachycardias and hypotension. Usually measuring the concentration of TCAs in blood is difficult, because very low values may be present in very serious patients, this depends on the moment of the taking, the amount ingested of the antidepressant and the application of decontamination measures. Multiple studies conclude that TCAs are not dialysable and in general, extracorporeal treatment is not recommended in an intoxication by tricyclic antidepressants because they are small molecules (between 200 and 400 Da) and therefore can pass through any hemofilter or hemodialyzer, so they can generate "bounce" effects with no clinical benefits in the body.

Conclusion

Tricyclic antidepressants produce an inhibitory effect on fast sodium channels, slowing phase 0 of depolarization of His-bundle, Purkinje and myocardial fibers ventricular, this effect results in a prolongation of the interval QRS on the electrocardiogram; this fact has been proposed as one of the mechanisms by which intoxication by TCAs can produce arrhythmias, because this effect facilitates the development of reentries secondary to an unequal delay in driving. TCAs have a narrow therapeutic margin and have been documented serious complications with relatively low doses. In general, it is considered that doses higher than 5 mg/kg are doses toxic, and doses between 10-20 mg/kg can lead to toxicity serious. Lethal cases with higher doses have been reported of 25 mg/kg.

It's important to determine the levels in blood of ADT, can be useful to confirm the diagnosis in a patient with a compatible clinical picture and not clear etiology. Although it should be considered that the test has false positives when the patient has taken: carbamazepine, diphenhydramine, phenothiazines and phenytoin, which it would limit the interpretation of this test. Other examinations that must be requested depend on the context of the patient, if there is an alteration of consciousness without a clear cause, electrolytes, blood glucose, kidney function, transaminases, thyroid hormones, skull CT and gasometry, in this way the possibility of differential diagnoses. It must remember that many of these intoxications are associated with benzodiazepine poisoning, so treatment with flumazenil is contraindicated because it can produce convulsions.


References

- Mc Kenzie MS, McFarland BH (2007) Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16(5): 513-523.
- Body R, Bartram T, Azam F (2011) Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J* 28(4): 347-368.
- Paksu S, Duran L, Altuntas M (2014) Amitriptyline overdoses in emergency department of university hospital: evaluation of 250 patients. *Hum Exp Toxicol* 33(9): 980-990.
- Bailey B, Buckley NA, Amre DK (2004) A meta-analysis of prognostic indicators to predict seizures, arrhythmias, or death after tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 42(6): 877-888.
- Buckley NA, Chevalier S, Leditschke IA, O'Connell DL, Leitch J, et al. (2003) The limited utility of electrocardiography variables used to predict arrhythmia in psychotropic drug overdose. *Crit Care* 7(5): R101-107.
- Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, Laks MM (1986) Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 57(13): 1154-1159.
- Thanacoody HK, Thomas SH (2005) Tricyclic antidepressant poisoning. *Toxicol Rev* 24(3): 205-214.
- Liebelt EL, Ulrich A, Francis PD (1997) Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Crit Care Med* 25(10): 1721-1726.
- Callahan M (1979) Tricyclic antidepressant overdose. *J Am Coll Emerg Physicians* 8(10): 413-425.
- Kerr GW, Mc Guffie AC, Wilkie S (2001) Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J* 18(4): 236-241.
- Callahan M, Kassel D, Cruz S (1985) Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. *Ann Emerg Med* 14(1): 1-9.
- Blackman K, Brown S, Wilkes G (2001) Plasma alkalinisation for tricyclic antidepressant toxicity: A systematic review. *Emerg Med* 13(2): 204-210.
- Veris van Dieren J, Valk L, van Geijlswijk I, Tjan D, van Zanten A (2007) Coma with ECG abnormalities: consider tricyclic antidepressant intoxication. *Neth J Med* 65(4): 142-146.
- Hoffman JR, Votey SR, Bayer M, Silver L (1993) Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 11(4): 336-341.
- Bosse GM, Barefoot JA, Pfeifer MP, Rodgers GC (1995) Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. *J Emerg Med* 13(2): 203-209.
- Henry JA, Alexander CA, Sener EK (1995) Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 310(6974): 221-224.
- Hollister L (1987) Antidepressants. In: Katzung BG (Eds.). *Basic and clinical pharmacology* (3rd Edn.). Appleton and Lange, Connecticut, US, pp. 327-335.
- Jarvis MR (1991) Clinical pharmacokinetics of tricyclic antidepressant overdose. *Psychopharmacol Bull* 27(4): 541-550.
- Crome P (1986) Poisoning due to tricyclic antidepressant overdose. Clinical presentation and treatment. *Med Toxicol* 1(4): 261-285.
- Spiker D, Biggs J (1976) Tricyclic antidepressants (prolonged plasma levels after overdose). *JAMA* 236: 1711-1712.
- Vieweg WVR, Wood MA (2004) Tricyclic Antidepressants, QT Interval Prolongation, and Torsade de Pointes. *Psychosomatics* 45(5): 371-377.
- Çitak A, Soysal Dd, Üçsel R, Karab cüoglu M, Uzel N (2006) Seizures associated with poisoning in children: tricyclic antidepressant intoxication. *Pediatrics International* 48(6): 582-585.

ISSN: 2574-1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2018.08.001659

A Fernandez Ibanez. Biomed J Sci & Tech Res

 This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Submission Link: <https://biomedres.us/submit-manuscript.php>



Assets of Publishing with us

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

<https://biomedres.us/>

AP265

Digital intoxications attended at a Spanish Third Level Hospital

Ana Fernández-Ibáñez^{1,*}, Rodrigo Ugalde-Herrá², José Ángel Rodríguez-Getino¹, Juan Bautista García-Casas¹, Jorge Cipriano Díaz-Suárez¹

¹ University of Oviedo, Oviedo, Spain

² Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

Introduction: Digoxin is the oldest drug in cardiovascular medicine that is used in current clinical practice. The main indication is the control of heart rate in patients with atrial fibrillation and heart failure.

The electrocardiographic sign of a digitalis toxicity is the curve descent of the ST segment.

Objective: Detect acute poisoning by analytical values in serum of patients who have symptoms compatible with digital poisoning to reverse the effects as soon as possible.

Method: Review of the clinical history of patients whose laboratory tests required the determination of digoxin during 2015. We established as a case, the patients who received digitalis treatment and had a compatible clinical or electrocardiographic sign.

The venous blood samples were obtained in vacuum tubes without anticoagulants to avoid analytical interferences. The samples were processed in Cobas 6000 e501 (Roche Diagnostics) by the electrochemiluminescence immunoassay technique.

Results: From a total of 1113 determinations of digoxin, 170 acute intoxications were identified (72 men and 98 women). It was established as a cut-off point for toxicity 2 ng/mL.

- Group1 ($n = 112$). Patients with mild clinical symptoms that presented gastrointestinal symptoms and plasma concentrations between 2-3 ng/mL.
- Group2 ($n = 36$). Plasma concentrations between 3-4 ng/mL whose patients presented neurological signs of moderate intoxication with some cardiac pathology.
- Group3 ($n = 13$). Patients with clinical and electrocardiographic signs, due to plasma concentrations of these drugs 4-5 ng/mL.
- Group4 ($n = 10$). Plasma concentrations > 5 ng/mL. These patients have a severe clinical situation with cardiac arrhythmias that are the main cause of mortality. 4 patients required defibrillation for the reversion of the ventricular tachyarrhythmia.

Conclusions: Digoxin concentrations should be interpreted in the clinical-pathological context of the patient and the quantification of this drug is performed routinely in most major laboratories because it is a cheap technique that does not require additional procedures to be automated.

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.307>

AP266

The diagnostic value of pre-hospital arterial blood gas

Caroline Bach Bering¹, Yecatarina Zincuk^{2,*}, Stine Thorhauge Zwisler³, Aleksander Zincuk³, Søren Mikkelsen³

¹ Department of Anaesthesiology and Intensive care, Odense University Hospital, Odense, Denmark

² Department of Cardiology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark

³ Department of Anaesthesiology - Intensive Care, Mobile Emergency Care Unit, Odense University Hospital, Odense, Denmark

Introduction: Arterial blood gas analysis (ABG) is an important diagnostic tool in management of critically ill patients within the hospital. It is unknown whether this diagnostic modality can contribute to a more exact diagnosis in a mixed population of critically ill pre-hospital patients. The aim of this study was to establish the diagnostic value of pre-hospital ABG by investigating whether more patients received specific tentative diagnosis (according to the WHO ICD-10) reducing the numbers of observational or symptomatic diagnosis (WHO ICD-10 classification chapters XVIII and XXI, respectively), when ABG was available pre-hospital.

Methods: This single-centre prospective randomised controlled trial was conducted at a pre-hospital service. We compared two groups of adults with acute critical illness and Glasgow Coma Score (GCS) < 13 treated by a prehospital anaesthesiologist (PA). All patients received standard care. In the intervention group, an ABG was obtained and analysed at the emergency site. The primary outcome was the impact of ABG on the pre-hospital tentative diagnosis. Furthermore, the PA subjectively evaluated the usefulness of the ABG in pre-hospital diagnostics immediately after the emergency run.

Results: 310 patients were randomized, 155 in each group. 53 patients were excluded in the ABG group and 35 in the non-ABG group. The main exclusion cause was failed post hoc consent from next-of-kins or family physician.

There were no differences in the percentage of patients given an observational or symptomatic diagnosis pre-hospital among the 2 groups. PAs reported that the ABG generally contributed positively to the treatment at the emergency site ($P < 0.001$) and contributed to a more precise diagnosis ($P = 0.001$).

Conclusion: Although pre-hospital ABG did not affect the percentage of observational and symptomatic diagnoses, the PAs reported that pre-hospital ABG improved the precision of pre-hospital diagnosis and quality of treatment in patients with acute critical illness and GCS < 13

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.308>

AP267

Low cardiac output state in non traumatic cardiac arrest

Alessandro Valentino^{1,*}, Sara De Stefani²

¹ Cervesi Hospital, Cattolica, Italy

² Modena University, Modena, Italy

Recently published data have shown that traumatic cardiac arrest (TCA) has similar outcome than medical cardiac arrest (MCA).

The improve of the outcome seen in the last years is given by a different approach in the treatment of TCA.

INTRODUCTION

Digoxin is the oldest drug in cardiovascular medicine that is used in current clinical practice. The main indication is the control of heart rate in patients with atrial fibrillation and heart failure when symptoms remain despite the use of other drugs. His use has declined since 1990s. While the overall incidence of toxicity per population has also declined, the incidence per treated patient have remained unchanged.

The recommended range for the serum digoxin concentration is 0.5-0.9 ng/mL and typical electrocardiographic sign of a digitalis toxicity is the curve descent of the ST segment. (Image 1).

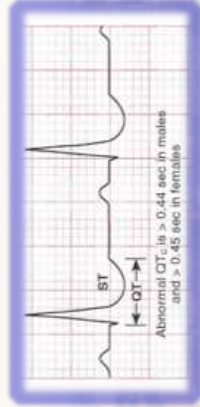


Image 1. ECG features of digoxin toxicity

OBJECTIVE

Detect acute poisoning by analytical values in serum of patients who have symptoms compatible with digital poisoning to reverse the effects of this drug as soon as possible.

METHOD

Review of the clinical history of patients whose laboratory tests required the determination of digoxin during 2015. It was established as a case, the patients who received chronic digitalis treatment and had a compatible clinical or electrocardiographic sign.

RESULTS

From a total of 1113 determinations of digoxin, 170 acute intoxications were identified (72 men and 98 women). It was established as a cut-off point for toxicity 2ng/mL because commonly, symptoms of toxicity in humans only appear with concentrations higher than this and they are classified in 4 groups. (Table 1).

- **Group 1** (n=112). Patients with mild clinical symptoms that presented gastrointestinal symptoms like nausea and plasma concentrations between 2-3ng/mL.
- **Group 2** (n=36). Plasma concentrations between 3-4ng/mL whose patients presented neurological signs of moderate intoxication with some cardiac pathology.
- **Group 3** (n=13). Patients with clinical and electrocardiographic signs, due to plasma concentrations of these drugs 4-5ng/mL
- **Group 4** (n=10). Plasma concentrations > 5ng/mL. These patients have a severe clinical situation with cardiac arrhythmias that are the main cause of mortality, 4 patients required defibrillation for the reversion of the ventricular tachyarrhythmia.

ACUTE TOXICITY	CHRONIC TOXICITY
Digestive: nausea, vomiting, abdominal pain, anorexia, diarrhea	Symptoms tend to be more insidious
-Absence of nausea and vomiting hours after exposure make acute digoxin toxicity unlikely	GI symptoms less pronounced
Neurologic: fatigue, headache, disorientation, lethargy, weakness, confusion	Neuro symptoms more pronounced
Cardiac: arrhythmias	-Delirium, confusión, drowsiness, hallucinations
Hypotension secondary to dysrhythmia	
Paroxysmal atrial tachycardia with AV block, PVCs, regularized atrial fibrillation (regular R-R intervals), bidirectional VT (QRS complexes from 2 different ectopic foci), Bradycardia (due to markedly enhanced vagal effect)	
Visual: Blurred or double vision, greenish-yellow halos around images or lights	Visual changes such as alterations in color perception
	-Scotomas or blindness

Table 1. Symptoms and signs digoxin toxicity

CONCLUSIONS

- Digoxin concentrations should be interpreted in the clinical-pathological context of the patient and the quantification of this drug is performed routinely in most major laboratories because it is a cheap technique that does not require additional procedures to be automated. Together with other clinical data, the control of serum or plasma levels of digoxin provides valuable information to adjust the patient's dose and achieve optimal therapeutic effects.
- Its important to remember about the susceptibility to digitalis toxicity seems to increase with age, lower blood concentration in the presence of hypokalemia, hypercalcemia, hypomagnesemia, hypoxia or chronic heart diseases and with drugs that can cause an increase in the blood concentration of digoxin such as quinidine, verapamil, amiodarone or indomethacin.
- There are no evidence-based guidelines for the management of mild to moderate toxicity so there is a wide variation in treatment but severe toxicity requires hospital admission and consideration of the need for digoxin-specific antibody fragments.

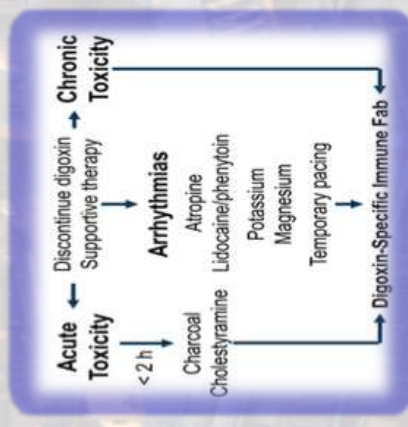


Image 2. Management digoxin toxicity



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

THE 33RD WORLD CONGRESS OF
BIOMEDICAL LABORATORY SCIENCE(IFBLS)

ANA FERNANDEZ-IBANEZ

attended the IFBLS 2018 CONGRESS,
Firenze, Italy on 22 - 26 September 2018

AlbaMarzo

Fernando Capuano



The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)
22-26 September 2018
Florence

CERTIFICATE

Ana Fernandez Ibanez

Has presented the following poster

Intoxications by heavy metals in patients with hip arthroplasties

AUTHORS' DETAILS

- 1 Fernandez-Ibanez Ana (First Author)
Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 2 Ugalde-Herra Rodrigo
Hospital Universitario Central de Asturias / Oviedo (Asturias) - Spain
- 3 Rodriguez-Getino Jose Angel
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 4 Garcia-Casas Juan Bautista
Prevention & Public Health Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 5 Diaz-Suarez Jorge Cipriano
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain

during the **The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)**
22-26 September 2018

Alba Marzo

Fernando Capuano



INTOXICATIONS BY HEAVY METALS IN PATIENTS WITH HIP ARTHROPLASTIES

A. Fernandez-Ibanez¹, R. Ugalde-Herra³, J.A. Rodriguez-Getino², J.B.Garcia-Casas⁴, J.C. Diaz-Suarez²

¹Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

²Forensic & Legal Medicine Section, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo - Spain

⁴Prevention & Public Health, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain



BACKGROUND - AIM:

Total hip arthroplasties are the most frequent surgeries in patients with advanced age. In some cases, present different intraoperative complications such as fractures, peripheral nerve injury, vascular damage or hypotension and other long-term complications after surgery, such as thromboembolic disease, infection, dislocations, osteolysis and wear of the components, aseptic mobility, periprosthetic fractures, dismetrias or definitive failure by mobilization of the prosthetic components

The appearance of metallic debris in routine analytical serum can be an indicator of the beginning of the wear of a prosthesis, although not always this presence means that the implant does not work correctly.

OBJECTIVE:

Detect the patients who have inflammatory joint symptoms if in their serum appear heavy metals in the toxicity range.

METHOD:

The criteria for the inclusion of patients were of age undergoing primary total hip arthroplasty, with etiology of coxarthrosis, who did not have a contralateral prosthesis or dental implants and who presented inflammatory signs or symptoms compatible with prosthetic problems during follow-up.

19 patients (6 women and 13 men), aged between 36-78 years who presented pain or infection in hip prosthesis and were classified according to its composition: cobalt, chromium and titanium. Several trace elements were determined in some patients.

The venous blood samples were obtained in vacuum tubes free of trace elements and without anticoagulants, They were centrifuged at 10,000 rpm for 10 minutes, separated and frozen at -80°C until processed. Trace elements were all analysed with reference method: mass spectrometry with induced coupling plasma (7700 series ICP-MS Agilent Technologies®). (*Image 1*).

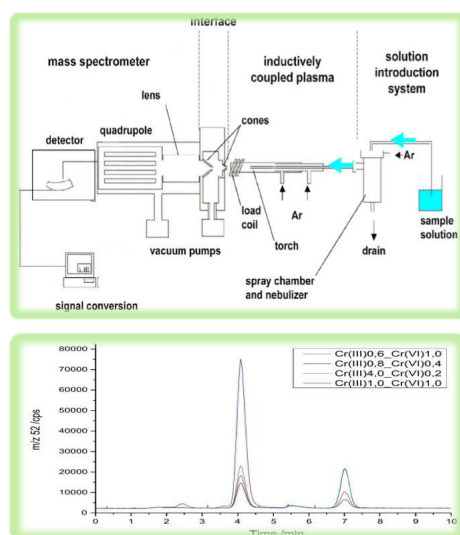


Image 1. Schematic of an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer ICP-MS

RESULTS:

For the determination of these trace elements it is necessary to avoid the consumption of mineral supplements in the 5 days prior to taking the sample.

The interpretation of the results depends on the element analyzed and its own reference limit indicating toxicity, for which the patients have been divided into 3 groups:

-Titanium (n=6). An increase in the serum concentration of the metal above 10µg/L is indicative of deterioration of the prosthesis. Only one of the patients resulted in 18µg/L and had markers of inflammation and acute infection, which confirmed the clinical suspicion of prosthetic deterioration.

-Cobalt (n=5). In patients with total hip prosthesis with a metal-metal friction torque that have levels higher than 10µg/L, they are indicative of wear of the prosthesis. The patient with concentrations of 27µg/L was operated on urgently for a prosthetic replacement and followed later with routine analytical controls to observe its correct evolution.

-Chrome (n=15). In patients with total hip prosthesis with a metal-metal friction torque that have levels above the reference limit of 1µg/L, they are indicative of prosthetic wear. There are several patients (n = 8) with inflammatory processes and prostheses in poor condition that need replacement since the chromium concentrations are between 1.2µg/L and 4.4µg/L and there are clinical-analytical evidences that support this assumption.

CONCLUSIONS

-The appearance of heavy metals in serum can be an indicator of the beginning of the wear of a prosthesis, although not always the appearance of an elevation of prosthetic metals in serum means that the implant does not work correctly.

-The presence of metal debris can be due to several factors, since in the total hip arthroplasties the existence of several components involves friction surfaces that generate metallic, ceramic or polyethylene wastes from the friction surface.

-The heavy metals concentrations should not be used in isolation, they must be interpreted in the context of the complete clinical problem and the determination of these elements is difficult because the detection technique has a high cost and not always available in the clinical environment, which sometimes implies a delay in the diagnosis of the patient.



The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)
22-26 September 2018
Florence

CERTIFICATE

Ana Fernandez Ibanez

Has presented the following poster

Lithium intoxications attended at a Spanish third level hospital

AUTHORS' DETAILS

- 1 Fernandez-Ibanez Ana (First Author)
Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 2 Ugalde-Herra Rodrigo
Hospital Universitario Central de Asturias / Oviedo (Asturias) - Spain
- 3 Rodriguez-Getino Jose Angel
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 4 Garcia-Casas Juan Bautista
Prevention & Public Health Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 5 Diaz-Suarez Jorge Cipriano
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain

during the **The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)**
22-26 September 2018

Alba Marzo

Fernando Capuano

LITHIUM INTOXICATIONS ATTENDED AT A SPANISH THIRD LEVEL HOSPITAL

A. Fernandez-Ibanez¹, R. Ugalde-Herra³, J.A. Rodriguez-Getino², J.B. Garcia-Casas⁴, J.C. Diaz-Suarez²

¹Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

²Forensic & Legal Medicine Section, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo - Spain

⁴Prevention & Public Health, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain



BACKGROUND – AIM:

Although lithium is considered the treatment of choice in bipolar disorder, its prescription has decreased in recent years due largely to the appearance of other mood stabilizers.

It is effective in the acute treatment of depression, especially the depressive component of bipolar disease but it takes 3 to 4 weeks for it to generate an antidepressant effect. Possible side effects include reversible hypothyroidism (33% of patients) and leukocytosis with neutrophilia.

The gastrointestinal symptoms can occur at any time and at any serum concentration although they usually appear at the beginning of therapy and disappear spontaneously or by adjusting the dose.

Acute poisoning from this drug is a potentially serious condition that must be known in order to start treatment as quickly as possible.

OBJECTIVE:

Detect acute poisonings by the analytical values in serum of the patients who have symptoms compatible with lithium poisoning and to classify them according to the degrees proposed by Hansen-Amdisen (1978) indicating the severity of this intoxication. (**Table 1**).

METHOD:

Review of the clinical history of patients whose requested the determination of lithium during the year 2015. It was established as a clinical case, the patients who received lithium salts and had some sign of acute confusional symptoms.

The venous blood samples were obtained in vacuum tubes without anticoagulants. Results can be decreased in pregnancy, hypernatremia, caffeine theophylline, osmotic diuretics and increased in hyponatremia, advanced age, kidney disease, dehydration, diuretics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (eg, Ibuprofen).

They were centrifuged at 10,000 rpm, for 5-7 minutes, separated and processed in Cobas 6000 e501 (Roche Diagnostics®) using the technique of end-point spectrometry with bichromatic Reading that is a colorimetric test, where the lithium present in the sample reacts with a substituted porphyrin compound at an alkaline pH, producing a change in absorbance that is directly proportional to the concentration of lithium, which is measured spectrophotometrically

Organ	Acute Poisoning	Chronic Poisoning
Endocrine	NONE	Hypothyroidism
Gastrointestinal	Nausea, vomiting	Minimal
Cardiovascular	Prolonged QT interval, ST and T wave changes	Myocarditis
Hematology	Leukocytosis	Aplastic anemia
Neurologic	-MILD Fine tremor, lightheadedness, weakness	
	-MODERATE Apathy, drowsiness, hyperreflexia, muscle twitching, slurred speech, tinnitus	
	---SEVERE Choreoathetoid movements, clonus, coma, confusion, muscular irritability, seizures	
Neuromuscular	Myopathy, peripheral neuropathy	
Renal	Urine concentrating defect	Chronic interstitial nephritis, nephrogenic diabetes insipidus, renal failure
Skin	NONE	Dermatitis, localized edema, ulcers

Table 1. Classification scheme for lithium toxicity by Hansen and Amdisen

RESULTS:

The interpretation of the results depends on the value of the drug with its reference limit indicating toxicity and visible symptoms, for which the patients have been divided according the classification scheme for lithium established by Hansen-Amdisen. (**Table 1**).

From a total of 887 lithium determinations corresponding to 795 patients in chronic treatment (155 men and 640 women), 12 acute poisonings by lithium were identified.

-Group 1 (n=7). Li 1.5-2.5mmol/L. Patients with nausea, vomiting or muscle weakness. All these symptoms are compatible with mild intoxication and require a lithium dosage adjustment.

-Group 2 (n=3). Li 2.5-3.5mmol/L. These patients had symptoms of hypotension or stupor. The concentrations indicate moderate intoxication that needs volume expansion and pharmacological monitoring.

-Group 3 (n=2). Li >3.5 mmol/L. Severe poisonings need hemodialysis as treatment when patients have symptoms such as seizures, myoclonus or coma.

CONCLUSIONS

-The determination of this drug is done routinely in most major laboratories because its a cheap technique that doesn't require additional procedures to be automated, but that provides very conclusive data to the clinical doctor for further diagnosis.

-Its clinical utility is basically for monitoring therapy in patients with bipolar disorders, such as recurrent episodes of mania or depression and evaluate toxicity.

-The majority of studies agree that lithium concentrations should be interpreted in the clinical-pathological context of the patient and not in isolation because they can lead to large errors.

-Emergency treatment for lithium overdose is hemodialysis but serum levels are poorly correlated with the degree of toxicity, so they should not be used as the primary determinant in the decision to perform hemodialysis to the patient.



The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)
22-26 September 2018
Florence

CERTIFICATE

Ana Fernandez Ibanez

Has presented the following poster

Intoxications by tricyclic antidepressants and their clinical consequences

AUTHORS' DETAILS

- 1 Fernandez-Ibanez Ana (First Author)
Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 2 Ugalde-Herra Rodrigo
Hospital Universitario Central de Asturias / Oviedo (Asturias) - Spain
- 3 Rodriguez-Getino Jose Angel
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 4 Garcia-Casas Juan Bautista
Prevention & Public Health Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 5 Diaz-Suarez Jorge Cipriano
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain

during the **The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)**
22-26 September 2018

Alba Marzo

Fernando Capuano

INTOXICATIONS BY TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS THEIR CLINICAL CONSEQUENCES

A. Fernandez-Ibanez¹, R. Ugalde-Herra³, J.A. Rodriguez-Getino², J.B.Garcia-Casas⁴, J.C. Diaz-Suarez²

¹Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

²Forensic & Legal Medicine Section, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo - Spain

⁴Prevention & Public Health, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

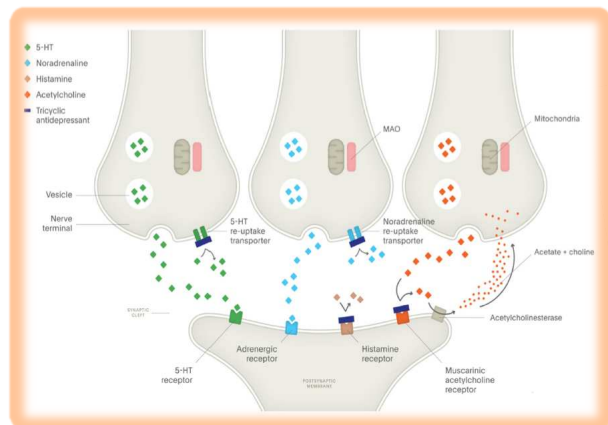


Image 1. The mechanism of action of tricyclic antidepressants (TCAs)

BACKGROUND – AIM:

Tricyclic antidepressants are used in multiple psychiatric disorders such as depressive syndrome or attention deficit hyperactivity disorder.

Since 90's the prescription and poisoning by these drugs has decreased significantly by the introduction of selective serotonin reuptake inhibitors.

Overdose of these substances can lead to neurologic and cardiac complications, including conductive disorders, various arrhythmias and myocardial depression by blocking cardiac sodium and potassium channels. TCA intoxication, as a lifethreatening condition, is associated with high morbidity and mortality, primarily caused by resultant cardiac arrhythmias.

OBJECTIVE:

Detect acute poisoning by tricyclic antidepressants with the analytical values in serum of patients who have symptoms compatible to establish treatment early.

METHOD:

Review of the clinical history of patients whose laboratory tests requested the determination of tricyclic antidepressants during 2015. It was established as a case, the patients who in the urine drug screening test from the Emergency Department were positive for tricyclic antidepressants and had a compatible electrocardiogram with arrhythmias or conductive disorders.

Venous blood samples were obtained in vacuum tubes with lithium heparin anticoagulant. They were centrifuged at 10,000 rpm, for 5-7 minutes, separated and processed in Cobas 6000 e501 (Roche Diagnostics®) by the homogeneous enzyme immunoassay.

The analysis is based on the fact that the drug present in the sample and the drug marked with the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6FDH) compete for the conjugation sites of the antibodies.

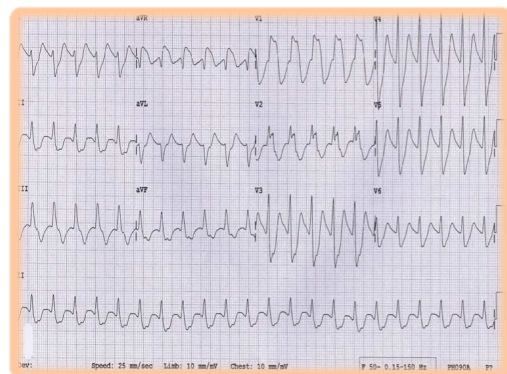


Image 2. ECG features of Tricyclic Antidepressant (TCA) overdose

RESULTS:

From a total of 33 determinations corresponding to 29 patients in chronic treatment (14 men and 15 women). 13 acute poisonings by tricyclic antidepressants were identified. The cut-off point for toxicity was 200ng/mL.

-Group 1 (n=5). Patients with mild clinical symptoms who presented disorientation or agitation and plasma concentrations between 200-300ng/mL.

-Group 2 (n=4). Plasma concentrations between 300-400ng/mL whose patients presented cardiac signs of moderate intoxication.

-Group 3 (n=4). These patients have a very severe clinical presentation with cardiac arrhythmias or conduction disorders that are the main cause of mortality, due to the plasma concentrations of these drugs > 400ng/mL. (Image 2).

Cardiovascular system	Central nervous system	Anticholinergic effects
Sinus tachycardia	Drowsiness	Dry mouth
Prolonged PR/RS/QT	Coma	Blurred vision
ST/T wave changes	Convulsions	Dilated pupils
Heart block	Pyramidal signs	Urinary retention
Vasodilatation	Rigidity	Absent bowel sounds
Hypotension	Delirium	Pyrexia
Cardiogenic shock	Respiratory depression	Myoclonic twitching
Ventricular fibrillation/tachycardia	Ophthalmoplegia	
Asystole		

Table 1. Clinical features and complications of tricyclic antidepressant overdose

CONCLUSIONS

-The quantification of the plasma concentration of tricyclic antidepressants offers additional information to the clinicians to confirm the suspect diagnosis but not for the urgent treatment of these intoxicates because they are rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and undergo first pass metabolism and the free concentration of the drug is modified with pH or the individual variability.

-In general antiarrhythmic drugs should be avoided and the correction of hypotension, hypoxia and acidosis will reduce the cardiotoxic signs of tricyclics and the use of sodium bicarbonate has been shown to have beneficial effects.

-We must remember that many of these intoxications are associated with benzodiazepine poisoning, so treatment with flumazenil is contraindicated because it can produce convulsions.



The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)
22-26 September 2018
Florence

CERTIFICATE

Ana Fernandez Ibanez

Has presented the following poster

Intoxications by acetaminophen in adults and their clinical characteristics

AUTHORS' DETAILS

- 1 Fernandez-Ibanez Ana (First Author)
Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 2 Ugalde-Herra Rodrigo
Hospital Universitario Central de Asturias / Oviedo (Asturias) - Spain
- 3 Rodriguez-Getino Jose Angel
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 4 Garcia-Casas Juan Bautista
Prevention & Public Health Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain
- 5 Diaz-Suarez Jorge Cipriano
Forensic & Legal Medicine Section / Department of Medicine / University of Oviedo - Spain

during the **The 33rd World Congress of Biomedical Laboratory Science (IFBLS)**
22-26 September 2018

Alba Marzo

Fernando Capuano



INTOXICATIONS BY ACETAMINOPHEN IN ADULTS THEIR CLINICAL CHARACTERISTICS

A. Fernandez-Ibanez¹, R. Ugalde-Herra³, J.A. Rodriguez-Getino², J.B.Garcia-Casas⁴, J.C. Diaz-Suarez²

¹Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

²Forensic & Legal Medicine Section, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain

³Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo - Spain

⁴Prevention & Public Health, Department of Medicine, University of Oviedo - Spain



BACKGROUND – AIM:

Acetaminophen or paracetamol is the active metabolite of acetanilide belonging to the group of p-aminophenols and was introduced in Medicine in 1893 by Von Mering. It is one of the most used drugs for its analgesic and antipyretic properties, its high effectiveness and its low cost to treat fever and mild-moderate pain, which makes it easier to be one of the main causative agents of accidental and intentional overdoses that lead to consulting the emergency services.

Acute poisonings by this drug are one of the most common causes of poisoning worldwide and in the United States it is the most frequent cause of acute liver failure.

OBJECTIVE:

Detect acute poisoning by paracetamol using the analytical values in serum of patients who have compatible symptoms or refer intentional abuse of this drug to be able to apply the corresponding antidote.

METHOD:

Review of the clinical history of patients whose laboratory tests requested the determination of paracetamol during 2015.

We established as a case the patients with gasometry values compatible with metabolic acidosis and digestive symptoms associated with the intentional consumption of drug.

Venous blood samples were obtained in vacuum tubes with lithium heparin anticoagulant.

If ingestion time is known, collect sample at least 4 hours after ingestion. Since waiting for results of serial acetaminophen determinations to calculate a half-life may delay recognition and treatment of severely poisoned patients, the nomogram for early assessment of toxic patients should be used when an accurate estimate of the time of ingestion can be made. (*Image 1*).

They were centrifuged at 10,000 rpm, for 5-7 minutes, separated and processed in Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics®) by automatic enzymatic method.

RESULTS:

The interpretation of the results depends on the value of the drug with its reference limit indicating toxicity and visible symptoms, for which the patients have been divided according to the clinical classification. (*Table 1*).

From a total of 71 determinations corresponding to 61 patients (30 men and 31 women). Only 3 acute poisonings by acetaminophen were identified, since the cut-off point for toxicity is set at $>120\mu\text{g/mL}$.

-Women, 40 and 48 years old, initially presented nonspecific symptoms such as nausea, vomiting and diaphoresis. The next day, they went to the Emergency Department due to upper digestive hemorrhage and metabolic acidosis was detected in the arterial blood gas in the laboratory. The plasma concentrations of paracetamol were $185.10\mu\text{g/mL}$ and $189.32\mu\text{g/mL}$.

-A 59-year-old woman goes to the Emergency Department for attempted suicide through massive drug ingestion. Presents signs of acute liver failure. The plasma concentration of paracetamol was $203.47\mu\text{g/mL}$. Supportive measures were applied with N-acetylcysteine as an antidote.

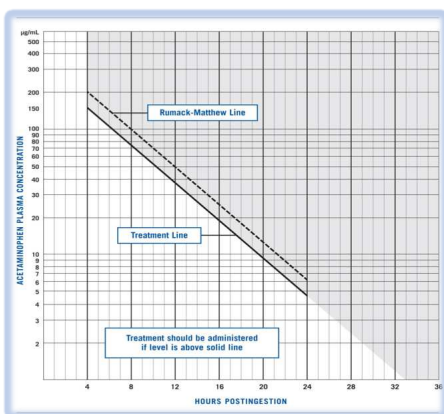


Image 1. Rumack-Matthew nomogram

Stage	Characteristics
I. First 24 hours	Nonspecific symptoms: malaise general, nausea, vomiting, diaphoresis. Liver function tests within normal limits
II. Between 24 and 48 hours after ingestion	Symptomatic improvement; however, liver function tests begin to change
III. 72 to 96 hours after ingestion	Symptoms reappear with greater severity, occasionally accompanied by jaundice or alterations in the state of consciousness. Renal or pancreatic involvement may be evident and the patient may evolve to fulminant hepatic failure. Important elevation of liver function tests
IV. After 96 hours	Symptomatic improvement with complete clinical recovery and liver function if the patient receives adequate management

Table 1. The classic clinical symptoms of acute acetaminophen intoxication

CONCLUSIONS

-The quantification of the plasma concentration of paracetamol is very important to confirm the diagnosis of initial suspicion, minimizing clinical complications and establish the treatment as soon as possible. The antidote for acetaminophen intoxication is N-acetylcysteine, is useful, and effective in overdoses because it contributes to repairing oxidative damage.

-We must remember that these intoxications produce hepatic necrosis that can be detected early in the laboratory by high levels of liver transaminases (AST and ALT) $>1000\text{IU/L}$, total bilirubin and high prothrombin time.

Results

312 samples were included in our study with the next distribution: Primary care patients (11.86%), Hospitalized patients (23.40%), Emergency patients (19.87%) and Legal-Drug monitoring (44.87%).

Mean and median values of urine creatinine (mg/dL) were: Primary Care patients, 102/80; Hospitalized patients, 79/63; Emergency patients 92/69 and Legal-Drug monitoring 100/88. The frequency of diluted samples expressed in percentage, which are defined under urine creatinine concentration of 20 mg/dL was: 2,7% in Primary care patients, 6,45% in Hospitalized patients, 4,11% in Emergency patients and 11,43% in Legal-Drug monitoring. Kruskal-Wallis method concludes there are not significative differences in urine creatinine concentrations between the established groups ($p > .05$ between all groups).

Conclusions

Our results show there are not a general trend to dilution of urine specimen in drug monitoring group, although we notice bigger percentage of diluted samples in this group (11.43%). That's why, despite our results, we recommend a visual macroscopy exam before drug testing and the urine creatinine quantification in them, in order to detect suspicious samples that could have been adulterated.

doi:10.1016/j.cca.2019.03.1575

M454

Review of phenytoin poisonings and their analytical characteristics

A. Fernandez-Ibanez^b, R. Ugalde-Herra^a, J.A. Rodriguez-Getino^c, J.B. Garcia-Casas^d, J.C. Diaz-Suarez^c

^aAnatomical Pathology/HUCA/Oviedo (Asturias), Spain

^bDepartment of Medicine, University of Oviedo, Spain

^cForensic & Legal Medicine Section, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

^dPrevention & Public Health Section, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

Background-aim

Phenytoin is one of the most effective and widely prescribed drug for the treatment of epilepsy due to its low cost and easy availability. Since 40's is commonly used like antiepileptic drug to treat all types of tonic-clonic and complex partial seizures, except absence seizures.

The wide pharmacokinetic variability and low toxicity threshold of phenytoin can often result in its intoxication. The toxic effects of chronic use may present with wide variety of clinical symptoms and signs.

Objective

To detect acute or chronic poisoning by phenytoin with the analytical values in serum of patients who have symptoms compatible to establish treatment early.

Methods

Review of the clinical history of patients whose laboratory tests requested the determination of phenytoin during 2015. It was

established as a case, the patients with serum values compatible with hypoalbuminemia and hypoproteinemia and neurological symptoms with antiepileptic treatment.

Venous blood samples were obtained in vacuum tubes with lithium heparin anticoagulant. The samples were processed in Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics) by fluorescence polarization method.

Results

From a total of 93 determinations corresponding to 85 patients in chronic treatment (45 men and 40 women). 20 acute poisonings by phenytoin were identified. The cut-off point for toxicity was 20 μ g/mL.

- Group 1 (n = 10). Patients with mild clinical symptoms who presented disorientation or spontaneous nystagmus and plasma concentrations between 20 and 30 μ g/mL.
- Group 2 (n = 6). Plasma concentrations between 30 and 40 μ g/mL whose patients presented ataxia with nausea and vomiting.
- Group 3 (n = 4). These patients had a very severe clinical presentation with lethargy, confusion and cardiac problems like bradycardia and other arrhythmias, that are the main cause of mortality, due to the plasma concentrations of these drugs >40 μ g/mL.

Conclusions

- It is necessary to control the serum levels of phenytoin, the concomitant drugs and the baseline state of the patient (albumin and proteins) for the correct adjustment of the dose and there are individual variations in the level of absorption and metabolization of the drug.
- Periodic control of levels phenytoin plasma levels will establish the efficacy of chronic treatment and they are very important to confirm the diagnosis of initial suspicion, minimizing clinical complications and establish the treatment as soon as possible.
- In cases of paradoxical poisoning, the therapeutic action most appropriate for the remission of crises, it should be the reduction of the dose or the suppression of the treatment, which will allow a spontaneous fall of plasma levels of phenytoin to reach the therapeutic range.

doi:10.1016/j.cca.2019.03.1576

M455

Valproic acid overdose. Review of the clinical cases in a third level hospital in Spain

A. Fernandez-Ibanez^b, R. Ugalde-Herra^a, J.A. Rodriguez-Getino^c, J.B. Garcia-Casas^d, J.C. Diaz-Suarez^c

^aAnatomical Pathology/HUCA/Oviedo (Asturias), Spain

^bDepartment of Medicine/University of Oviedo, Spain

^cForensic & Legal Medicine Section/Department of Medicine/University of Oviedo, Spain

^dPrevention & Public Health Section/Department of Medicine/University of Oviedo, Spain

Background-aim

Valproic acid (VPA) has been used to treat a myriad of medical diseases like variety of seizures, as a mood stabilizer of bipolar

disorders or schizoaffective disorders, the management of aggression and agitation in elderly patients with dementia, alcohol withdrawal or personality disorders and prophylaxis and treatment of migraines, neuropathic pain or myelodysplastic disorders.

VPA is an antiepileptic, antipsychotic, and anti-migraine drug that can cause serious toxicity when taken in higher than normal recommended doses. The major manifestation of an overdose includes central nervous system depression, hypotension, respiratory depression electrolyte and acid–base disturbances and hyperammonemia.

Objective: To detect acute or chronic poisoning by valproic acid with the analytical values in serum of patients who have analytical signs and clinical symptoms compatible to establish treatment early.

Methods

Review of the clinical history of patients whose laboratory tests requested the determination of valproic acid during 2015. It was established as a case, the patients with serum values compatible with acid-base or electrolyte disturbances and hyperammonemia and neurological or respiratory symptoms with chronic anticonvulsant treatment.

Venous blood samples were obtained in vacuum tubes with lithium heparin anticoagulant. The samples were processed in Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics) by fluorescence polarization method.

Results

From a total of 335 determinations corresponding to 285 patients in chronic treatment, 63 acute poisonings by valproic acid were identified (34 men and 29 women) with ages between 5 and 82 years old. The cut-off point for toxicity was >100 μ g/mL.

- Group 1 (n = 45). Patients with mild clinical symptoms who presented central nervous system depression, hypotension and electrolyte disturbances with plasma concentrations >150 μ g/mL and hemodialysis may contribute to VPA elimination.
- Group 2 (n = 13). Plasma concentrations >450 μ g/mL whose patients presented serious intoxication with pancreatitis thrombocytopenia and analytical hyperammonemia.
- Group 3 (n = 5). These patients had a severe overdose because the values in plasma concentrations were >850 μ g/mL and presented clinically coma, hemodynamic instability and metabolic acidosis that required an urgent treatment.

Conclusions

- Serum ammonia concentrations should be measure in all patients after ingestion or in a therapy with valproic acid who presents alterations in level of consciousness.
- In general, therapeutic levels of VPA are considered to be between 50 and 100 μ g/mL, although higher levels may sometimes be required to control seizures and they contribute to the increase the frequency of VPA overdose in the last 15 years, so it is necessary to establish close monitoring of the serum levels of this drug.
- Supportive management with gastric decontamination and close attention to the airway is all that is needed to ensure complete recovery in most patients with VPA overdoses.

doi:10.1016/j.cca.2019.03.1577

M456

Values of carboxyhemoglobin as a predictive of carbon monoxide intoxication

A. Fernandez-Ibanez^b, R. Ugalde-Herra^a, J.A. Rodriguez-Getino^c, J.B. Garcia-Casas^d, J.C. Diaz-Suarez^c

^aAnatomical Pathology/HUCA/Oviedo (Asturias), Spain

^bDepartment of Medicine, University of Oviedo, Spain

^cForensic & Legal Medicine Section, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

^dPrevention & Public Health Section, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

Background-aim

Carbon monoxide (CO) is a colorless, odorless, tasteless, non-irritating gas produced by incomplete burning of carbon containing fossil fuels and capable of causing death without the victim being account, reason why he has also been known with the nickname of “silent killer”.

Carbon monoxide quickly binds with hemoglobin with an affinity greater than that of oxygen to form carboxyhemoglobin (COHb). The resulting decrease in arterial oxygen content and shift of the oxyhemoglobin dissociation curve to the left explains the acute hypoxic symptoms.

Objective: To detect acute carbon monoxide poisoning with the analytical values of the concentration of CoHb in the blood of the patients who have symptoms compatible with intoxication or exposure to this gas to establish the appropriate treatment.

Methods

Review of the clinical history of patients whose laboratory tests requested the determination of carboxyhemoglobin during 2015. It was established as a case, the patients with blood COHb concentrations and clinical symptoms compatible with exposure to this gas.

Arterial blood extracted in syringe with lithium heparin anticoagulant. The samples were processed in ABL90flex gasometer (Radiometer) by a special spectrophotometric technique called cooximetry.

Results

Only 9 acute poisonings by carbon monoxide were identified (4 men and 5 women) with ages between 55 and 79 years old. The cut-off point for toxicity was $>15\%$ of COHb.

- Group 1 (n = 4). Patients with mild exposures who presented headache with myalgia, dizziness or neuropsychological impairment and COHb concentrations between 15 and 30%.
- Group 2 (n = 2). COHb concentrations between 30 and 40% whose patients presented severe clinical symptoms due to acute intoxication with muscle weakness, nausea and mental confusion.
- Group 3 (n = 2). These patients had a very severe clinical presentation with tachycardia, seizures and respiratory insufficiency who required urgent treatment with 100% O₂ and supportive measures to maintain adequate blood pressure and urine output, due to COHb concentrations between 40 and 60%.
- Group 4 (n = 1). COHb concentrations were >60 –70% that meant an important acute exposure to carbon monoxide. The patient presented coma status and respiratory failure who needed critical

unit care during 3 days but finally he died because didn't support all the clinical consequences.

Conclusions

- CO inhalation is the most common cause of poisoning in the industrialized world and severe poisonings can cause multiorgan dysfunction and frequently necessitating admission to intensive care units.
- CO poisoning is an often overlooked diagnosis because not only are the symptoms and signs nonspecific but also initial investigations can be misleading, for that, the definitive diagnosis of CO poisoning can be made by measuring elevated levels of COHb in either arterial or venous blood with a CO oximeter.
- It should be taken into account that smokers are habituated and tolerate amounts of up to 9% of COHb in blood, likewise, the clinical picture produced by intoxication can be aggravated when there is anemia, high environmental CO concentration or situations that increase oxygen needs, such as physical exercise and fever.

doi:[10.1016/j.cca.2019.03.1578](https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.1578)

M457

Phenobarbital overdoses in patients with chronic antiepileptic treatment

A. Fernandez-Ibanez^b, R. Ugalde-Herra^a, J.A. Rodriguez-Getino^c, J.B. Garcia-Casas^d, J.C. Diaz-Suarez^c

^aAnatomical Pathology/HUCA/Oviedo (Asturias), Spain

^bDepartment of Medicine, University of Oviedo, Spain

^cForensic & Legal Medicine Section, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

^dPrevention & Public Health Section, Department of Medicine, University of Oviedo, Spain

Background-aim

Phenobarbital, a long-acting barbiturate with structural formula 5-phenyl-5-ethylbarbituric acid, is often used in the treatment of epilepsy. Its toxic levels can profoundly suppress the central nervous system and potentially result in death or respiratory failure. Consequently, deliberate overdose of phenobarbital constitutes a medical emergency.

The incidence of phenobarbital overdose and mortality rates in Europe has declined in the last 20 years, from the 10% in 80's to 1% in 2000s probably to improved supportive and therapeutic regimens.

Objective: To detect acute phenobarbital poisoning with the analytical values in serum of patients with gastrointestinal or neurological symptoms compatible with an overdose to apply therapeutic measures.

Methods

Review of the clinical history of patients whose laboratory tests requested the determination of phenobarbital during 2015. It was established as a case, the patients with chronic antiepileptic treatment and clinical symptoms like central nervous system depression and bradycardia compatible with overdose of this drug.

Venous blood samples were obtained in vacuum tubes with lithium heparin anticoagulant. The samples were processed in Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics) by fluorescence polarization method.

Results

From a total of 42 determinations corresponding to 35 patients in chronic treatment. Only 15 acute poisonings by phenobarbital were identified (9 men and 6 women) with ages between 15 and 60 years old. Patients were classified into 5 groups as established by Reed's classification of coma.

- Group 1 (n = 5). Patients with some clinical symptoms who were asleep but arouses to spoken command and plasma concentrations between 40 and 50 [g/mL.
- Group 2 (n = 4). Plasma concentrations between 50 and 60 [g/mL whose patients were comatose but vital signs and deep tendon reflexes normal, only presented ataxia, nystagmus and dysarthria.
- Group 3 (n = 2). These patients had a severe clinical presentation with lethargy and unresponsive to painful stimuli, confusion and cardiac problems like bradycardia and other arrhythmias, due to the plasma concentrations of these drugs between 60 and 80 [g/mL.
- Group 4 (n = 3). Plasma concentrations between 80 and 100 [g/mL whose patients had a very severe clinical manifestations of overdose with central nervous system depression (comatose, unresponsive to painful stimuli and deep tendon reflexes absent), reduced peristaltic function and cardio-respiratory collapse.
- Group 5 (n = 1). Critical clinical situation with respiratory arrest, cardiogenic shock and death of the patient because the plasma concentration was >100 [g/mL.

Conclusions

- The definitive diagnosis was established by history, clinical examination and phenobarbital level obtained after admission which is important in clinical toxicology as an aid in the diagnosis and in the evolution of the treatment.
- Along with supportive care, patient management of phenobarbital overdose involves reduction in absorption (activated charcoal) and enhancement in elimination (alkaline diuresis) but in critically ill patients may be used hemodialysis or hemoperfusion.
- Most drug overdoses are associated with a suicide attempt that must be comprehensive and include a psychiatric and psychological approach in order to reduce the rate of mortality.

doi:[10.1016/j.cca.2019.03.1579](https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.1579)

Toxicology, including therapeutic drug monitoring

M458

Nonconformities in therapeutic drug monitoring request forms

C. Reynolds^b, H. Martins^a, F. Bravo^a, J.C. Oliveira^a

^aClinical Chemistry, Clinical Pathology Department, Centro Hospitalar Universitario do Porto, Porto, Portugal

^bClinical Pathology Department, Centro Hospitalar Tamega e Sousa, Penafiel, Portugal

Background-aim

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) refers to the individualization of the dosage regimen that a patient should do for a particular drug. There are some data that must be collected in order to calculate the optimized dose for the patient, and need to be present in the



25th September 2019

POSTER PRESENTATION

23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

We hereby declare that Dr **Anna Fernández Ibáñez** attended the congress in reference and was the author of 4 poster titled:

**Review of phenytoin poisonings and their analytical
characteristics**

The first author was: A. Fernandez-Ibanez

The other authors were: R. Ugalde-Herra, J.A. Rodriguez-Getino, J.B. Garcia-Casas, J.C. Diaz-Suarez

**Valproic acid overdose. Review of the clinical cases in a third level
hospital in Spain**

The first author was: A. Fernandez-Ibanez

The other authors were: R. Ugalde-Herra, J.A. Rodriguez-Getino, J.B. Garcia-Casas, J.C. Diaz-Suarez



**Values of carboxyhemoglobin as a predictive of carbon monoxide
intoxication**

The first author was: A. Fernandez-Ibanez

The other authors were: R. Ugalde-Herra, J.A. Rodriguez-Getino, J.B. Garcia-Casas, J.C. Diaz-Suarez

Phenobarbital overdoses in patients with chronic antiepileptic Treatment

The first author was: A. Fernandez-Ibanez

The other authors were: R. Ugalde-Herra, J.A. Rodriguez-Getino, J.B. Garcia-Casas, J.C. Diaz-Suarez

Sincerely yours,
Organizing Secretariat

MZ Congressi srl
Member of the MZ International Group
Via Carlo Farini 81 - 20159 Milano, Italy
Phone: +39 0266802323 - Fax: +39 02 6686699



INTEGRANDO
Diagnósticos
de precisión para curar

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN LIBRE

El Comité Organizador del XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica, XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Citología y V Congreso Nacional del Sociedad Española de Patología Forense. Certifica que la comunicación titulada:

REVISIÓN ANALÍTICA E HISTOPATOLÓGICA DE LAS INTOXICACIONES POR METANOL EN ASTURIAS DURANTE LOS AÑOS 2012-2018

de los autores: ANA FERNÁNDEZ IBÁÑEZ (DEPARTAMENTO DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE OVIEDO), RODRIGO UGALDE HERRÁ (HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS), JOSÉ ÁNGEL RODRÍGUEZ GETINO (ÁREA MEDICINA LEGAL Y FORENSE. DEPARTAMENTO DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE OVIEDO), MIGUEL ÁNGEL ARIZA PROTA (HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS), JUAN BAUTISTA GARCÍA CASAS (DEPARTAMENTO MEDICINA - UNIVERSIDAD DE OVIEDO), JORGE CIPRIANO DÍAZ SUÁREZ (ÁREA MEDICINA LEGAL Y FORENSE, DEPARTAMENTO DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE OVIEDO).

Ha sido presentada en formato: POSTER dentro de las sesiones científicas del Congreso.

Para que sirva a los efectos oportunos se firma en Granada a 24 de mayo de 2019.

Dr. Federico Rojo Todo
Secretario SEAP-IAP

Dra. Alejandra Caminoa Lizarralde Aiza
Secretaria SEC

Dra. Ana Isabel Hernández Guerra
Secretaria SEPAF

SEAP-IAP
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA FORENSE



REVISIÓN ANALÍTICA E HISTOPATOLÓGICA DE LAS INTOXICACIONES POR METANOL EN ASTURIAS DURANTE LOS AÑOS 2012-2018

A. Fernandez-Ibanez¹, R. Ugalde-Herra², J.A. Rodriguez-Getino³, M.A Ariza-Prota², J.B.García-Casas¹, J.C. Diaz-Suarez³

¹Departamento de Medicina – Universidad de Oviedo

²Hospital Universitario Central de Asturias

³Área de Medicina Legal y Forense, Departamento de Medicina – Universidad de Oviedo

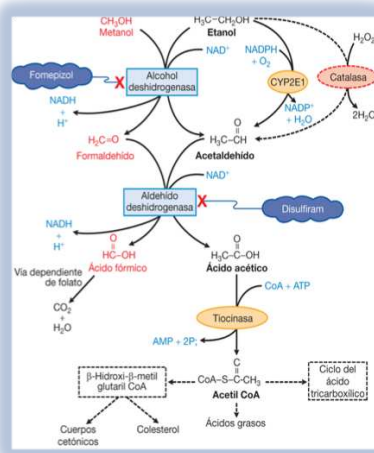


Imagen 1. Proceso metabólico del metanol

INTRODUCCIÓN:

El metanol o alcohol metílico es un líquido tóxico de bajo peso molecular, incoloro, muy soluble en agua, inflamable y volátil con múltiples aplicaciones tanto en la industria (disolventes en pinturas, lacas y barnices) como en sustancias de uso doméstico (anticongelantes o combustibles para calefacción).

Es muy importante a nivel toxicológico porque su elevada accesibilidad ha permitido ser utilizado como adulterante de bebidas alcohólicas, dando lugar a intoxicaciones múltiples y epidémicas. Los cuadros clínicos derivados de este producto son raros y esporádicos pero con una mortalidad muy elevada próxima al 80%.

Tanto el etanol como el metanol compiten por la enzima alcohol-deshidrogenasa, aunque su afinidad es 22 veces superior por el etanol que por el metanol, razón por la cual se utiliza como antídoto, evitándose la formación de los metabolitos tóxicos. Asimismo, la eliminación de ácido fórmico aumenta en presencia de ácido fólico, razón por la cual es importante proporcionar suplementos a los pacientes con déficit del mismo. (Imagen 1).

MÉTODO:

Revisión de la historia clínica y autopsia si existiese, de los pacientes cuyas analíticas solicitaban la determinación de metanol durante el periodo 2012-2018. Se estableció como criterio caso, los pacientes con acidosis metabólica y anion gap aumentado que presentaban algún signo clínico de intoxicación por metanol.

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron en tubos al vacío con anticoagulante de fluoruro-oxalato y se procesaron en AutoSystemXL Headspace Sampler (Perkin Elmer® & Turbomatrix) mediante cromatografía de gases con técnica de espacio de cabeza, realizándose la cuantificación con un estándar interno.

Las muestras histopatológicas fijadas con etanol al 95% y teñidas con hematoxilina-eosina, fueron obtenidas de las autopsias clínicas y forenses realizadas a los fallecidos por intoxicación por metanol.

RESULTADOS:

Se identificaron 10 intoxicaciones agudas por metanol (6 hombres y 4 mujeres) con edades comprendidas entre 28 y 45 años, los cuales se clasificaron en 3 grupos en función de la fase clínica del paciente al detectar los niveles del tóxico en sangre.

-Grupo 1 (n=3). Metanol 0,2 g/L – 0,5 g/L. Los pacientes se encontraban en la fase de latencia, presentando únicamente depresión del sistema nervioso central cuyo tratamiento se basa en el aporte de etanol en perfusión.

-Grupo 2 (n=5). Metanol >0,5 g/L. Tenían síntomas oftalmológicos como diplopía, escotomas o fotofobia asociados con dolor abdominal. Las concentraciones están asociadas a acidosis metabólica no compensada que necesita tratamiento individualizado con etanol o fomepizol. Fallecimiento de 2 pacientes.

-Grupo 3 (n=2). Metanol >0,9 g/L. Las intoxicaciones graves requieren hemodiálisis y ventilación mecánica como tratamiento de elección ya que los pacientes presentan síntomas como fracaso renal agudo, insuficiencia respiratoria aguda, ceguera o coma. Fallecimiento de 2 pacientes.

Anatomopatológicamente, se observaron hemorragias cerebrales, edema del encéfalo, áreas necróticas del putamen y desmielinización del nervio óptico. Necrosis pancreática e infiltración grasa de hígado y riñones. En pulmón y corazón se observaron alteraciones inespecíficas. (Imágenes 2 y 3).

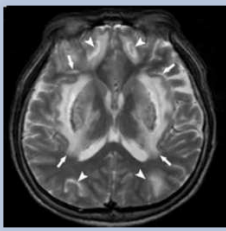
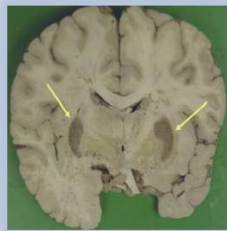


Imagen 2a. RMN Lesión bilateral de los ganglios basales con edema en los tractos ópticos



2b. Necrosis bilateral del putamen

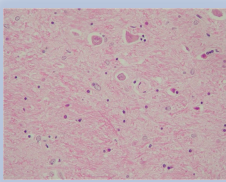
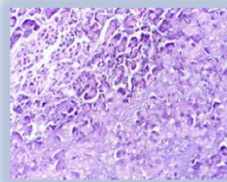


Imagen 3a. 10X HE. Edema cerebral con aumento de los espacios periganglionares sin compromiso vascular.



3b. Necrosis pancreática enzimática

CONCLUSIONES

-La exposición al tóxico se suele producir mediante ingesta oral, aunque la absorción transdérmica (edad infantil) y pulmonar por inhalación (trabajadores industriales) pueden dar lugar a una intoxicación.

-La clínica depende de la dosis de metanol, de la velocidad de incorporación y de la vía de entrada ya que los síntomas no se manifiestan hasta las 12-18 horas, porque es el tiempo necesario para la biotransformación del metanol.

-El metanol por sí mismo no es tóxico; su toxicidad depende de la cantidad de metabolitos que se formen (formaldehído y ácido fórmico), por lo tanto, las estrategias terapéuticas se basan en la prevención de la formación de éstos o en su extracción lo más rápido posible mediante antídotos específicos o hemodiálisis.



ON1084947

ALFREDO SUÁREZ DÍAZ
Traductor-Intérprete Jurado N° 5408
Ministerio de Asuntos Exteriores
Tel. (+34) 606158282
traductoralfredo@gmail.com

CLASE 8.ª

[Traducción jurada de un documento redactado en inglés]

[Logo: SickKids, Medicina pediátrica de laboratorio]

[Logo: Universidad de Toronto]

30 de junio- de 2015

A quien corresponda:

**Rotación de la Dra. Ana Fernández-Ibáñez en el Hospital for Sick Children
desde 1 de abril de 2015 - 30 de junio de 2015**

Por la presente se confirma que la **Dra. Ana Fernández-Ibáñez** ha completado bajo mi supervisión su rotación en el Hospital Sick for Children desde el 1 de abril de 2015 hasta el 30 de junio de 2015. Durante este tiempo, la Dra. Fernández-Ibáñez tuvo la oportunidad de revisar varios métodos para el diagnóstico de Errores Congénitos del Metabolismo incluyendo aminoácidos, ácidos orgánicos en la orina, acilcarnitinas, actividades enzimáticas lisosomales para 20 trastornos, marcadores del metabolismo de la creatina, trastornos de la glucosilación, oxaluria y varios otros. Ella participó en la interpretación de más de 1,000 resultados de exámenes y revisó varios resultados diagnósticos primarios y pruebas de seguimiento. También tuvo la oportunidad de participar en el desarrollo de una nueva prueba de diagnóstico para Lipasa ácida lisosomal. La Dra. Fernández-Ibáñez ha demostrado una muy buena comprensión del diagnóstico de Errores Congénitos del Metabolismo y ha mejorado significativamente sus conocimientos en este campo. Esta rotación ha mejorado significativamente su ya muy fuerte experiencia en Bioquímica Médica. Ella podría asumir cómodamente la responsabilidad principal de la interpretación de los resultados. Ella también ha demostrado una gran comprensión de todas las funciones de laboratorio.

Si necesita información adicional, no dude en ponerse en contacto conmigo.

Atentamente,

Lianna Kyriakopoulou PhD, FCACB, DABMG, FACMG
Director, Genome Diagnostics
Hospital for Sick Children
555 University Avenue
Toronto, Ontario, Canada
M5G 1X8
Phone: (416) 813-5105
E-Mail: lianna.kyriakopoulou@sickkids.ca

Don Alfredo Suárez Díaz, Traductor-Intérprete Jurado de Inglés, nombrado por el Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación, certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al español de un documento redactado en inglés.
En Oviedo, a 30 de octubre de 2017.

ALFREDO SUÁREZ DÍAZ
Traductor - Intérprete Jurado
de INGLÉS
N° 5408

[Fin de la página 1 de 1 de esta traducción jurada 17578/18]

June 30, 2015

To whom it may concern:

Dr. Ana Fernández-Ibañez's Rotation at The Hospital for Sick Children April 1st 2015- June 30th 2015

This letter is to confirm that Dr. Ana Fernández-Ibañez has completed under my supervision her rotation at The Hospital for Sick Children from April 1st 2015 to June 30th 2015.

During this time, Dr. Fernandez-Ibanez had the opportunity to review several methods for the diagnosis of Inborn Errors of Metabolism including amino acids, urine organic acids, acylcarnitines, lysosomal enzyme activities for 20 disorders, creatine metabolism markers, disorders of glycosylation, oxaluria and several others. She participated in the interpretation of more than 1,000 test results and reviewed several primary diagnostic results and follow-up tests. She also had the opportunity to participate in the development of a new diagnostic test for Lysosomal Acid Lipase. Dr. Fernandez-Ibanez has shown a very good understanding of diagnosis of Inborn Errors of Metabolism and has significantly improved her knowledge in this field. This rotation has significantly enhanced her already very strong background in Medical Biochemistry. She could comfortably assume primary responsibility for interpretation of results. She has also shown a great understanding of all laboratory functions.

If you require any additional information, please feel free to contact me.

Sincerely,

Lianna Kyriakopoulou PhD, FCACB, DABMG, FACMG
Director, Genome Diagnostics
Hospital for Sick Children
555 University Avenue
Toronto, Ontario, Canada
M5G 1X8
Phone: (416) 813-5105
E-Mail: lianna.kyriakopoulou@sickkids.ca

ALFREDO SUÁREZ DÍAZ
Traductor - Intérprete Jurado
de INGLÉS
N° 5408



ON1084946

ALFREDO SUÁREZ DÍAZ
Traductor-Intérprete Jurado N° 5408
Ministerio de Asuntos Exteriores
Tel. (+34) 606158282
traductoralfredo@gmail.com

CLASE 8.ª

[Traducción jurada de un documento redactado en inglés]

[Logo: Johns Hopkins Medical Institutions]

28 de diciembre de 2015

Departamento de Patología

Ross Research Building, room 632/720 Rutland Avenue
Baltimore, MD 21205-2196
443-217-8911 / Fax 410-614-3548

División de Inmunología

Dr. Patrizio Caturegli

A la atención de la Comisión de Docencia
Hospital Universitario Central de Asturias

Por la presente se certifica que la **Dra. Ana Fernández-Ibáñez** asistió a los laboratorios clínicos y de investigación de la Universidad Johns Hopkins desde el 1 de octubre de 2015 hasta el 28 de diciembre de 2015.

Fui responsable directo de su supervisión durante este período de tiempo.

Ana rotó por varios laboratorios del departamento de Patología Clínica, dedicando especial atención a lo siguiente: Inmunología Diagnóstica, Hematología y Coagulación, y la Oficina del Médico Forense. En el Laboratorio de Inmunología, Ana participó conmigo en las actividades diarias, que generalmente incluyen 60 electroforesis de proteínas y 24 estudios electroforéticos de inmunofijación. Ella también rotó a través de las otras estaciones de trabajo del laboratorio. En Hematología, Ana aprendió la técnica de tromboelastografía, que está destinada a evaluar el estado de heparinización de los pacientes sometidos a trasplante de hígado, y supervisó toda la operación de ese laboratorio. En la Oficina del Médico Forense, ubicada en el centro de la ciudad de Baltimore, cerca de la Universidad de Maryland, Ana fue testigo de varias autopsias y participó en la operación de sus análisis de toxicología.

Finalmente, Ana participó en las actividades de mi laboratorio de investigación, que se centra en las enfermedades autoinmunes de la tiroides y la glándula pituitaria.

Fue un placer para mí ser anfitrión de Ana durante estos 3 meses y permanezco disponible para contactarme si surgen preguntas.

Atentamente,
[Sigue firma]
Patrizio Caturegli

Don Alfredo Suárez Díaz, Traductor-Intérprete Jurado de Inglés, nombrado por el Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación, certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al español de un documento redactado en inglés.
En Oviedo, a 30 de octubre de 2017.

ALFREDO SUÁREZ DÍAZ
Traductor - Intérprete Jurado
de INGLÉS
N° 5408

JOHNS HOPKINS
MEDICAL INSTITUTIONS

December 28, 2015

Department of Pathology

Ross Research Building, Room 632 / 720 Rutland Avenue
Baltimore MD 21205-2196
443-287-8911 / Fax 410-614-3548
pcat@jhmi.edu

Division of Immunology

Patrizio Caturegli, M.D., M.P.H.

To the attention of the Comision de Docencia
Hospital Universitario Central de Asturias

This letter is to certify that Dr. Ana Fernandez-Ibanez attended the clinical and research laboratories of the Johns Hopkins University from October 1, 2015 to December 28, 2015.

I was responsible for her direct supervision during this interval of time.

Ana rotated through the various laboratories of the Clinical Pathology department, dedicating special attention to the following: Diagnostic Immunology, Hematology and Coagulation, and Medical Examiner Office. In Immunology Lab, Ana participated with me to the daily sign-out activities, which typically include 60 protein electrophoresis and 24 immunofixation electrophoresis studies. She also rotated through the other workstations of the laboratory. In Hematology, Ana learned the thromboelastography technique, which is meant to assess the heparinization status of patients undergoing liver transplantation, as well oversaw the entire operation of that laboratory. At the Medical Examiner Office, located downtown in Baltimore City, close to the University of Maryland, Ana witnessed several autopsies and participated to the operation of their toxicology analyses.

Finally, Ana was involved with the activities of my research laboratory, which focuses on autoimmune diseases of the thyroid and pituitary glands.

It was my pleasure to host Ana during these 3 months, and remain available for contact if questions arise.

Sincerely,



Patrizio Caturegli

ALFREDO SUÁREZ DÍAZ

Traductor - Intérprete Jurado
de INGLÉS

Nº 5408

30/10/2017

