

Directivas prácticas de manejo de antídotos y antagonistas*

Dres. Alberto Galasso**, Héctor Grela***, Luis Heuhs**** y María de los Angeles Iseglio*****

INTRODUCCION

Las intoxicaciones agudas se han constituido en el momento actual en una emergencia médica de elevada frecuencia. La terapéutica adecuada de una intoxicación se halla basada en tres factores: a. conocimiento de la naturaleza del tóxico, b. urgencia de la intervención médica, c. carácter inocuo de las medidas de tratamiento a poner en marcha.

Inicialmente se procuró tratar las intoxicaciones mediante supuestos antídotos universales de compleja constitución. Progresivamente se abandonó este concepto en beneficio de una terapéutica más específica y más eficaz, sostenida en un conocimiento más preciso de los mecanismos de acción de los tóxicos (10).

Aunque en su mayor parte las intoxicaciones agudas cuentan solamente con una terapéutica sintomática, en algunos casos la administración de antídotos específicos puede producir una mejoría espectacular de la sintomatología del paciente, obviando la necesidad de cuidados intensivos.

Un antídoto ideal debería cumplir con las siguientes propiedades:

1. revertir o neutralizar el efecto del agente tóxico
2. no tener acción propia
3. ser fácil de administrar
4. no tener efectos colaterales serios

Estas sustancias pueden ser divididas en dos grupos, de acción local y de acción sistémica. Los agentes locales actúan en el tracto gastrointestinal adsorbiendo o disminuyendo la absorción del tóxico. Los agentes sistémicos generalmente deben ser absorbidos para actuar y lo hacen primariamente contra tóxicos ya absorbidos (8).

Con frecuencia se utilizan en forma indistinta la denominación de antídoto o antagonista. Considera-

mos **antídoto** a todo agente que actuando sobre un tóxico es capaz de inactivarlo, de reducir su actividad o impedir su conexión con los receptores. Un **antagonista** es aquel agente que se opone a la acción del tóxico, ya sea por competición por el mismo receptor —**antagonista específico**— o provocando una acción fisiológica opuesta a la del mismo —**antagonista inespecífico** (6). Se destaca entre los antídotos el grupo de los llamados **agentes quelantes**. Son compuestos que se unen por enlaces covalentes coordinados a cationes metálicos, formando moléculas estables. Se administran con el fin de facilitar la excreción del metal, generalmente en la orina. Se requiere una muy baja toxicidad del compuesto en sí y de su complejo metálico.

Mediante todos estos procedimientos se intenta:

1. Impedir que se absorba tóxico aún no absorbido, o acelerar su excreción por vía digestiva.
2. Actuar sobre el tóxico ya absorbido mediante inactivación o bloqueo o acelerando su excreción por vía renal.
3. Elevar el umbral de toxicidad de la sustancia por el empleo de antagonistas (6).

Indicaciones de selección y uso de antídotos y antagonistas importantes.

1. Carbón Activado (1, 4, 9).

Se utiliza como adsorbente en numerosas intoxicaciones. Son eficazmente adsorbidos in vivo:

- analgésicos antipiréticos (aspirina, paracetamol, ácido mefenámico, D-propoxifeno);
- hipnóticos, barbitúricos y no barbitúricos (fenobarbital, pentobarbital, secobarbital, etclorvinol);
- antidepresivos tricíclicos;
- neurolépticos;
- anfetaminas, atropina, difenilhidantoína, digitálicos, meprobamato, isoniazida, arsénico, plaguicidas organoclorados y organofosforados, plantas tóxicas, estricnina, ipeca.

Se administra en dosis de 0.5 a 1 g/kg mezclado con agua para formar papilla, v/o o por sonda nasogástrica. Para lavado gástrico se utiliza al 10%. Debe conservarse en envases bien cerrados. No tiene fecha de vencimiento.

* Trabajo realizado en el Dpto. Medicina, Jefe: Equip. Tte. Cnel. Méd. Prof. Dante Tomalino.
** Alf. Méd. Dpto. Medicina, H.C.F.F.AA., Prof. Adj. Toxicología, Fac. de Medicina.
*** Tte. 2o. Méd. Dpto. Medicina, H.C.F.F.AA., Prof. Agdo. Toxicología, Fac. de Medicina.
**** Of. Sub-Ayudante (PT) Servicio Sanidad Policial, Asist. Toxicología, Fac. de Medicina.
***** Médico Residente, H.C.F.F.AA. Asist. Honorario Toxicología, Fac. de Medicina.

Clasificación de Antídotos. [Modificado de (6)]. Se tiene en cuenta el mecanismo de acción.

Antídoto	Tóxico
Destrucción o Transformación Química	
1. <i>Neutralización</i> Trietanolamina al 5%	ácidos
2. <i>Oxidación</i> Permanganato de potasio al 1/10000	alcaloides y cinuros
3. <i>Reducción</i> Sulfato de cobre al 1/1000	fósforo blanco
Bloqueo	
1. <i>Dilución con sustancias no absorbibles</i> Petrolato líquido o aceite de parafina (120 cc)	hidrocarburos, fósforo blanco y alcoholes superiores
2. <i>Adsorción</i> Carbón activado Tierra de Batán (sol. 30%)	tóxicos diversos; contraindicado en cianuros. paraquat
3. <i>Absorción</i> Agua albuminosa (4 claras/l) Resinas de intercambio iónico (colestiramina, amberlita)	metales pesados digitálicos, antidepresivos tricíclicos.
4. <i>Precipitación</i> Gluconato de calcio al 10%	oxalatos y fluoruros
5. <i>Quelantes</i> Dimercaprol (BAL®) al 5 y 10% – EDTA CaNa ₂ (Versenato®) Penicilamina D Desferroxamina Kelocyanor® Acetilcisteína Azul de Prusia	arsénico, mercurio, oro plomo, cadmio, hierro plomo, cobre, hierro, mercurio hierro cianuro paracetamol talio
6. <i>Bloqueo inmunológico</i> Sueros antiofídico, antiarácido y antibotulínico Anticuerpos específicos	distintos tipos de acuerdo a la causa en juego antidigitálicos, etc.
Transformación en Producto menos Tóxico	
1. <i>Tiosulfato de sodio</i> (En asociación con nitrito de sodio)	cianuro
2. <i>Almidón</i>	yodo
3. <i>jabón</i>	detergentes catiónicos

Clasificación de Antagonistas.[Modificado de (6)]. Se tiene en cuenta el mecanismo de acción.

Antagonista	Tóxico
Favorecer la Eliminación del Tóxico	
1. <i>Eméticos</i>	jarabe de Ipeca
2. <i>Purgantes</i>	sulfato de Na y Mg aceite de ricino
3. <i>Diuréticos</i>	furosemide, manitol
4. <i>Oxígeno</i>	monóxido de carbono
Impedir la Formación de Metabolitos más Tóxicos	
<i>Etanol</i>	metanol y etilenglicol
Competencia por Receptores Específicos	
1. <i>Naloxone y levalorfan (Narcan® y Lorfan®)</i>	morfina
2. <i>Atropina</i>	colinérgicos
3. <i>Potasio</i>	talio
4. <i>Ro 15 - 1788</i>	benzodiazepinas
Recuperación del Trastorno Funcional	
1. <i>Oximas (Contrathion®)</i>	anticolinesteras
2. <i>Atropina</i>	organofosforados
3. <i>Azul de Metileno</i>	metahemoglobinemias
4. <i>Fisostigmina</i>	atropina

2. Sulfato de Atropina (4).

Se aplica en intoxicaciones por sustancias colinérgicas, sobre todo plaguicidas organofosforados y carbamatos.

La dosis inicial en el adulto es de 2-3 mg i/v que se repite cada 10 minutos hasta obtener la atropinización, luego de lo cual es preciso mantenerla con las dosis que sean necesarias. En el niño se utiliza una dosis de 0.05 mg/kg i/v con iguales directivas.

Se presenta en ampollas de 1 mg/ml que deben tener envase que la proteja de la luz; su duración en esas condiciones es de aproximadamente 2 años.

3. Alcohol Etilico (2, 4).

En intoxicaciones por metanol o etilenglicol. La dosis carga es de 1 ml/kg de la solución al 50% cada 2-4 horas a fin de mantener los niveles sanguíneos entre 1-1.5 g/l. En la evolución puede luego administrarse por v/o.

4. E.D.T.A. cálcico disódico (Versenato®) (4, 5).

En la intoxicación saturnina del adulto se emplea 1g i/v a pasar en una hora, cada doce horas durante 5

a 7 días, repitiéndose la serie luego de un período de descanso de 2 días. A posteriori puede usarse la vía i/m profunda agregando procaína. En el niño se administra en dosis de 50-75 mg/kg/día en 2 a 3 dosis con igual plan. Debe controlarse la potencial aparición de nefrotoxicidad.

Se presenta en ampollas de 5 ml con 200 mg/ml, con una duración de 5 años.

5. Gluconato de Calcio (4).

En solución al 10% se utiliza por vía i/v en intoxicaciones por insecticidas organoclorados y también en intoxicaciones por fluoruro de sodio, ácido oxálico y oxalato de sodio. Está especialmente indicado en el cólico saturnino, obteniéndose efecto analgésico por mecanismo que se desconoce.

6. Desferrioxamina B (Desferal®) (4, 5).

Se emplea en intoxicaciones por sales de hierro. La dosis es de 15 mg/kg/hora i/v en formas severas. Por vía i/m se administra en dosis de 90 mg/kg hasta un máximo de 1 g por vez cada 8 horas, no pasando de 6 g en 24 horas. La orina toma una coloración roja.

Se presenta en viales de 500 mg que se disuelven en 2 ml de agua destilada. Su duración aproximada es de 2 años.

7. Dimercaprol (BAL®) (4, 5).

Se utiliza en intoxicaciones por arsénico, plomo y mercurio fundamentalmente. La dosis es de 2,5-5 mg/kg cada 4 horas al inicio, que se desciende gradualmente, administrándose durante 10 días. En la intoxicación saturnina (en que se asocia el EDTA cálcico disódico), se emplea en dosis de 4 mg/kg cada 4 horas durante 5 días. La vía es la i/m y se deben cambiar los sitios de inyección pues se trata de un producto muy irritante.

Se expende en ampollas de 100 mg/ml, 3 ml al 10% en aceite de maní. Duración aproximada: 2 años.

8. Azul de Metileno (4, 6).

Para tratamiento de las metahemoglobinemias tóxicas, cuando los valores son mayores de 30%. Se emplean 1-2 mg/kg dosis de la solución al 10% por vía i/v lenta en 5-10 minutos, que se puede repetir en 4 horas si es preciso. Puede colorear de azul la saliva y otros fluidos corporales. Se debe evitar la extravasación, pues es muy irritante.

Se presenta en ampollas al 1 o al 10%.

9. Levalorfan (Lorfan®) (4).

En intoxicaciones agudas por opiáceos. La dosis es de 1 mg i/v, pudiéndose repetir por 2 veces en dosis de 0,5 mg cada 3 minutos y controlando la respuesta por la frecuencia respiratoria.

En la actualidad el antagonista de elección es naloxone (Narcan®), que carece de efectos agonistas, pero no se dispone de esta droga en nuestro país.

Lorfan® se presenta en ampollas de 1 mg/ml.

10. Fisostigmina (7, 8).

Se emplea en intoxicaciones por drogas o plantas con acción anticolinérgica.

Se administran 1-2 mg i/v lentamente en 2-3 minutos, que pueden repetirse en 2-5 minutos si no se obtiene efecto. Luego se administrarán dosis menores suficientes para mantener la respuesta, cada 30-60 minutos. En niños la dosis inicial es de 0.5 mg i/v. La droga se presenta en ampollas al 1 por mil y 2 por mil.

11. Pralidoxima (Contrathion®) (4, 8).

En intoxicaciones por plaguicidas organofosforados, se administra en dosis inicial de 200 mg i/v lenta, diluido en 10 cc, o en perfusión en suero glucosado isotónico para una dosis total de 2-3g en 24 horas; en niños 25-50 mg/kg. Se considera ineficaz luego de 36 horas de exposición, debiendo emplearse en conjunto con la atropina. La sobredosificación puede ocasionar hipertensión arterial.

Se presenta en frasco ampolla de 200 mg con 10 ml de solvente. El tiempo máximo de duración es de cinco años.

12. Nitrito de Sodio — Tiosulfato de Sodio (2, 8).

En la intoxicación por cianuros se utilizan en forma conjunta. Se administra inicialmente nitrito de sodio al 3%, 10 ml i/v a una velocidad de 2, 4-5 ml/min con lo que se busca producir una metahemoglobinemia moderada. En niños la dosis es de 0.33 ml/kg con igual ritmo de inyección. A continuación se inyecta el tiosulfato de sodio al 25%, 50 cc, i/v. Si no se obtiene resultado puede darse una segunda dosis de nitrito de sodio a los 30 minutos, a mitad de dosis; el tiosulfato puede asimismo repetirse una vez.

13. Suero Antiofídico (4).

El suero polivalente purificado es eficaz en el envenenamiento por **Crotalus** y **Bothrops**. Debe aplicarse antes de las seis horas del accidente. Si el tiempo de coagulación es de 15 minutos o menos, accidente leve, se dan 100 mg i/v. Con tiempo de coagulación de 15 a 60 minutos, accidente moderado, se dan de 150-200 mg i/v. Con tiempo de coagulación mayor de 60 minutos o incoagulable, accidente grave, 300 mg i/v. Debe tenerse especial precaución en caso de antecedentes alérgicos o de seroterapia previa. Se presenta en ampollas de 10 ml.

14. Sulfato de Sodio (4).

Utilizado como purgante salino en dosis de 15-20g v/o en el adulto. En niños de 1 año: 2g; 2 años: 2.5g; 3 años: 3.5g y a los 10 años: 5g.

15. Fitomenadiona (Vitamina K₁) (4).

En intoxicaciones graves por derivados cumarínicos (warfarina) se indican 10-60 mg i/v, repitiendo según control del tiempo de protrombina. En niños 1-5 mg. Se presenta en ampollas de 10 mg/ml, que deben tener protección de la luz.

16. Suero Antiarácnido (4).

En nuestro país los únicos accidentes potencialmente graves se deben a **Loxosceles laeta**. Existe un suero específico para especies de loxosceles y otro polivalente (loxosceles-lycosa-phoneutria). La dosis del suero en adultos y niños es de 10 ampollas subcutáneas. Se debe tener precaución en sujetos alérgicos. Se presenta en ampollas de 5 ml que deben conservarse en refrigerador. Tienen fecha de vencimiento.

17. Piridoxina (Vitamina B₆) (2).

Se indica en intoxicaciones por isoniazida, en dosis de 300 mg i/v o i/m a repetir.

18. Azul de Prusia (4).

El ferrocianuro férrico coloidal se ha empleado con éxito en el tratamiento de las intoxicaciones por sales de talio. No se dispone del mismo en nuestro país. Su dosis es 240 mg/kg en 24 horas, administrado

Antídotos y antagonistas en algunas intoxicaciones (1, 3).

ALCALOIDES	Permanganato de potasio
A. MUSCARIA	Fisostigmina
ANFETAMINAS	Haloperidol— Clorpromazina
ANILINAS	Azul de metileno
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	Fisostigmina
ANTIISTAMÍNICOS H ₁	Fisostigmina
ANTIPARKINSONIANOS	Fisostigmina
ARSÉNICO	BAL®
ATROPINA	Fisostigmina
BOTHROPS SPP	Suero antiofídico
BROMATO DE POTASIO	Azul de metileno
BUTIROFENONAS	Fisostigmina
CARBAMATOS	Atropina
CIANUROS	Nitrito de Sodio/Tiosulfato de Sodio
CLORATOS	Azul de metileno
CUMARÍNICOS	Fitomenadiona
DATURA SPP	Fisostigmina
ESTRICNINA	Diazepam
ETILENGLICOL	Etanol
FENOTIAZINAS	Fisostigmina
FLUORUROS	Gluconato de calcio
HIERRO	Deferrioxamina
ISONIAZIDA	Piridoxina
LOXOSCELES LAETA	Suero antiarácnido
MERCURIO	BAL®
METANOL	Etanol
NAFTALENO	Azul de metileno
NITRITOS	Azul de metileno
OPIACEOS	Levalorfan - Naloxone
ORGANOCOLORADOS	Gluconato de calcio
ORGANOFOSFORADOS	Atropina/Contrathion®
ORO	BAL®
PERMANGANATO DE POTASIO	Hiposulfito de sodio
TALIO	Azul de Prusia

por sonda duodenal y con 50 ml de manitol al 20% cada vez que se administra, en un total de 2 a 4 dosis diarias.

Lista de Antídotos y Antagonistas que deben encontrarse en el Servicio de Emergencia.

Carbón activado.
Gel de hidróxido de aluminio.
Sulfato de atropina.
Gluconato de calcio.
Kit para cianuros: Nitrito de sodio 3%
Tiosulfato de sodio 25%
Dimercaprol (BAL®).
Sulfato de sodio.
Azul de metileno.
Lorfan® o Narcan®.
Fisostigmina.
Jarabe de ipeca.
Contrathion®

RESUMEN

El uso de antídotos y antagonistas constituye uno de los pilares del tratamiento de las intoxicaciones agudas. A pesar de los esfuerzos realizados en la búsqueda de productos eficaces que puedan ser utilizados con estos fines, es muy reducido el número de los que prestan real utilidad en la práctica diaria. Dado el interés del conocimiento adecuado de este grupo de fármacos, se revisan brevemente las indicaciones y manejo de los más empleados. Se resalta la importancia de contar con una adecuada provisión de este material en los Servicios de Emergencia, en condiciones de total efectividad cuando las circunstancias lo requieran.

SUMMARY

The use of antidotes and antagonists constitutes one of the milestones in the treatment of acute intoxications. In spite of the efforts made to find

effective products which can be used for that purpose, very few are really useful in everyday practice.

In view of the importance of knowing this group of drugs properly, indication and management of those most commonly used are briefly revised. The importance of having an adequate and fully effective supply of such material in the Emergency Services when required is emphasized.

RESUME

L'emploi des antidotes et des antagonistes, c'est un des piliers du traitement dans les intoxications aiguës. —Malgré les efforts pour suivis dans la recherche de produits efficaces que l'on puisse employer dans ce but, on conclue que c'est très réduit le nombre de ceux qui prêtent vraiment utilité dans la pratique journalière.

Etant donné l'intérêt de la connaissance adéquate de ce groupe de pharmacos, on fait une courte révision des prescriptions et de l'emploi des plus connus. —On remarque l'importance de compter avec une provision de ce matériel dans les Services d'Emergence dans des conditions de complète effectivité quand les circonstances ainsi le demâdent.

BIBLIOGRAFIA

1. **Arena JM:** Poisoning. USA: Charles Thomas, 1979:50-7
2. **Armand J:** Antidotes et intoxications aiguës. Paris: Masson et Cie, 1971
3. Wirkstoffe in Pflanzenschutz-und Schädlings- bekämpfungsmitteln. Physikalisch-chemische und toxikologische Daten. Frankfurt: Industrie-verband Pflanzenschutz e/V. 1982
4. **Fernández G:** Antídotos y antagonistas. Montevideo: Universidad de la ROU, 1978
5. **Goodman LS, Gilman A:** Bases farmacológicas de la terapéutica. México: Interamericana, 1978: 763-71
6. **Repetto M:** Toxicología fundamental. Barcelona: Científico Médica, 1981: 131-42
7. **Skoutakis VA:** Clinical toxicology of drugs: Principles and practice. USA: Lea and Febiger, 1982: 3-18
8. **Spoerke DG, Jr:** Guide to the acquisition, storage and use of antidotes. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 498
9. **Proudfoot A:** Diagnosis and management of acute poisoning. London: Blackwell, 1982: 30-7
10. **Weil E:** Eléments de toxicologie industrielle. Paris: Masson et Cie, 1975: 249-64