



Toxicología clínica



Ramón Bataller Sifre, ed.



PUV

TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Educació. Materials 76

*José V. Balaguer Martínez
Luis Bataller Alberola
Ramón Bataller Sifre
José V. Brasó Aznar
Benjamín Climent Díaz
M. José Galindo Puerto
Marina Gisbert Grifo
José Guix García
Gemma Jorro Martínez
Manuel Labiós Gómez
Alfonso Mesejo Arizmendi
Pedro L. Pérez Martínez
Carmen Planells Herrero
Genaro Vera Sempere
Miguel Verdeguer Cuesta*

TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Ramón Bataller Sifre, ed.

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
2004

Colección: Educació. Materials
Director de la colección: Guillermo Quintás Alonso



Esta publicación no puede ser reproducida, ni total ni parcialmente, ni registrada en, o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, ya sea fotomecánico, foto químico, electrónico, por fotocopia o por cualquier otro, sin el permiso previo de la editorial.

© Los autores, 2004
© De esta edición: Universitat de València, 2004

Producción: Maite Simon
Fotocomposición y maquetación: Inmaculada Mesa
Cubierta:
Diseño: Pere Fuster (Borràs i Talens Assessors SL)
Tratamiento gráfico: Celso Hernández de la Figuera
Corrección: Pau Viciano i Isidre Martínez Marzo

ISBN: 978-84-370-9384-0
Edición digital

A nuestras familias y a nuestros maestros

Índice

PRÓLOGO, *Julio Marín Pardo*

PRESENTACIÓN

Capítulo 1. La toxicología clínica en el contexto de la medicina interna y general. Su nexa con la toxicología legal. Ubicación docente, *Ramón Bataller Sifre y Marina Gisbert Grifo*

Capítulo 2. Contribución a la farmacovigilancia en la toxicología clínica, *Carmen Planells Herrero*

2.1 Introducción

2.2 Marco conceptual

2.3 La farmacovigilancia: parte de la farmacoepidemiología

2.4 Sistemas de prevención de eventos adversos en los servicios de farmacia hospitalaria

Bibliografía

Capítulo 3. Diagnóstico y tratamiento general de las intoxicaciones agudas, *Alfonso Mesejo Arizmendi y Pedro Luis Pérez Martínez .*

3.1 Introducción y generalidades

3.2 Diagnóstico general orientado al tratamiento

3.3 Tratamiento general

Bibliografía

Capítulo 4. Intoxicaciones por alcohol y glicoles, *José Vicente Balaguer Martínez y Manuel Labiós Gómez*

- 4.1 Intoxicación por etanol (alcohol etílico)
 - 4.2 Intoxicación por metanol
 - 4.3 Intoxicación por etilenglicol
 - 4.4 Intoxicación por alcoholes isopropílico y n-propílicos
- Bibliografía

Capítulo 5. La epidemia global del tabaquismo, Genaro Vera Sempere y Benjamín Climent Díaz

- 5.1 Introducción
 - 5.2 Morbilidad y mortalidad: los costes atribuibles al tabaco
 - 5.3 La lucha frente al tabaquismo
 - 5.4 Conclusiones
- Bibliografía

Capítulo 6. Drogas de abuso, Benjamín Climent Díaz y M.^a José Galindo Puerto

- 6.1 Opiáceos
 - 6.2 Cocaína
 - 6.3 Cannabis
 - 6.4 LSD
 - 6.5 Anfetaminas
 - 6.6 Éxtasis
 - 6.7 GHB. Éxtasis líquido
 - 6.8 Ketamina
- Bibliografía

Capítulo 7. Intoxicaciones asociadas a infecciones y alimentos, José Guix García

- 7.1 Introducción
 - 7.2 Toxiinfecciones alimentarias
 - 7.3 Intoxicaciones alimentarias por toxinas de origen no bacteriano.
- Bibliografía

Capítulo 8. Intoxicaciones por psicofármacos, *Pedro L. Pérez Martínez y Alfonso Mesejo Arizmendi*

- 8.1 Consideraciones generales
 - 8.2 Rasgos clínicos comunes
 - 8.3 Implicaciones diagnósticas
 - 8.4 Intoxicación por fármacos hipnoticosedantes
 - 8.5 Intoxicaciones por antidepresivos
 - 8.6 Intoxicación por neurolépticos
 - 8.7 Intoxicación por anticonvulsivantes
 - 8.8 Intoxicación por litio
 - 8.9 Intoxicación por inhibidores de la MAO
- Bibliografía

Capítulo 9. Intoxicaciones por AINEs, metil-xantinas, fármacos car-diovasculares y antibióticos, *José Vicente Brasó Aznar, José Vicente Balaguer Martínez y Gemma Jorro Martínez*

- 9.1 Intoxicación por analgésicos no esteroideos
 - 9.2 Intoxicación por teofilina (metil-xantinas)
 - 9.3 Intoxicaciones por fármacos cardiovasculares
 - 9.4 Intoxicaciones por antibióticos y quimioterápicos
- Bibliografía

Capítulo 10. Intoxicaciones por metales pesados, *Genaro Vera Sempere y Benjamín Climent Díaz*

- 10.1 Plomo
 - 10.2 Mercurio
 - 10.3 Arsénico
 - 10.4 Cadmio
- Bibliografía

Capítulo 11. Intoxicaciones por venenos animales, *Ramón Bataller Sifre*

- 11.1 Rasgos de los venenos animales

- 11.2 Artrópodos
- 11.3 Reptiles
- 11.4 Animales acuáticos
- 11.5 Animales anfibios
- Bibliografía

Capítulo 12. Intoxicaciones por setas, plantas y hierbas medicinales, *Ramón Bataller Sifre y Luis Bataller Alberola*

- 12.1 Intoxicaciones por setas
- 12.2 Intoxicaciones por plantas y hierbas medicinales
- Bibliografía

Capítulo 13. Intoxicaciones por plaguicidas, *Pedro Luis Pérez Martínez y Alfonso Mesejo Arizmendi* .

- 13.1 Introducción
- 13.2 Intoxicación por insecticidas organofosforados
- 13.3 Intoxicación por insecticidas carbamatos
- 13.4 Intoxicación por insecticidas organoclorados
- 13.5 Intoxicación por herbicidas
- Bibliografía

Capítulo 14. Intoxicaciones por productos domésticos, *María José Galindo Puerto y Benjamín Climent Díaz*

- 14.1 Introducción
- 14.2 Intoxicación por cáusticos
- 14.3 Agentes de limpieza en general
- 14.4 Agentes de limpieza de sanitarios
- 14.5 Pulimentos
- 14.6 Detergentes y jabones
- 14.7 Limpiacristales
- 14.8 Acetona
- 14.9 Productos quitamanchas
- 14.10 Pilas tipo botón

Bibliografía

Capítulo 15. Intoxicaciones por productos industriales, *Miguel Verde-guer Cuesta*

15.1 Introducción

15.2 Clasificación de los tóxicos industriales

15.3 Tóxicos en algunos procesos e instalaciones industriales

15.4 La prevención de las intoxicaciones industriales

15.5 Tratamiento de las intoxicaciones industriales

Bibliografía

PRÓLOGO

Ninguna ciencia, en cuanto a ciencia,
engaña; el engaño está en quien no sabe.

MIGUEL DE CERVANTES

Escribir un prólogo es siempre un honor para el prologuista; en este caso es además una satisfacción, ya que el editor es un amigo querido y ha sido uno de mis maestros.

Para prologar hace falta tener un estado de ánimo adecuado y procurar que sea estético, pero además tiene que ser ético, procurando que no sea una introducción y que la extensión del mismo no sea un resumen del tratado para que no agote al lector antes de iniciarlo.

Pretendo que tenga una función («el por qué» del prólogo), y no se trata sólo de atraer al lector sino también procurar una buena lectura. Se trata de dar valor el texto y para ello es necesario dar valor el tema. Estas son las claves cualitativas a la base del prólogo: importancia, novedad, unidad y veracidad.

La importancia de una obra de toxicología clínica viene dada por las demandas de salud de la comunidad, que no sólo necesita de textos que en su mayoría son tratados de medicina legal, sino también por problemas agudos y crónicos que cada vez son más cotidianos, hasta el punto que existen asignaturas troncales con esta denominación en algunas universidades españolas; en otros casos, como en nuestra universidad, como asignatura optativa al principio y

como troncal en el nuevo plan de estudios, también múltiples cursos de posgrado con esta denominación.

La novedad se justifica ya que no existen obras clínicas tan completas en nuestro medio. Existe en mi conocimiento sólo otro tratado, pero con algunas lagunas que éste rellena; probablemente la próxima edición completará alguna que en este momento se escapa.

La unidad es evidente cuando existen capítulos en colaboración con otras disciplinas no clínicas (Medicina Legal, Farmacología, Psiquiatría) y analiza patologías que se presentan tanto con mucha frecuencia como aisladamente, y tanto de forma aguda como crónica.

La veracidad está contrastada por la experiencia y especialización de los distintos autores que colaboran en los diferentes capítulos. Al igual que en otras emergencias, una intoxicación aguda precisa con frecuencia un tratamiento urgente y la precocidad con que se instaura es directamente proporcional a su eficacia. La preparación de quien lo atiende es fundamental para responder a las necesidades de forma eficiente, igualmente la especialización permite orientar en patologías crónicas hacia la intoxicación crónica y su diagnóstico y tratamiento.

En este tratado, el editor ha elegido un gran número de autores con gran experiencia -cada uno especializado en una parte de esta disciplina tan amplia- y los ha coordinado para que las claves de la obra fuesen las que había fijado.

JULIO MARÍN PARDO

Presentación

El presente libro de toxicología clínica se fragua a partir del desarrollo del primer seminario y de sendos cursos del doctorado sobre dicha materia llevados a cabo estos últimos años en el ámbito del Departamento de Medicina de nuestra universidad, y por acuerdo con el Servei de Publicacions de la misma, en particular de la mano del profesor Guillermo Quintás Alonso.

En nuestro quehacer diario en el ámbito de la medicina asistencial, hemos de ajustar nuestra acción terapéutica a los posibles efectos indeseados de los fármacos. Por otro lado, estas sustancias y otras son empleadas con fines autolíticos por una serie de personas, que acaban necesitando ingreso hospitalario e incluso permanencia en la unidad de cuidados intensivos.

La Generalitat Valenciana criba sistemáticamente los efectos indeseados, toxicológicos, de las sustancias terapéuticas empleadas en medicina, así como también los derivados del uso, a menudo inadecuado, de las llamadas hierbas medicinales (Servicio de Farmacovigilancia).

Con todo, los dos tóxicos que mayor repercusión tienen en el conjunto de nuestra sociedad son el tabaco y el alcohol etílico. Por ser sustancias permitidas, a menudo se utilizan por costumbre y condicionan severos trastornos a un buen número de sus consumidores (cáncer de pulmón, lesiones de los órganos internos de diversa naturaleza y severidad), como es bien sabido y a menudo no suficientemente ponderado en la opinión pública. Junto a ellos, las

denominadas drogas de abuso han tenido desgraciadamente entrada en ámbitos juveniles y en personas adultas, con el engañoso señuelo, a veces, de que no sean trascendentes para la salud, en oposición a cuanto científicamente se sabe de sus repercusiones.

En el ámbito doméstico, agrícola e industrial hay una serie de intoxicaciones posibles, incluso con el empleo profesional de toda una serie de sustancias, intrín-seco a algunas de las actividades correspondientes que pueden condicionar tras-tornos agudos y en ocasiones crónicos, no siempre fáciles de detectar.

El entorno del campo, no habitual para las personas, dada la facilidad de los desplazamientos, puede condicionar trastornos derivados del contacto con determinados animales y/o plantas, como pueda ser la recolección de setas comestibles, que siguen constituyendo una amenaza para la salud.

Estos grupos de tóxicos y otros, con su posible impacto clínico, hacen razonable aglutinar todas estas cuestiones de modo ordenado en una monografía dirigida especialmente a los alumnos de Medicina en el campo de la Toxicología Clínica, que ya ha sido formalmente incluido en el nuevo plan de estudios de la licenciatura de Medicina, aunque confiamos que sea a su vez motivo de consulta y apoyo en el ejercicio profesional para los demás miembros del colectivo médico, tanto hospitalario como extrahospitalario.

Todos los colegas que han tenido a bien contribuir a la redacción de esta publicación merecen el reconocimiento por el esfuerzo llevado a cabo, en una tarea compartida por todos, si bien con un mayor peso en el caso de los doctores José Vicente Balaguer Martínez y Benjamín Climent Díaz.

Ante todo confiamos que de este modo se abra un camino de análisis asistencial y universitario en esta temática tan necesitada de implementación en nuestro medio y en particular en nuestra comunidad autónoma, si

se compara con lo hecho hasta ahora en otros lugares como, por ejemplo, Barcelona o Valladolid.

Por otro lado, deseamos agradecer al Servei de Publicacions de la Universitat de València y, en particular, al profesor Guillermo Quintás y a Maite Simón sus atinadas observaciones y su paciencia para la entrega y el ajuste del material que hemos ido estructurando.

Finalmente, mención especial merece la que, de alguna manera, es coautora de esta obra, María Dolores Alberola, mi mujer, para quien no encontraría palabras adecuadas destinadas a agradecerle su incondicional y amplia contribución.

RAMÓN BATALLER SIFRE

ABREVIATURAS

5-HT	5-hidroxi-triptamina
AAS	ácido acetil-salicílico
ADC	antidepresivos cíclicos
ADH	alcoholdehidrogenasa AINEs antiinflamatorios no esteroideos
ALA	ácido delta aminolevulínico ALA-D ácido delta aminolevulínico deshidratasa
AP	asistencia primaria
BAL	British anti-lewisite
BD	bitanediol
BEI	índice de exposición biológica
CDC	Central de Control de Enfermedades (Atlanta)
CE	consultas externas
CEL	concentración de exposición laboral
CID	coagulación intravascular diseminada
CL	concentración letal
DEA	Drug Enforcement Agency
DL	dosis letal
DMPS	dimercaptopropanosulfonato
DMSA	ácido dimercaptosuccinico
DOGV	<i>Diario Oficial de la Generalitat Valenciana</i>
EC	exposición corta
EDTA	etilen-diamino-tetraacético
EEPP	enfermedades profesionales
EG	etilenglicol
FCV	farmacovigilancia

FDA	Food and Drug Administration
GBL	gamma-butirolactona
GHB	gamma-hidroxibutirato
HTA	hipertensión arterial
IAP	intoxicaciones agudas por psicofármacos
IARC	Agencia Internacional de Investigación del Cáncer IB indicadores biológicos
IE	índice de exposición
IOC	insecticida órgano-clorado
IOF	insecticida órgano-fosforado
IP	índice de peligrosidad
IRA	insuficiencia renal aguda
ISTP	ingesta semanal provisional tolerable
MDA	metilen-dioxianfetamina
MDEA	metilen-dioxietanfetamina
MDMA	metilen-dioximetanfetamina
MEOS	sistema oxidativo microsomal para el etanol
MI	medicina interna
MMWR	<i>Morbidity Mortal Weekly Report</i>
MTAS	Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales
NAC	N-acetil-cisteína
NAD	nicotinamida-adenina-dinucleótido oxidada
NADH	nicotinamida-adenina-dinucleótido reducida
NAPQI	N-acetil-paravenzoquinoneimina
NMDA	N-metil-D-aspartato
NV	notificación voluntaria
OR	<i>odds ratio</i>
OSHA	Administración Americana de Seguridad y Salud Laboral PAI inhibidor del plasminógeno
PEEP	ventilación con presión positiva al final de la inspiración ppm partes por millón

PRA	problemas relacionados con la administración
PRM	problemas relacionados con los medicamentos
PT	potencial de toxicidad
PVC	presión venosa central
RAM	reacciones adversas a medicamentos
RD	real decreto
SAMU	servicio de asistencia médica urgente
SDRA	síndrome de <i>distress</i> respiratorio del adulto
SNC	sistema nervioso central
SNG	sonda sanogástrica
SNP	sistema nervioso periférico
T	toxicología
TC	toxicología clínica
TG	toxicología general
THV	<i>threshold limit values</i>
TI	toxicología industrial
TML	toxicología médico-legal
TSN	terapia sustitutiva con nicotina
UCA	unidad de conductas aditivas
UCI	unidad de cuidados intensivos
UM	urgencias médicas
UVI	unidad de vigilancia intensiva
VLA	valor límite admisible (de exposición profesional)
VLB	valor límite biológico
WHO	World Health Organization

1. La toxicología clínica en el contexto de la medicina interna y general. Su nexo con la toxicología legal. Ubicación docente

La toxicología clínica (TC) es la parte de la toxicología general (TG) que se ocupa del diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones en su amplio sentido. La Sociedad Española de Toxicología tiene actualmente en su seno una sección de TC.

La atención de pacientes con intoxicación aguda, muchos de ellos con intención autolítica, concierne inicialmente al hospital y, dentro del mismo, de entrada, al servicio de urgencias médicas (UM), en donde se les presta los primeros auxilios como complemento de los llevados a cabo por los equipos móviles de asistencia primaria (AP), el denominado SAMU (servicio de asistencia médica urgente).

Desde el servicio UM, a menudo tras unas horas, se trasfiere el paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para su atención específica y seguimiento. Al cabo de unos días, cuando el nivel de asistencia necesaria lo permite, se le suele trasladar al servicio de medicina interna (MI) en donde, a su vez, en el momento oportuno, se le dará el alta hospitalaria consiguiente si se ha logrado la curación o, al menos, la mejoría suficiente para seguir su atención en consultas externas (CE), del propio hospital o del centro de

salud y/o centro de especialidades del área sanitaria correspondiente. Ciertos casos (de adicción) seguirían controles en las unidades de conductas adictivas (UCA). En ocasiones -las menos- la severidad de la condición adictiva del paciente requerirá su traslado a la unidad de desintoxicación del propio hospital.

A la atención hospitalaria del paciente habrán contribuido distintos clínicos (internistas, intensivistas, toxicólogos médicos, nefrólogos, etc.), así como los servicios de farmacia-farmacología clínica, tanto para el suministro de los fármacos necesarios, generales, como de los especiales (antídotos), y el laboratorio central de bioquímica para las determinaciones de los niveles y la eliminación del tóxico responsable.

En la figura 1 se resumen estos distintos eslabones de atención al intoxicado.



Fig. 1. Estructura del proceso de atención al intoxicado.

Si se produjese la muerte del paciente se lleva a cabo la actuación médico-legal a que se refiere la figura 2. En todo caso, aunque la intoxicación no resulte mortal, las implicaciones jurídicas que pueda haber requieren la consideración médico-legal correspondiente por parte de los clínicos del hospital (figura 3).

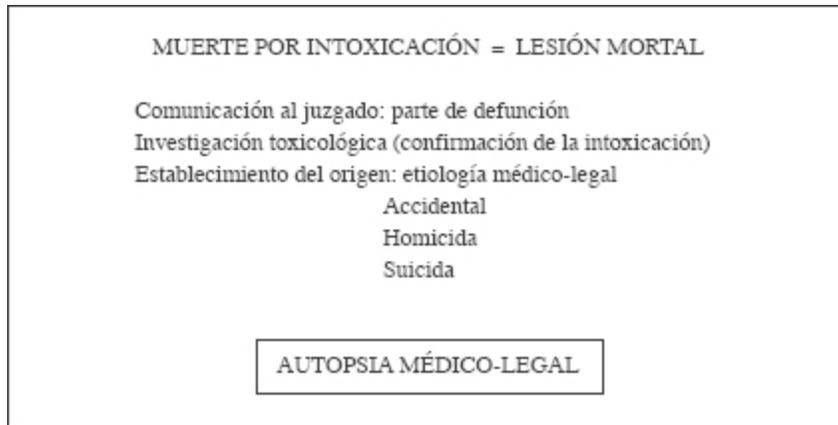


Fig. 2. Toxicología clínica: aspectos médico-legales. Intoxicación mortal.

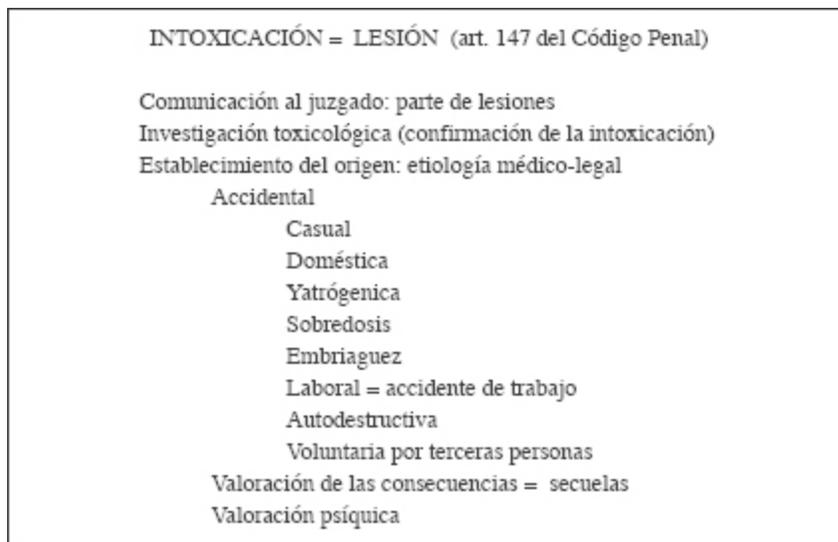


Fig. 3. Toxicología clínica: aspectos médico-legales. Intoxicación aguda no mortal.

La figura del toxicologista médico ya viene siendo operativa en algunos países (Ellenhorn, 1997) y es notorio que en el nuestro se desarrolle cada vez más, en el marco de las unidades de TC. A dicho especialista médico se le requerirá una formación clínica general (MI y/o medicina general), en sus diversas vertientes (UM, MI, UCI), si bien su actividad habrá de materializarse en una de dichas áreas, o bien, alternativamente, en cada una de ellas. Las unidades de TC, por su propia naturaleza, tendrán carácter multidisciplinar, como se especifica en la figura 4.

Dado el carácter plurilesional que a menudo comportan las intoxicaciones (tubo digestivo, aparato respiratorio, hígado, riñón, etc.), podrá requerirse, desde las áreas de atención general (MI, UCI) el concurso de diversos especialistas en el contexto médico de organigrama asistencial del hospital, en particular de tercer nivel, universitario o no.

Todas las sustancias son potencialmente tóxicas y «entre alimento, medicamento, tóxico o veneno no habría otra diferencia que la dosis» (Gisbert Calabuig, 1985). Con todo, determinadas sustancias (por ejemplo, el arsénico, los cáusticos, etc.) tienen una connotación no inicialmente alimentaria y/o terapéutica sino más bien lesiva para el organismo, frente a los fármacos cuya actividad habría que resaltar como curativa o, al menos, lenitiva. Si se añade una intención perversa, de producir un daño e incluso la muerte por parte de quien suministra o administra una sustancia, ésta adquiere también la condición de veneno.

Con la entrada de la era industrial, la toxicología en general experimenta un enorme impulso, por el empleo de innumerables sustancias, potencialmente nocivas, en la elaboración de numerosos productos y en el tratamiento - cuando no manipulación- de productos alimentarios para hacerlos más rentables (por su abundancia, grosor o color). En este ámbito se desarrolla la toxicología industrial (TI), en cuya atención y conocimiento se implica la ciencia química en su conjunto así como, médicamente, en sentido preventivo, especialmente la denominada *medicina laboral*.

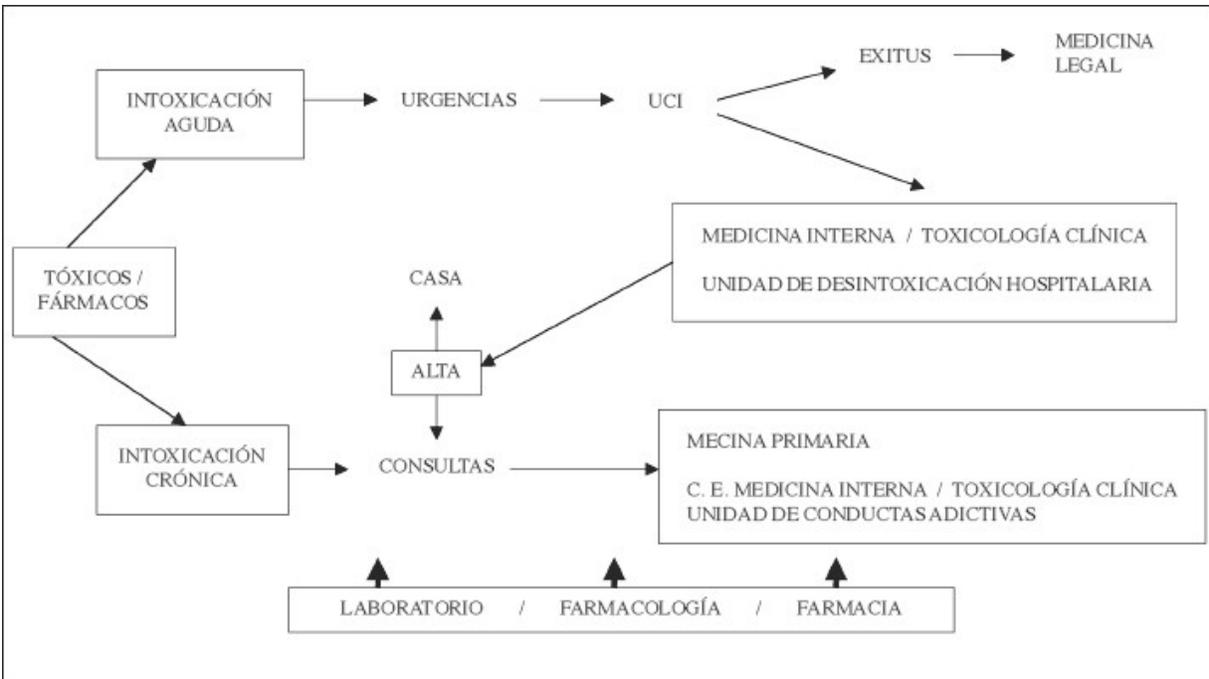


Fig. 4. Esquema de asistencia clínica al intoxicado.

El enorme desarrollo de la industria farmacéutica (la segunda en volumen económico actual a nivel planetario, si se asocia a la industria química en su conjunto) viene conllevando *per se* su posible uso inadecuado e indiscriminado, así como cuanto comporta la inadecuada respuesta a su acción por parte de los pacientes, unas veces por razones de orden alérgico (hipersensible) y menos veces del tipo de la descrita más recientemente como hipersensitividad química. El empleo de sustancias farmacológicas en medicina clínica constituye un amplio campo de análisis y, por numerosos factores actuantes, motivo, a su vez, de atención médica, al añadir problemas no deseados a los que ya tenía el paciente afectado (yatrogenia medicamentosa).

La inserción en el nuevo plan de estudio de la licenciatura de Medicina, en 1990, de la TC como materia específica para la formación del médico básico ha satisfecho una necesidad sentida durante años.

Actualmente se viene impartiendo en cuanto tal la toxicología (T), especialmente la médico-legal (TML), en el currículo de Medicina, y en concreto en la Universitat de València en el Departamento de Medicina y Salud Pública, Bromatología, Toxicología y Medicina Legal. Bajo la denominación de *Toxicología Forense*, se imparten cinco lecciones, con especial énfasis (dos lecciones) en el diagnóstico tanatológico y químico-toxicológico, con una lección relacionada con el diagnóstico y tratamiento general clínico (de urgencias) del intoxicado.

El hecho de haberse ido impartiendo en nuestras facultades ya desde mucho tiempo atrás la TML dentro del módulo correspondiente de medicina legal supone lógicamente que se tenga que coordinar la docencia de la TC con la de TML. Resultan dos contenidos complementarios uno del otro, y se deben evitar posibles solapamientos de cara a los alumnos de nuestras facultades.

En efecto, los objetivos que entendemos como específicos de la enseñanza TC son los siguientes:

1. Conocer el contenido global de la materia de la TC, con especial énfasis en las sustancias condicionantes de intoxicaciones en el ámbito del ejercicio clínico (intoxicaciones medicamentosas), en ocasiones utilizadas por los pacientes con finalidad autolítica; en este sentido, adquirir el hábito de comunicar efectos indeseados de la medicación usual en el ejercicio profesional y contribuir con las autoridades a la denominada *farmacovigilancia*.
2. Conocer y adoptar la metódica adecuada en la atención de pacientes con trastornos derivados de uso y abuso de sustancias tóxicas, de fuerte vigencia histórica y social (alcohol, tabaco, marihuana, cocaína, etc.), con especial atención a sus manifestaciones clínicas y a la recogida de muestras para investigación toxicológica.

3. Conocer el nexo y el modo de trabajo conjunto de las áreas de intoxicaciones con otras disciplinas y áreas implicadas en esta problemática (Departamento de Medicina Legal, Farmacia, Farmacología Clínica y Laboratorio Central de Bioquímica Clínica).
4. Asistir y participar en las áreas clínicas en donde se atiende a los pacientes con intoxicaciones (salas de medicina interna, de intensivos, consultas externas de TC y también urgencias médicas), y familiarizarse con los procesos que más frecuentemente son motivo de asistencia médica.
5. Conocer teóricamente y en su incidencia real intoxicaciones casuales del medio habitual (laboral - agrícola e industrial-, ámbito familiar, actividades lúdicas -contacto con la naturaleza-, etc.).
6. Finalmente, completar sus conocimientos acerca de las llamadas hierbas medicinales, de uso frecuente -y a menudo indiscriminado-, así como conocer los cuadros patológicos más frecuentes que pueden comportar.

Bibliografía

- ELLENHORN, M. J. (1997): *Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, Baltimore, Williams & Willkins.
- GISBERT CALABUIG, J. A. (1985): *Medicina legal y toxicología*, Valencia, Saber.

2. Contribución de la farmacovigilancia a la toxicología clínica

2.1 Introducción

Uno de los problemas que más preocupan hoy en día son las cifras de prevalencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) que padecen los pacientes. En efecto, entre un 3-5 % (Planells, 1993) de las admisiones hospitalarias son motivadas por efectos adversos a medicamentos y entre un 10-20 % de pacientes hospitalizados experimenta una reacción adversa generando, en un 20 % de éstos, un aumento su estancia hospitalaria (Lazarou, 1998). Otro tipo de PRM, además de los efectos adversos, son los errores de medicación que pueden tener lugar a diferentes niveles, en la prescripción, transcripción, dispensación, formulación y administración de medicamentos. Está demostrado en diferentes estudios prospectivos que las cifras de errores de medicación oscilan entre un 1-10 % de la medicación administrada a los pacientes. Es, por lo tanto, un objetivo prioritario para mejorar la calidad asistencial disminuir los PRM.

De los datos anteriormente señalados cabe deducir que las reacciones adversas a medicamentos (RAM) requieren una especial atención, puesto que contribuyen a un aumento de las hospitalizaciones, prolongan la estancia hospitalaria y, en algunos casos, provocan la muerte. Es,

por tanto, necesario implantar sistemas de farmacovigilancia con el fin de establecer la prevalencia de las RAMs, así como caracterizar las tendencias en la presentación de las mismas y, puesto que un número importante de ellas es prevenible, se pueden reducir las admisiones hospitalarias, la morbilidad, la mortalidad y el gasto económico de la asistencia sanitaria hospitalaria.

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Definición de farmacovigilancia

Se entiende por farmacovigilancia el conjunto de procedimientos de detección, registro y evaluación de las reacciones adversas a medicamentos, para la determinación de su prevalencia con la finalidad de su prevención, basados en el estudio sistemático de las acciones de los medicamentos (Laporte, 1993).

Los objetivos de todo programa de farmacovigilancia son (Planells, 2001):

- La detección precoz de los efectos adversos, especialmente de los más graves.
- Describir nuevas reacciones adversas a medicamentos (RAM) y evaluar su significación clínica.
- Establecer la frecuencia real de las RAM.
- Determinar los factores que predisponen a la aparición de las RAM.
- Desarrollar programas de formación e información en materia de RAM, dirigidos a todo el personal sanitario.
- Adoptar medidas encaminadas al tratamiento eficaz y a la prevención de las RAM.

2.2.2 Necesidad del desarrollo de la farmacovigilancia

Todos los efectos de un fármaco son el resultado de complejas interacciones entre el fármaco, el paciente y su condición fisiopatológica, así como de un número variable de factores extrínsecos conocidos y/o desconocidos que pueden modificar su respuesta. Los efectos adversos de los medicamentos no están exentos a esta complejidad, imposible de determinar en los ensayos clínicos previos a su comercialización debido a (Laporte, 1993):

- Bajo número de pacientes expuestos que impide detectar RAM poco frecuentes.
- Exclusión de pacientes por:
 - Situación clínica compleja:* que reciban terapia múltiple para el tratamiento de enfermedades concomitantes, que presenten complicaciones como insuficiencia renal o hepática
 - Edad:* se excluyen las edades extremas
 - Embarazo*
- Duración corta (los efectos a largo plazo no pueden detectarse)
- Indicaciones estrictas

2.2.3 Definición de efecto adverso a un medicamento

Según la OMS (1969), las RAM se definen como: «todo efecto perjudicial e indeseado, que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica».

Respecto a la definición de RAM se debe puntualizar que se excluyen de la misma (Planells, 2001):

- los errores (administración, dosificación, etc.)

- sobredosificación accidental o intencionada
- incumplimiento de la prescripción
- no obtención del efecto terapéutico

De modo que las intoxicaciones por medicamentos no son efectos adversos aunque sí son problemas relacionados con medicamentos al igual que errores, incumplimiento y fallo terapéutico.

Por otro lado, en último término se debe considerar a la especialidad farmacéutica la responsable del efecto adverso, puesto que las diferencias de formulación pueden entrañar cambios en la biodisponibilidad del principio activo e influir en la aparición de RAM o bien la variación de los excipientes entre una marca y otra.

Eventos adversos a medicamentos: daños potenciales o reales derivados de una intervención relacionada con un medicamento (Lacasa, 2001). Este término engloba tanto a las RAM como a los errores de medicación e intoxicaciones por fármacos. En términos generales podemos decir que hablamos de RAM cuando los medicamentos se utilizan de modo apropiado, y de errores de medicación cuando se utilizan de modo inapropiado.

2.2.4 Características que definen una reacción adversa en un paciente concreto

Idealmente, un efecto adverso a un medicamento que tiene lugar en un paciente debe estar definido por las siguientes características (Venning, 1987):

a) Manifestaciones clínicas o analíticas subjetivas y/o objetivas y la secuencia temporal con respecto a los medicamentos implicados

b) Grado de severidad. Venulet establece las siguientes categorías: