



# Aportación analítica al proceso de atención al paciente intoxicado. Experiencia en la Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Universitario Son Dureta

Bartomeu Castanyer Puig

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

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

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

TESIS DOCTORAL

**Aportación analítica al proceso de atención al paciente  
intoxicado. Experiencia en la Unidad de Toxicología Clínica del  
Hospital Universitario Son Dureta.**

AUTOR:

BARTOMEU CASTANYER PUIG.

DIRECTOR:

SANTIAGO NOGUÉ XARAU.

DEPARTAMENT DE SALUT PÚBLICA.

FACULTAT DE MEDICINA.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

**Fecha de lectura: 28 de Septiembre de 2012**

**Lugar: Facultat de Medicina - Universidad de Barcelona**

**Valoración definitiva: Apta Cum Laude**

## ÍNDICE.

## Página

<b>1.- AGRADECIMIENTOS.</b>	<b>5</b>
<b>2.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS.</b>	<b>13</b>
<b>3.- INTRODUCCIÓN.</b>	<b>17</b>
<b>3.1.- La Toxicología Clínica.</b>	<b>19</b>
<b>3.2.- Los Registros de Intoxicaciones.</b>	<b>22</b>
<b>3.3.- Las Unidades de Toxicología Clínica.</b>	<b>25</b>
<b>3.4.- El laboratorio clínico y la Toxicología</b>	<b>26</b>
<b>4.- HIPÓTESIS.</b>	<b>35</b>
<b>5.- OBJETIVOS.</b>	<b>39</b>
<b>6.- MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>43</b>
<b>6.1.- De la primera hipótesis y el primer objetivo relacionados     con el registro de intoxicados.</b>	<b>45</b>
<b>6.2.- De la primera hipótesis y el primer objetivo relacionados     con la capacidad analítica del laboratorio</b>	<b>48</b>
<b>6.3.- De la segunda hipótesis y el segundo objetivo.</b>	<b>50</b>
<b>6.4.- De la tercera hipótesis y el tercer objetivo.</b>	<b>52</b>

<b>7.- RESULTADOS.</b>	<b>57</b>
7.1.- Obtenidos en relación a la primera hipótesis y el primer objetivo.	59
7.2.- Obtenidos en relación a la segunda hipótesis y el segundo objetivo.	79
7.3.- Obtenidos en relación a la tercera hipótesis y al tercer objetivo.	85
<b>8.- DISCUSIÓN.</b>	<b>87</b>
8.1.- Relativa a la primera hipótesis y el primer objetivo.	89
8.2.- Relativa a la segunda hipótesis y el segundo objetivo.	93
8.3.- Relativa a la tercera hipótesis y el tercer objetivo.	99
8.4.- Relativa al papel del laboratorio clínico y del analista clínico en el proceso de atención al enfermo intoxicado.	105
<b>9.- CONCLUSIONES.</b>	<b>111</b>
9.1.- Sobre la primera hipótesis y el primer objetivo.	
9.2.- Sobre la segunda hipótesis y el segundo objetivo	
9.3.- Sobre la tercera hipótesis y el tercer objetivo.	
9.4.- Sobre la Unidad de Toxicología Clínica del HUSD.	
<b>10.- ANEXOS.</b>	<b>115</b>
10.1.- Anexo 1.	117
10.2.- Anexo 2.	121
10.3.- Anexo 3.	129
10.4.- Anexo 4.	135
10.5.- Anexo 5.	139
<b>11.- BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>145</b>

## **1.- AGRADECIMIENTOS**

**A mi Director de Tesis, Dr. Santiago Nogué Xarau.**

**Al Dr. Jordi Puiguriquer.**

**Al Dr. Bernardino Barceló.**

**A todos los integrantes de la Comisión de Toxicovigilancia y de la Unidad de Toxicología Clínica.**

**A todos los que desde la Dirección del Hospital creyeron en nosotros y nos apoyaron.**

**A los compañeros de la Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología de la SEQC.**

**A la Dra. Lidia Martínez, del Hospital Sant Joan de Deu.**

**Al Servicio de Análisis Clínicos del HUSD/HUSE.**

**A mi familia; Lena, Aina y Pau.**

## 2.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

<b>AACT:</b>	American Academy of Clinical Toxicology
<b>ABMT:</b>	American Board of Medical Toxicology
<b>AETOX:</b>	Asociación Española de Toxicología
<b>AUC:</b>	Área bajo la curva
<b>BZD:</b>	Benzodiacepinas
<b>COHb:</b>	Carboxihemoglobina
<b>Cmáx:</b>	Concentración máxima alcanzada
<b>DAU:</b>	Drogas de abuso en orina
<b>FETOC:</b>	Fundación Española de Toxicología
<b>FN:</b>	Falso negativo
<b>FP:</b>	Falso positivo
<b>CG- MS:</b>	Cromatografía de gases con detector de masas
<b>CG – MS/MS:</b>	Cromatografía de gases con detector de masas en tándem
<b>ISRS:</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>ISO 15189:</b>	Norma específica de acreditación de los laboratorios clínicos
<b>GITAB:</b>	Grupo de Trabajo de Toxicología de la SOCMIC
<b>GHB:</b>	Gamma hidroxibutirato (éxtasis líquido)
<b>HUSD:</b>	Hospital Universitario Son Dureta
<b>HUSE:</b>	Hospital Universitario Son Espases
<b>HPLC-UV</b>	Cromatografía líquida de alta presión con detector ultravioleta.
<b>LC- MS:</b>	Cromatografía líquida con detector espectrómetro de masas
<b>MDMA:</b>	Metileno- dioxo- metanfetamina (éxtasis)
<b>PD:</b>	Farmacodinamia
<b>PK:</b>	Farmacocinética
<b>SIT:</b>	Servicio de información toxicológica
<b>SEMES:</b>	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
<b>UTC:</b>	Unidad de Toxicología Clínica
<b>SOCMIC:</b>	Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica
<b>Tmáx:</b>	Tiempo en el cual se alcanza la concentración máxima
<b>TK /TD:</b>	Toxicocinética /Toxicodinámica
<b>TOP 50:</b>	Los cincuenta tóxicos más prevalentes

<b>TOP DRUGS:</b>	Fármacos y drogas ilegales de prevalencia superior al 1%
<b>PCT:</b>	Paracetamol
<b>PCTo:</b>	Paracetamol en orina
<b>SUH:</b>	Servicio de urgencia hospitalario
<b>SEQC:</b>	Sociedad Española de Química Clínica
<b>t1/2:</b>	Semivida de eliminación, vida media de eliminación



### 3.- INTRODUCCIÓN.

### 3.1. – La Toxicología Clínica.

La toxicología es una disciplina que se ha ido desarrollando lentamente a través de los años, desde los primeros pasos en los que esencialmente se basaba en la observación de los efectos dañinos de los productos naturales sobre las personas, hasta su consideración actual como ciencia analítica. El estudio de este desarrollo es sin duda muy interesante, desde los inicios documentados en el papiro de Ebers (1500 a.C) en los que se detalla el uso de la cicuta, acónito, opio, plomo, cobre y antimonio.

Hipócrates (400 a.C) documentó otros venenos y estableció algunos de los principios toxicológicos sobre la dosificación excesiva y el tratamiento de algunas intoxicaciones (1). Dioscórides, médico griego de la corte del emperador romano Nerón, intentó establecer una clasificación de los venenos a partir de su origen vegetal, animal o mineral. En estos inicios, el estudio de los venenos estaba muy mediatizado por el hecho bastante frecuente de la utilización de productos tóxicos con finalidad homicida. Esto sin duda ayudó al desarrollo de conocimientos sobre las capacidades tóxicas de muchos productos naturales y también favoreció el estudio de neutralizantes de dichos efectos, los antidotos. Es muy citado el caso del rey Mitridates VI de Ponto, que ingería regularmente una mezcla de 36 ingredientes para protegerse contra eventuales intentos de envenenamiento. Fue tan común la práctica de envenenamientos en Roma que en el año 82 a.C promulgó *la Lex Cornelia*, la primera ley contra el envenenamiento, siendo además instrumento regulador sobre los dispensadores de productos medicamentosos.

Poco antes del Renacimiento, Maimónides (1135 – 1204) escribía sobre los antidotos y envenenamientos producidos por insectos y animales, así como también recuperó algunas de las ideas de Hipócrates. En la Italia renacentista, el envenenamiento llegó a ser una parte integral de la escena política, llegando a altos niveles de sofisticación como es el caso del “*acqua toffana*”, un cosmético que contenía arsénico. El uso de sustancias tóxicas por parte de prominentes familias como los Borgia, con ramificaciones en las jerarquía católica y en sus conspiraciones políticas, fue muy activa y llevó, como en el caso de Catalina de Medici, a documentar detalladamente circunstancias tales como el tiempo de respuesta al tóxico, su eficacia, su especificidad de acción y los signos y síntomas que se producían.

La figura fundamental en este momento histórico para el desarrollo de la Toxicología es Paracelso (1493-1541), que estableció una de las piezas angulares en su estructura al propugnar que la experimentación es esencial en el examen de la respuesta a las sustancias químicas, pero sobre todo y principalmente por dejar constancia de la primera expresión razonable de la relación entre dosis de tóxico y

respuesta del organismo, al afirmar que las propiedades terapéuticas y tóxicas de las sustancias químicas son a veces indistinguibles salvo por la dosis (“Toda sustancia sin excepción, es un veneno. La dosis correcta diferencia un veneno de un remedio”).

La revolución industrial y política del Siglo XIX, con el desarrollo de la química orgánica, aportó una ingente cantidad de productos químicos sintéticos, todos ellos con un potencial tóxico lo que hizo que se iniciara el desarrollo de la ciencia toxicológica de manera similar a tal como la consideramos hoy.

Sin embargo, para llegar al establecimiento de la toxicología como una ciencia absoluta, se debe de considerar la obra y la figura de Mateu Josep Bonaventura Orfila (1787 – 1853). Menorquín de nacimiento y considerado actualmente como el padre de la toxicología moderna (2), Orfila desarrolló toda su vida profesional en Francia donde enseñó en la Universidad de Paris y fue el médico personal de Luis XVIII. Escribió en 1815 el primer libro de toxicología general sobre los efectos adversos de los productos animales, vegetales y minerales. Antes de esta publicación, la toxicología había sido fundamentalmente descriptiva, dejando grandes huecos de información abiertos a interpretaciones con frecuencia erróneas, sirviendo a menudo corazonadas intuitivas como única base sólida para determinar la causa del incidente tóxico.

Orfila estableció la importancia del análisis químico en el establecimiento de la causa definitiva de la intoxicación, e incluso elaboró o modificó procedimientos analíticos, algunos aún en uso, para detectar sustancias químicas específicas en fluidos biológicos. Sus trabajos nos llevan a valorar uno de los aspectos que son diferenciales en la Toxicología Moderna respecto a otras disciplinas, la multidisciplinariedad, al actuar el mismo Orfila indistintamente como químico o como biólogo, en definitiva como un experimentador interesado en estudiar y resolver las causas y los efectos de los productos tóxicos en el organismo humano, ya que como perfectamente define en la introducción de su obra, la toxicología es la ciencia que se ocupa de los venenos y de su búsqueda en el cuerpo humano.

También señala que no se puede resolver satisfactoriamente una intoxicación si no se dan respuesta a una serie de preguntas que considera fundamentales, tales como conocer que acción produce el tóxico sobre el organismo, cómo se debe actuar para combatir sus efectos e impedir su acción, y finalmente como se puede constatar su presencia.

La toxicología clínica estudia los cambios fisiopatológicos específicos causados por agentes tóxicos de cualquier procedencia, el manejo de estos eventos y todos los

aspectos relacionados con la interacción entre los productos tóxicos y los humanos. Estas exposiciones a los tóxicos varían desde la sobredosis aguda, accidental o deliberada, hasta exposiciones crónicas, tanto ambientales como ocupacionales.

El advenimiento de la era industrial comportó un incremento significativo y multifactorial de las intoxicaciones humanas. En primer lugar, la introducción en la vida cotidiana de múltiples productos químicos, prácticamente todos potencialmente nocivos. También en la enorme proliferación de la industria farmacéutica y la alimentaria, con la consiguiente abundancia de medicamentos y alimentos. A todo ello debe añadirse la generalización y el mal uso de medicamentos, principalmente psicotrópicos y también nuevos comportamientos sociales en los que el elemento tóxico ejerce una función no secundaria sino principal, como el elemento aglutinador del grupo.

Actualmente la Toxicología es una ciencia que al recoger aportaciones de principios y técnicas de numerosas disciplinas básicas como la Biología, Genética, Química, Bioquímica, Fisiología y Botánica, ha ido desarrollando subdisciplinas específicas que atestiguan la diversidad de campos de acción de la misma (3). Estas aportaciones concretas han conformado la Toxicología tal como la observamos hoy día, una ciencia que nos permite diferenciar entre otras a las siguientes áreas especializadas: Industrial u Ocupacional, Ambiental, Veterinaria, Forense y Clínica.

En la década de los años 60 del pasado siglo XX, paralelo al proceso de estructuración y organización de la atención urgente en los Hospitales, empezaron a aparecer las primeras sociedades científicas dedicadas específicamente a la Toxicología Clínica, como la *European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists* (EAPCCT) en 1964, y la *American Academy of Clinical Toxicology* (AACT) en 1968, creadas con el objetivo de profundizar en el conocimiento y la comprensión del diagnóstico y tratamiento de todas las formas de intoxicación, fomentando el desarrollo de terapias seguras y eficaces para el tratamiento de intoxicación humana y animal. También cabe destacar que en 1974, la AACT estableció el *American Board of Medical Toxicology* (ABMT) para certificar a los médicos en la especialidad de la toxicología clínica.

En nuestro país la Toxicología Clínica no está reconocida oficialmente como especialidad médica. En 1996 se publicó en el Boletín Oficial del Estado la Resolución del Consejo de Universidades por la que se creaba en las universidades españolas el Área de Toxicología, con un programa formativo en el que participan diversas facultades y estudios de pre y post-grado, pero sin que hasta la fecha se haya unificado

su contenido en el ámbito concreto de la Medicina y sin que se hayan definido unos contenidos básicos y unificados en las Facultades españolas (4).

Sin embargo es esperanzador el hecho de que la especialidad de Medicina de Urgencias y Emergencias (MUE) podría ser regulada oficialmente en breve, debido al reconocimiento por parte del Ministerio de Sanidad de las alegaciones presentadas por la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), y que resitúa a la Medicina de Urgencias como una especialidad primaria al mismo niveles que cualquiera de las 44 especialidades a las que se puede acceder actualmente en España por la vía MIR (5). Su creación implicaría una formación específica en el campo de la Toxicología, lo que podría llevar a la creación de áreas concretas de profesionales con dedicación preferente a la Toxicología Clínica.

### **3.2.- Los registros de intoxicaciones.**

El registro detallado de los casos de intoxicaciones es una pieza básica para poder desarrollar un trabajo asistencial de calidad en el campo de la Toxicología, ya que es necesario conocer las características de la intoxicación en el área geográfica cercana para estudiar los patrones de consumo de tóxicos y analizar tendencias en las intoxicaciones (6).

Al mismo tiempo, el Registro permite objetivar datos puramente asistenciales, establecer la cantidad de recursos aplicados en dicha asistencia, e identificar aspectos tan relevantes como la calidad de la asistencia que se ofrece a estos pacientes.

Se debe diferenciar el registro de las solicitudes de demanda de información toxicológica telefónica efectuadas por el público o los profesionales de los centros de información toxicológica de los registros hospitalarios de intoxicaciones. Aunque de ambos registros se obtendrán informaciones relevantes, el objeto de este trabajo es el hospitalario.

Desde la creación en 1953, en el *Presbyterian – Saint Luke Hospital* de Chicago, del primer centro de información toxicológico del mundo, el disponer de centros receptores que registren datos concernientes a las intoxicaciones y que además facilitan información rápida y fiable para ayudar tanto al conocimiento del tóxico implicado como del tratamiento más adecuado, se ha mostrado como un instrumentos básico y esencial (7,8).

En nuestro país, existe un déficit evidente en los registros específicos de ciertas patologías como la Toxicología, lo que no facilita su conocimiento (9). Una de

las causas es la ausencia de una legislación específica que exija la recogida sistemática de datos en estos pacientes, como ocurre en otros países. Este hecho conlleva que los registros de intoxicados a nivel nacional sean prácticamente inexistentes, disponiéndose tan sólo de la información que proporcionan los datos referentes a la mortalidad, obtenida a partir de los certificados de defunción o informes judiciales, datos cuya aportación si es de preceptivo cumplimiento.

En España existen una serie de registros de datos que aportan poca información clínica o asistencial, ya que se refieren a encuestas sobre patrones de consumo de drogas a grupos de población, como los que elabora anualmente el Observatorio Español de Drogas del Ministerio de Sanidad y Consumo (10). Se dispone además desde 1971 del Servicio de Información Toxicológica (SIT) con dependencia del Ministerio de Justicia. Este SIT aporta información a profesionales y al público en general 24 horas al día todos los días del año, pero no publica de manera sistemática, como otros países, el resultado de sus intervenciones.

Existe asimismo un registro sobre intoxicaciones por productos químicos a través del Programa Español de Toxicovigilancia del Ministerio de Sanidad y Consumo, iniciado en el año 1999 por la Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología (AETOX) y que cuenta con una participación intermitente de 24 hospitales públicos del territorio nacional (11,12).

Diversos han sido los intentos de elaborar registros específicos para los intoxicados a escala nacional, autonómico o incluso local, pero las dificultades para poder costear la continuidad que exige dicha actividad han provocado que estos nobles intentos sean poco menos que excepciones. Entre ellos cabe destacar el proyecto MULTICATOX que en el año 1995 intentó analizar la situación de la asistencia a los intoxicados en el ámbito de la mayoría de servicios de urgencias de hospitales públicos de Catalunya (13), o el grupo de trabajo de intoxicaciones de la SEMES, que en el año 2000 crearon el proyecto SEMESTOX y repitieron la experiencia con el objetivo de analizar todo el territorio nacional, pero sólo contó con una participación limitada (14). El mismo grupo lo intentó de nuevo en el año 2006 con el proyecto HISPATOX, con unos resultados de participación similares.

Se debe hacer mención a registros hospitalarios individuales o locales, los cuales, a pesar de las dificultades para su labor diaria y continuada desde principios mediados de los años 90, hay constancia de que siguen realizando dicha actividad, y en cierto modo han sido nuestro ejemplo a seguir: Unidad de Toxicología Clínica del

Hospital Clínic de Barcelona y Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Clínico de Zaragoza.

Sin duda deben existir otros registros hospitalarios que recojan la actividad específica relacionada con la asistencia a paciente intoxicado, más aún con la aparición de las nuevas herramientas de registro de información y de informatización, pero sin la tradición, constancia, y, sobre todo, los años de experiencia de las mencionadas. Existen en este aspecto registros de actividades específicas, como es el caso del registro de *exitus* que ha puesto en marcha la Fundación Española de Toxicología (FETOC), o de registros temporales de actividad asistencial de algunos hospitales referida a drogas de abuso.

### **3.2.1.- El registro de intoxicaciones del HUSD.**

El proceso de elaboración del Registro empezó en el año 2004 como uno de los objetivos fundacionales de la Comisión de Toxicovigilancia del HUSD. Este registro de intoxicaciones aporta respuesta a la necesidad interna de conocer específicamente los datos epidemiológicos y asistenciales referentes a los intoxicados atendidos en nuestra población, que por sus características geográficas tiene un carácter insular.

Este Registro cuenta con la particularidad de dar especial relevancia al registro de los datos proporcionados por servicios complementarios al diagnóstico, respondiendo así al carácter multidisciplinario de la Unidad de Toxicología Clínica (UTC), destacando el registro de los datos analíticos, con apartados específicos en los que se registran los parámetros solicitados y sus resultados. También se registran las pruebas complementarias de imagen.

El número total de intoxicados que se incluyen en este registro experimentó un crecimiento exponencial durante los 3 primeros años, debido a dos factores, en primer lugar al incremento global del número de urgencias atendidas en este período de tiempo, y segundo y principal por la mejoría de los sistemas y circuitos utilizados para la detección de los intoxicados atendidos en el HUSD.

Se definieron los campos de respuestas necesarias para que además de la información específica toxicológica, se pudieran establecer comparaciones con series y estudios precedentes (MULTICATOX, SEMESTOX). Asimismo se diseñaron de manera que permitieran su acceso desde el entorno web, y que la explotación posterior de datos fuera compatible con las herramientas de extracción estadística habituales.

### 3.3.- Las Unidades de Toxicología Clínica (UTC).

Para adecuar los recursos sanitarios a la realidad de incremento de los pacientes que acuden intoxicados a los servicios de urgencia y a la necesidad ineludible de una perspectiva multidisciplinar para un mejor tratamiento de los mismos, surgió en la Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología (AETOX), la idea de crear UTC como instrumento operativo integrador de los profesionales de distintos servicios hospitalarios interesados en conseguir una mejora de los diferentes procesos implicados en la atención global al intoxicado (15).

La atención de los pacientes con intoxicación aguda concierne inicialmente al Hospital, y dentro del mismo, en la mayor parte de los casos, la atención se realiza principalmente en los Servicios de Urgencias Médicas, donde se prestan los primeros auxilios como complemento a los aportados, en su caso, por los equipos móviles de asistencia médica urgente.

Sin embargo, debido al vacío legal existente, la atención puede recaer en diferentes Servicios Clínicos dependiendo de la existencia o no de profesionales interesados (16). Al ser algunas veces el intoxicado un enfermo crítico, la atención del mismo ha recaído en los Servicios de Medicina Intensiva, siendo muy destacable la aportación del grupo de trabajo de Intensivistas de Catalunya (GITAB) de la *Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica* (SOCMIC).

Según la evolución del paciente, este puede ser dado de alta directamente desde el Servicio de Urgencias o trasladado a diferentes Servicios, fundamentalmente los de Medicina Interna, Psiquiatría y Medicina Intensiva.

Esta situación ha generado que el toxicólogo clínico sea un especialista sin especialidad, que ha ido estableciendo alianzas estratégicas con diferentes Servicios y Especialidades, creando relaciones de simbiosis entre ellas (17).

Las UTC de nuestro país son heterogéneas en cuanto a su dependencia, composición y funcionamiento, pero han demostrado ser un instrumento útil para suplir la falta de reconocimiento oficial en nuestro país tanto de la Medicina de Urgencias como de la Toxicología Clínica. Así, en la actualidad, y desde la fundación de la primera en el Hospital Clínic de Barcelona existen en nuestro país cinco UTC de las cuales la de nuestro Hospital Universitario HUSD es la de más reciente creación y la de más marcado carácter multidisciplinar. La UTC aporta una estructura que les permite aunar esfuerzos y conocimientos para conseguir sus objetivos asistenciales, docentes y de investigación.



### **3.3.1.- La UTC del HUSD.**

La UTC del HUSD se fundamenta en los trabajos realizados por la Comisión de Toxicovigilancia de nuestro Hospital durante los cinco años previos. La Comisión de Toxicovigilancia fue el primer elemento aglutinador de los anhelos profesionales en el campo de la Toxicología desde su fundación en 2002, y consiguió desarrollar los objetivos previstos en su acta fundacional, a saber, dar directrices en la creación, diseño, puesta en marcha y mantenimiento institucional del registro de las intoxicaciones atendidas por el HUSD, actualizar el botiquín de antidotos y crear una guía del uso del mismo, revisar y actualizar los algoritmos diagnósticos y los protocolos asistenciales necesarios para una mejor atención al paciente intoxicado, promover la adecuación de los recursos técnicos y analíticos del HUSD a las necesidades observadas en el ámbito toxicológico, y aportar a la Comunidad la información generada, aprovechando los recursos disponibles en la red. La UTC del HUSD nació para dar respuesta operativa a los objetivos planteados, y también como una necesidad social debido a los condicionantes geográficos de nuestra Comunidad Autónoma, con el objetivo de ofrecer todo un conjunto de actuaciones multidisciplinarias necesarias para la asistencia integral, segura y de calidad. (18).

El carácter plural y multidisciplinar de la UTC quedaba garantizado con la participación de 8 profesionales adscritos a diferentes estamentos y servicios (enfermería, documentación clínica, secretaria, farmacia, salud mental, análisis clínicos y medicina de urgencias y medicina intensiva). La UTC del HUSD se inauguró oficialmente el 21 de Noviembre de 2006.

### **3.4.- El laboratorio clínico y la toxicología.**

La aportación actual del analista clínico en la UTC, en cuanto al tratamiento de los pacientes con una sospecha de una intoxicación aguda, incluye, además del papel primario de identificar y cuantificar los productos tóxicos potencialmente responsables del cuadro clínico, el enfatizar en aspectos apenas considerados en la visión clásica del analista, pero fundamentales para conseguir el objetivo de visión multidisciplinar de mejora del proceso de atención del intoxicado.

Esto incluye aportar consultoría logística, tanto en lo referente a la importantísima fase de la correcta obtención de muestras como en la facilitación de la interpretación de los resultados y recomendaciones consensuados en la UTC sobre la conveniencia de realizar nuevas pruebas toxicológicas, administrar determinados tratamientos, como son los antidotos y las técnicas de depuración extracorpórea.

La mayoría de las intoxicaciones provienen de las interacciones de los tóxicos con los mecanismos biológicos. Para actuar, el tóxico debe haber sido absorbido, distribuido y alcanzado una concentración crítica en la biofase. Esta concentración producirá modificaciones celulares, reversibles o irreversibles, que en última instancia se traducirán en signos y síntomas de enfermedad clínica.

La interpretación de los resultados toxicológicos es una de las áreas más difíciles de la toxicología clínica-analítica, ya que no siempre es posible relacionar los síntomas y signos con los niveles alcanzados por el tóxico en sangre o con la presencia de él mismo o de sus metabolitos en orina (19,20).

Las características propias de la Toxicología Clínica imponen unas restricciones de tipo ético a la investigación, al no poder exponer a los voluntarios humanos a ingestas que simulen las registradas en casos de intoxicación. Además de esta limitación ética, se debe asumir en la práctica rutinaria de la Toxicología Clínica un alto grado de incertidumbre sobre los datos obtenidos del paciente en lo referente a la dosis ingerida y al tiempo transcurrido desde la ingesta, debiéndose valorar también la probabilidad de que el intoxicado con gesto suicida aporte datos falseados.

Los análisis de determinación cuantitativa del tóxico en sangre tienen como objetivo primario el establecer de forma inequívoca su identificación y valoración de su concentración (21). Este es un primer paso necesario para, con las determinaciones seriadas del mismo, poder estudiar el complejo entramado de relaciones toxicocinéticas / toxico-dinámicas (TK/TD) del tóxico con el organismo (22,23). En definitiva, es necesario conocer las concentraciones del tóxico respecto al tiempo (su toxicocinética) y el efecto producido (su toxicodinámica), para poder así relacionar las concentraciones sanguíneas que presenta el tóxico con los efectos observados, es decir, obtener las relaciones TK/TD (24).

Este tipo de estudios TK/TD han demostrado ya su aplicación en práctica clínica habitual para unas pocas intoxicaciones, indicando o no el inicio de una terapia antidótica, como por ejemplo en la intoxicación por paracetamol, para el mantenimiento de la misma (metanol), o bien como, a través de las concentraciones sanguíneas del tóxico, determinar una pauta posológica correctora de los efectos fisiológicos nocivos causados (25).

La detección cualitativa de productos tóxicos y/o de sus metabolitos en orina, ha demostrado su utilidad, a pesar de los posibles falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) y del desconocimiento común de sus limitaciones (26), en la identificación del

posible consumo de determinadas drogas de abuso (27). Este es un campo en el que, aprovechando las nuevas tecnologías, y a través de una visión diferente del concepto de cribado, se deben desarrollar esfuerzos analíticos para conseguir aportar al clínico una visión mucho más completa de los xenobióticos presentes en la orina del paciente y de su implicación o no en el cuadro clínico presentado por el paciente.(28,29)

En cualquier caso es necesario monitorizar parámetros bioquímicos durante el manejo del paciente intoxicado (30), ya que el principio básico de toda actuación toxicológica es tratar al paciente más que a la intoxicación (31). En este sentido, la aportación analítica de las pruebas inespecíficas bioquímicas y hematológicas que aporten al clínico una visión objetiva del grado de homeostasis y de la funcionalidad de los órganos son fundamentales(32).

Globalmente, el papel actual del toxicólogo clínico - analítico puede resumirse en los siguientes puntos: Identificación y cuantificación de los tóxicos potencialmente responsables de la intoxicación, confirmación o exclusión de una intoxicación, establecimiento de relaciones TK/TD, valoración de la severidad y del pronóstico de una intoxicación, monitorización de la efectividad de las técnicas de eliminación de tóxicos, detección de drogas de abuso, exclusión de la presencia de depresores centrales en pacientes donantes de órganos antes de la interrupción de soporte vital, verificación de la cumplimentación de la terapia prescrita a pacientes de riesgo y monitorización individualizada de los niveles del toxico.

#### **3.4.1.- Metodologías analítico-toxicológicas.**

Desde los inicios del siglo XXI, están disponibles equipos y técnicas instrumentales de aplicación impensable hace pocos años en el ámbito clínico asistencial de un Hospital de tercer nivel. Concretamente, las técnicas de base cromatográfica, tanto de gases como la líquida de alta resolución, al ser acopladas a detectores de masas, solos o en tándem, permiten tener la casi absoluta garantía de que la molécula tóxica (medicamentos, drogas, plaguicidas, disolventes, alcoholes, etc.) puede ser perfectamente identificada (33).

Estas instrumentaciones evidentemente requieren un alto grado de especialización tanto para su correcto uso como para la necesaria interpretación de los resultados generados. El disponer de estos equipos, y del personal adecuado, con capacidad para dar resultados en las primeras fases de la intoxicación, debería causar un incremento de la calidad asistencial y la seguridad del proceso de atención, al aportar información objetiva relevante para corroborar o descartar la orientación

diagnóstica, confirmar el motivo de ingreso, disponer de un dato objetivo para añadir al informe de alta o para instaurar, modificar o mantener un tratamiento (34).

Este incremento del conocimiento del tóxico implicado, objetivando datos fundamentales como su concentración sanguínea y su comportamiento toxico-cinético, será especialmente interesante en el caso de los nuevos fármacos emergentes, de los que aun no se dispone de la suficiente casuística de manejo como causantes de intoxicación por parte de los médicos de urgencias.

A un escalón tecnológico inferior a las metodologías anteriores de confirmación, están disponibles otras instrumentaciones, de base técnica espectrofotométrica, inmunoquímicas o quimioluminiscentes, que integradas o no en complejos autoanalizadores están actualmente accesibles al nivel de un laboratorio clínico hospitalario de nivel medio. Estas tecnologías, las más ampliamente utilizadas por la comunidad analítica, son capaces de dar respuestas cuantitativas en muestras séricas con un grado de especificidad y sensibilidad analíticas adecuado a su uso clínico para una amplia variedad de fármacos comúnmente utilizados en clínica terapéutica y que suelen ser utilizados en intentos de suicidio (antiarrítmicos, antiepilépticos, etc.).

Esta facilidad en conseguir determinaciones de estos fármacos debe ir acompañada del saber comunicar al clínico solicitante las implicaciones clínicas de los resultados obtenidos (35), de su comprensión de las limitaciones inherentes a los ensayos y de la extraordinaria importancia de las variables extraanalíticas. El toxicólogo clínico tiene que asegurarse de que los médicos comprenden el significado y las implicaciones de su área de conocimiento.

Estudio aparte merecen los inmunoensayos utilizados para el cribado de las llamadas drogas de abuso en orina, que a pesar de estar diseñados para otra función no clínica, como es el control en el medio laboral, son ampliamente usados debido a la gran cantidad de casos presentados y también indudablemente a su facilidad de uso (36,37).

Estos ensayos ofrecen una indicación cualitativa de presencia o ausencia del toxico o su metabolito principal (cocaína, cannabis, ácido lisérgico) o del grupo farmacológico (anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, opiáceos y antidepresivos tricíclicos) por encima de una cantidad especificada, punto de corte o *cutoff* (38). El panel de drogas que ofrece la industria es amplio y se observa últimamente un incremento de la oferta (metabolitos de metadona).

Todos estos inmunoensayos están en general limitados por los falsos positivos causados por la reactividad cruzada con compuestos relacionados estructuralmente, sin poder tampoco descartar la posibilidad de falsos negativos en algunas determinaciones concretas, como sucede en el cribado de benzodiazepinas (39). Esta es una de las limitaciones más evidentes y es debido a su carácter cualitativo dicotomizando los resultados en positivos o negativos en función de un valor de corte que es establecido no por consideraciones clínicas, sino por razones administrativas y metodológicas. Así, un punto de corte definido para una determinada cantidad de toxico (por ejemplo 300 ng/ml en opiáceos) no implica en absoluto que el paciente que presente en orina una cantidad superior esté intoxicado por dicha sustancia, sino sólo la presencia del mismo.

La compleja y variada oferta que ofrece el mercado en estas pruebas analíticas (40) y los dispares resultados que emiten debido a la falta de criterios uniformes en cuanto al anticuerpo utilizado, reactividades cruzadas, punto de corte utilizado (41), etc., pueden generar un problema de interpretación al clínico que puede reducirse con la emisión de un informe analítico adecuado. En el mismo, además de valorar las variables extraanalíticas relacionadas, el toxicólogo analista debe aportar información específica que facilite la comprensión de las limitaciones y alcance de la prueba solicitada.

Este conocimiento superficial de los procedimientos de Laboratorio y por consiguiente de la práctica totalidad de las pruebas por él informadas, es particularmente notable en estas determinaciones cualitativas de cribado de drogas de abuso en el contexto de medicina de urgencias, en las que se puede y debe matizar mucho el significado de presencia o ausencia, ya que pueden generar, además de los citados de interpretación clínica, implicaciones legales.

Algunos de los médicos que prestan sus servicios en Unidades de Urgencias no son conscientes de estas limitaciones y solicitan todas las pruebas disponibles a todos los pacientes con sospecha de consumo de drogas, independientemente de los signos y síntomas de la presentación del cuadro clínico, de la poca relevancia toxicológica de algunos de los grupos farmacológicos, y de la prevalencia local de uso y el abuso de esa drogas.

Además de los procedimientos y técnicas descritos anteriormente, cuya función primordial es tratar de identificar, cuantificar o detectar el tóxico causante en los fluidos biológicos del organismo, que en el caso de un laboratorio clínico serán mayoritariamente muestras de suero y orina, el Laboratorio proporciona ayuda al

proceso de atención al intoxicado con la aportación de las pruebas de hematología y bioquímica denominadas “básicas”.

Estas variables analíticas no específicamente toxicológicas aportan información sobre el estado general metabólico y homeostático del paciente intoxicado, tales como la glucosa, creatinina, lactato, electrolitos, etc. Se obtendrá también información necesaria en la valoración del riesgo de la intoxicación con la determinación de variables analíticas que se modifican en función de la agresión sufrida por el órgano diana, como la elevación de transaminasas en muchas intoxicaciones que tiene como diana al hígado, como en el caso del paracetamol (42).

Así, la información proporcionada por el pH y la gasometría, y las informaciones analíticas que resultan de cálculo de variables, como los hiatos tanto iónico (*Anión Gap*) como osmolar (*Osmolar Gap*) es de gran utilidad clínica (32). La información obtenida con la cuantificación del ácido láctico merece atención especial al ser otro indicador del posible daño tisular causado por la intoxicación (43).

Otras variables analíticas muy útiles para la valoración clínica de determinadas intoxicaciones cuando no existe o no es posible practicar una prueba analítica más específica, son las que denominamos “*subrogate markers*” o biomarcadores relacionados. Así, ante la imposibilidad práctica de cuantificar la concentración de monóxido de carbono en las intoxicaciones producidas por combustiones incompletas, la utilidad clínica de la cooximetría es de suma importancia, al objetivar la exposición al tóxico con el incremento de la proporción de carboxihemoglobina presente (idéntico caso para la metahemoglobina en las intoxicaciones causadas por anilinas). En el caso de las intoxicaciones causadas por insecticidas tipo organofosforado o por carbamatos, la determinación de colinesterasa plasmática actuará como biomarcador de efecto, al evidenciar el decremento de la actividad de la colinesterasa característica de esta intoxicación.

### **3.4.2.- La multidisciplinariedad como inicio y como meta.**

El conocimiento necesario para poder realizar los trabajos analíticos se obtendrá, entre otras fuentes, del registro efectuado en los enfermos intoxicados atendidos en el Hospital, focalizando el toxicólogo analista su participación en la explotación de los datos en los que intervengan las variables analíticas, tanto las que proporcionan un resultado cuantitativo en muestras de sangre como las que solo indican presencia o ausencia de determinadas moléculas o grupos farmacológicos en orina.

Por otra parte, para sentar las bases de actuaciones tendentes a alcanzar mejoras, es necesario conocer lo más objetivamente posible lo que realmente piensan los clínicos sobre lo que puede proporcionar el laboratorio en las diferentes fases del proceso asistencial del intoxicado (26). Para valorar este punto, así como la muy probable existencia de lagunas de conocimiento en los médicos que atienden urgencias, se ha planificado la realización de encuestas. Con ellas se conseguirá valorar el grado de conocimiento que poseen los clínicos que atienden a intoxicados sobre diferentes aspectos relativos a la toxicología analítica, y se obtendrán orientaciones que permitirán conocer lo que espera el médico asistencial del Laboratorio, cómo lo valora en las diferentes fases del proceso asistencial, lo que realmente sabe de los resultados analíticos suministrados por el Laboratorio y de sus limitaciones.

Considerando el perfil epidemiológico actual, la mayoría de las intoxicaciones causadas por fármacos deberán ser tratadas antes de disponer de la confirmación analítica de la identidad y cantidad de tóxico, basándose sólo en un buen diagnóstico clínico, siendo casi anecdóticos los casos en los cuales el tratamiento depende del resultado analítico, aunque, a priori, resulta desde un punto de vista teórico incuestionable la necesidad de corroborar el diagnóstico de intoxicación por determinado fármaco con la confirmación analítica de la presencia del tóxico en fluidos biológicos del paciente.

El acceso a datos analíticos de confirmación, incluso en el caso de no estar disponible en las primeras horas posteriores al ingreso, sería de gran utilidad docente al clínico al permitirle relacionar sin sombra de duda signos y síntomas clínicos con niveles plasmáticos de tóxico concreto.

Uno de los pocos casos en los que, desde hace ya más de 30 años, se conoce que la concentración plasmática del tóxico se relaciona con la probabilidad de lesión hepática es el caso de la intoxicación por paracetamol. En esta intoxicación se utiliza en la práctica clínica habitual el denominado "nomograma de Rumack-Matthew". No obstante este nomograma tiene varias limitaciones de uso, entre las que destaca la imposibilidad de utilizarlo cuando se desconoce el tiempo transcurrido desde la ingesta de paracetamol o si ésta ha sido fraccionada. Se sabe también que la semivida de eliminación del paracetamol, que a dosis terapéuticas es de unas 2 h, se incrementa hasta más de 4h en caso de hepatotoxicidad.

Todas estas aportaciones originales sobre la realidad toxicológica en el medio hospitalario debería permitir mejorar nuestras aportaciones, tanto las orientadas al

incremento de los procesos de intercambio de información a nivel asistencial, como a las encaminadas a seleccionar los recursos analíticos que mejor se adapten a la demanda, y en definitiva a todas aquellas acciones tendentes a planificar las líneas de gestión y estratégicas necesarias para los programas de docencia e investigación.



#### 4.- HIPÓTESIS.

La premisa de partida de esta Tesis Doctoral es que la UTC del HUSD, entendida como instrumento funcional y vertebrador de los profesionales de diferentes Servicios hospitalarios con interés profesional en el ámbito de la Toxicología, puede actuar como elemento generador de las condiciones favorables para desarrollar métodos y estrategias orientadas a la mejora global del proceso asistencial del paciente intoxicado. En dicha Unidad, el Registro de Intoxicados es el instrumento principal para estructurar, planificar, monitorizar y evaluar los trabajos realizados tanto en el campo asistencial como en el docente e investigador.

La segunda premisa es que la participación del analista clínico como miembro activo de la UTC no se limita a intervenir en la identificación, cuantificación y confirmación de los productos tóxicos y sus metabolitos en muestras biológicas, en la interpretación toxico-cinética del resultado analítico obtenido y en el asesoramiento de la solicitud de pruebas analíticas, sino que también participa en todas las fases del proceso de atención al intoxicado.

Atendiendo a estas premisas, las hipótesis que se formulan en este trabajo son las siguientes:

1. El registro de pacientes intoxicados con especial atención en sus aspectos analíticos, es una herramienta válida para aportar conocimiento sobre la realidad epidemiológica de nuestro entorno y sobre la utilización de los recursos analíticos, tanto los específicamente toxicológicos como los meramente complementarios.
2. El conocimiento que posee el médico asistencial sobre la utilidad, condicionamientos y limitaciones de algunas determinaciones analíticas utilizadas en el intoxicado agudo, concretamente sobre las pruebas de cribado de drogas de abuso en orina, es limitado y susceptible de mejora.
3. En la intoxicación por paracetamol, es posible mejorar el tratamiento del paciente mediante el diseño y la utilización de herramientas simples basadas en parámetros farmacocinéticos del paracetamol.

## 5.- OBJETIVOS.

Los objetivos generales que se propone alcanzar este trabajo son los siguientes:

1. Adecuar racionalmente la cartera de servicios del laboratorio de la UTC del HUSD/HUSE en base al conocimiento obtenido con los resultados del registro de los pacientes intoxicados agudos, para poder ofrecer una respuesta analítica toxicológica específica adecuada a los tóxicos más prevalentes en nuestra área asistencial.
2. Medir la importancia que los facultativos que atienden a los intoxicados otorgan al laboratorio en el proceso diagnóstico y terapéutico y valorar sus conocimientos sobre algunos aspectos básicos de determinadas pruebas de laboratorio.
3. Establecer si mediante el cociente entre dos determinaciones de paracetamol en suero es posible predecir el riesgo de hepatotoxicidad y si la determinación de paracetamol en orina en la población pediátrica es útil para detectar la ingesta de este fármaco.

## 6.- MATERIAL Y MÉTODOS.

## 6.1.- De la primera hipótesis y el primer objetivo relacionados con el registro de intoxicaciones.

### 6.1.1.- Descripción del registro.

En el año 2005 se desarrolló en la Comisión de Toxicovigilancia del HUSD un registro específico de pacientes intoxicados atendidos en el Servicio de Urgencias. Para ello se utilizó una base de datos con soporte informático diseñada por los miembros de la UTC y desarrollada técnicamente por miembros del Departamento de Informática que está integrada en la intranet del Hospital con formato web. Esta aplicación dispone un sistema de seguridad que valida al usuario y verifica los permisos de acceso.

La tecnología que sustenta dicha base de datos es un ordenador personal con sistema operativo Windows 2000 y el servidor de páginas webs IIS (Internet Information Server), un módulo PHP (5.1.5) para la construcción de páginas HTML de forma dinámica y una base de datos MYSQL (5.0.24). La programación de la base de datos es una conjugación del código HTML, PHP, Javascript y CSS, obteniéndose un código abierto que permite, entre otras ventajas, la posibilidad de conectar fácilmente con programas como el SPSS para la explotación estadística de los resultados del registro.

Dado que la mayoría de registros se realizaron retrospectivamente, se diseñaron los procedimientos que se exponen a continuación, para evitar la pérdida de cualquier caso de intoxicación en las fechas del estudio.

A). Búsqueda de pacientes no ingresados, o datos de alta de urgencias tras recibir asistencia médica. Para facilitar dicha revisión, se marcaron con una etiqueta identificativa específica (una pegatina en rojo con el escrito "INTOX") las copias de dichos informes, para poder facilitar su posterior identificación, y registro.

B). Revisión de los códigos de alta de los informes de pacientes que cursaron ingreso hospitalario. A partir del informe de alta médica, se seleccionaron los códigos de intoxicación que se consideraron necesarios (en total 43 códigos), generando el Servicio de Documentación clínica un resumen semanal de los pacientes en cuyo informe de alta del Hospital constara alguno de los códigos diagnósticos seleccionados.

En cuanto a las técnicas de ayuda al diagnóstico, se definieron 3 opciones: laboratorio, imagen y endoscopias, no excluyentes entre ellas, ya que en un mismo episodio pueden utilizarse dos o tres de las técnicas descritas.

### **6.1.2.- Población analizada.**

De los registros introducidos en la base de datos se realizó una extracción sistemática de carácter retrospectivo de los todos los pacientes asistidos en el área de Urgencias Adultos entre el 1 enero de 2007 y el 31 de diciembre del 2009, ambos inclusive.

Criterios de inclusión:

- 1) El motivo principal por el que acudió al Servicio de Urgencias del Hospital (SUH) fue consecuencia directa de la intoxicación.
- 2) En caso de intoxicaciones por múltiples sustancias, se atribuyó la causa de la intoxicación (tóxico principal) a la que el coordinador de la UTC consideró como responsable de la sintomatología por la que acudió al SUH. Por ejemplo los pacientes que tras consumo de cocaína y alcohol presentaron dolor torácico y agitación, se consideró a la cocaína el tóxico principal del episodio. En cambio si acudían por disminución del nivel de conciencia, se atribuyó al alcohol dicho papel.

Criterios de exclusión:

- 1) Intoxicados con edad inferior a 15 años, atendidos en el Hospital pero en otra área de urgencias específica.
- 2) Pacientes que acudieron a Urgencias por un efecto adverso o secundario a la toma de una medicación.
- 3) Pacientes que aun habiendo referido ingesta de un toxico no presentaron ninguna sintomatología que pudiera relacionarse con dicha ingesta, ni pudo confirmarse su presencia por métodos analíticos, o que aunque se pudiera demostrar no presente sintomatología.
- 4) Pacientes detenidos, custodiados por fuerzas de orden público, generalmente por controles de tráfico, que son traídos al SUH para para detectar presencia de tóxicos o niveles de alcoholemia.
- 5) Pacientes con síntomas de intoxicaciones alimentarias, excepto setas o plantas tóxicas.
- 6) Víctimas de accidentes, ya sean de tráfico, laboral o deportivo, aunque se detecte la presencia de algún tóxico, ya que el motivo de que fueran atendidos en el SUH no es la intoxicación, sino el propio accidente.

7) Intoxicados por metadona adscritos al programa de tratamiento sustitutivo para su adicción a opiáceos, en los que no habían otros tóxicos que pudieran justificar el cuadro clínico que generó la visita al SUH.

8) Pacientes que sufrieron mordeduras (perros) o picaduras (abeja) de animales, sin que el mecanismo de lesión fuera la inoculación de veneno o sustancia toxica, sino la propia herida o lesión cutánea o su posterior infección.

9) Pacientes que aunque reconocieran consumo reciente de sustancias en la anamnesis de urgencias, la clínica que presentaban no se pudo relacionar directamente con dicho consumo. Ejemplo, paciente que se refiera consumidor de cannabis y que consultó por un cólico nefrítico.

### 6.1.3.- Agrupaciones de tóxicos.

Para conocer cuales fueron los tóxicos incluidos en la base de datos a partir de los datos del registro se creó una base de datos Excel (Microsoft Office 2011) para estructurar el trabajo, dividiéndose los tóxicos registrados en los siete grupos que se muestran en la Tabla 1. Se evitaron en todo momento los nombres comerciales.

<b>Tabla 1: Agrupaciones de tóxicos</b>	
<b>A)</b>	ALCOHOLES
<b>B)</b>	FÁRMACOS
<b>C)</b>	DROGAS ILEGALES
<b>D)</b>	GASES
<b>E)</b>	PRODUCTOS USO DOMESTICO
<b>F)</b>	PRODUCTOS DE LA NATURALEZA
<b>G)</b>	PRODUCTOS USO INDUSTRIAL o AGRICOLA

Para los gráficos se recurrió a los aportados por Excel (Microsoft Office 2011). En todos ellos se muestra el tóxico o grupo de tóxicos con su aportación numérica absoluta y su porcentaje respecto al global de tóxicos implicados, excepto e el caso de las benzodiazepinas, que se detalla el porcentaje respecto al total de su subgrupo. Para los gráficos de grupos de tóxicos, la representación gráfica se hizo con columnas, mientras que para los diferentes subgrupos se realizó en filas.

El conocimiento de los tóxicos implicadas en los registros se ha basado en los datos aportados por el paciente o sus acompañante, y valorados y recogidos en la historia clínica por el medico asistencial, lo que no implica necesariamente su confirmación analítica.



#### 6.1.3.1.- Prevalencia absoluta.

Independientemente del grupo, se seleccionaron los cincuenta tóxicos más prevalentes. Es lo que denominamos el Top 50 (TOP 50). A efectos de esta agrupación, se valoraron como un tóxico único todos los representantes del grupo de las benzodiazepinas.

#### 6.1.3.2.- Prevalencia relativa.

De los grupos de fármacos y de drogas ilegales, se seleccionaron los que sobrepasaran el porcentaje del 1%. Es lo que denominamos TOP DRUGS. A efectos de esta agrupación, se valoraron como tóxico único todos los representantes del grupo de las benzodiazepinas.

### 6.2.-De la primera hipótesis y el primer objetivo relacionados con la capacidad analítica del laboratorio.

Si la determinación cuantitativa o cualitativa del tóxico causante de intoxicación está incluida en la Cartera de Servicios de nuestro Hospital, tanto en la del laboratorio general como en el de urgencias, se entiende que el laboratorio posee capacidad analítica para dicha intoxicación. Se incluyen también las determinaciones de biomarcadores en el caso de las intoxicaciones por monóxido de carbono y por insecticidas organofosforados y carbamatos. Se excluyen de esta denominación las determinaciones solicitadas a laboratorios externos de referencia.

#### 6.2.1.- Cartera de servicios del laboratorio.

El laboratorio de Análisis Clínicos del HUSD dispone de la cartera de servicios propia de un Hospital Universitario de referencia para su comunidad. Esta cartera garantiza respuesta a la demanda clínica de los parámetros analíticos básicos para el tratamiento del paciente tanto en régimen de rutina como de urgencias. El laboratorio acredita la calidad de sus resultados desde 2009 al estar sometido sus procedimientos de trabajo a la norma específica de acreditación UNE-ISO 15189 en las áreas de Bioquímica Clínica, Genética Molecular y Toxicología. Se dispone de un Área de Monitorización Terapéutica de Fármacos y Toxicología Clínica dotada con la instrumentación y personal adecuado para proporcionar respuesta específica a las determinaciones cuantitativas de niveles plasmáticos de fármacos, así como a las determinaciones cualitativas de fármacos y drogas en muestras de orina. Las metodologías utilizadas durante el periodo del estudio fueron: Espectrofotometría de

Absorción Molecular, Inmunoanálisis (de polarización de fluorescencia, de quimioluminiscencia, enzimáticos y turbidimétricos), cromatografía de capa fina y cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta.

### 6.2.2.- Respuesta analítica inmediata cualitativa en orina.

El descriptivo de las sustancias de detección cualitativa en orina (drogas ilegales y terapéuticas) y el punto de corte (*cut-off*) por encima del cual se informa el ensayo como positivo para cada una de ellas se detalla en la Tabla 2.

<b>Tabla 2:</b> Respuesta analítica cualitativa en orina con sus puntos de corte (ng/mL).			
Drogas ilegales	<i>cut-off</i>	Drogas terapéuticas	<i>cut-off</i>
Anfetaminas	1000	Benzodiacepinas	200
Cannabis	50	Metadona	300
Cocaína	300		
Éxtasis (MDMA)	500		
Opiáceos	300		

### 6.2.3.- Respuesta analítica inmediata cuantitativa en suero.

Se determinan los fármacos y tóxicos siguientes que se describen, con sus rangos terapéuticos en la Tabla 3.

<b>Tabla 3:</b> Determinaciones cuantitativas, intervalo terapéutico y unidades		
TÓXICO	INTERVALO TERAPÉUTICO	UNIDADES
Alcohol Etilico	<0,03	g/L
Valproato	50 - 100	mg/L
Carbamazepina	5 - 10	mg/L
Fenitoína	10 - 20	mg/L
Fenobarbital	20 - 40	mg/L
Litio	0,6 - 1,3	mEq/L
Paracetamol	10 - 20	mg/L
Salicilatos	15 - 30	mg/L
Teofilina	10 - 20	mg/L
Digoxina	0.8 - 2.0	ng/ml
Actividad Colinesterasa	4000-12000	U/L
COHb	<0.65% (Fumadores: 3-8%)	%

#### 6.2.4.- Respuesta analítica diferida.

Determinación cuantitativa en suero y resultado entregado de forma diferida, no urgente, y realizable el día laborable hábil inmediatamente posterior a la recogida de la muestra, de las sustancias o tóxicos que se muestran en la Tabla 4.

<b>Tabla 4:</b> Cartera de Servicios en entrega diferida		
FÁRMACO	INTERVALO TERAPÉUTICO	UNIDADES
Amitriptilina	80-200	ng/ml
Clomipramina	175-450	ng/ml
Clozapina	350-600	ng/ml
Imipramina	175-300	ng/ml
Lamotrigina	1 - 20	ng/ml
Olanzapina	5 - 75	ng/ml
Oxcarbamazepina	5 - 30	mg/L
Quetiapina	70-170	ng/ml
Risperidona	20-60	ng/ml
Topiramato	2.0-25	mg/L

#### 6.2.5.- Derivación a laboratorios externos.

En las intoxicaciones para las que no se dispone de metodología para su determinación, en caso de considerarse necesaria su identificación analítica o su cuantificación para el correcto manejo del intoxicado, se envían las muestras para su análisis a un laboratorio de referencia, preferentemente el Hospital Clínic de Barcelona.

Esta derivación de muestra, y por tanto la demora en la obtención de un resultado analítico, obliga a que el diagnóstico de estas intoxicaciones, caso de haberse producido, se realice combinando una anamnesis donde se refiera su consumo con una sintomatología clínica acorde al toxico referido.

#### 6.3.- De la segunda hipótesis y el segundo objetivo.

Para conocer la importancia que los facultativos que atienden a los intoxicados otorgan al laboratorio y valorar su conocimiento sobre algunos aspectos básicos de determinadas pruebas de laboratorio se diseñaron dos encuestas.

### **6.3.1- Encuesta sobre la importancia otorgada por los clínicos al Laboratorio.**

#### 6.3.1.1.-Diseño.

Constaba de cuatro partes: La primera estaba destinada a la identificación profesional de los encuestados e incluía el lugar de trabajo, especialidad médica y experiencia profesional. La segunda parte se centraba en averiguar el grado de importancia que atribuían a las pruebas del laboratorio para las diferentes etapas del proceso asistencial, es decir: a) diagnóstico, b) iniciar medidas terapéuticas, c) monitorizar u observar al paciente, d) decidir el ingreso hospitalario y e) realizar el alta médica. La clasificación de las diferentes opciones se definió de la siguiente forma: 1: No importante, 2: No demasiado importante, 3: Relativamente importante dependiendo del caso, 4: Importante y 5: Decisivo.

En la tercera parte, se solicitaba a los médicos que indicasen un máximo de tres pruebas de laboratorio que consideraban fundamentales en el proceso asistencial de las 17 intoxicaciones agudas seleccionadas en función de su elevada prevalencia local: etanol, benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la receptación de serotonina (ISRS), paracetamol, salicilatos, litio, cocaína, heroína, gamma hidroxibutirato (GHB), metanol, éxtasis (MDMA), cáusticos, humo, setas y pesticidas.

Finalmente, en la cuarta parte se solicitaba a los encuestados que indicasen una determinación de análisis toxicológico que considerasen básica y que no se realizase en el laboratorio de su centro de trabajo. Los resultados de este apartado se relacionaron con el lugar de trabajo.

El diseño de la encuesta fue realizado por 3 toxicólogos clínicos y 5 médicos de urgencias con dilatada experiencia y de los dos centros hospitalarios con unidad de toxicología clínica.

#### 6.3.1.2.- Población de estudio.

Un total de 88 médicos, 69 asistentes a cursos de formación específica sobre toxicología clínica, que se impartieron entre enero de 2008 y diciembre de 2009 y 19 médicos que trabajan en SUH de hospitales con una UTC consolidada, Hospital Clínic de Barcelona y HUSD de Palma de Mallorca.

#### 6.3.1.3.- Análisis estadístico de resultados.

Los resultados de las encuestas fueron trasladados a una hoja de cálculo Excel. Posteriormente, los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva y cuando fue posible comparar variables con sólo dos opciones de respuesta, se utilizó

la prueba chi-cuadrado. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

### **6.3.2.- Encuesta sobre el grado de conocimiento de los clínicos en el campo de los resultados analíticos sobre drogas de abuso en orina**

#### 6.3.2.1.- Diseño.

Se realizó en colaboración con miembros de las Comisiones de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica y de la Comisión de Magnitudes relacionadas con la Urgencia Médica de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

La encuesta constaba de cuatro preguntas. Las dos primeras hacían referencia a la motivación de la solicitud del análisis de drogas de abuso y constaba de cuatro opciones de respuesta; mientras que las dos que hacían referencia al significado del valor del punto de corte, constaba de cinco opciones de respuesta.

La versión definitiva de la encuesta se consiguió después de trabajar con tres versiones previas. El periodo de recogida de las mismas fueron los meses de Mayo y Junio de 2010.

#### 6.3.2.2.- Población de estudio.

199 facultativos procedentes de once hospitales de siete comunidades autónomas que atienden a pacientes intoxicados agudos. No se consideró relevante al objeto de este trabajo preguntar a los encuestados aspectos relativos a sus años de experiencia en Urgencias, especialidad de procedencia, o categoría profesional, valorando sólo el requisito de que el encuestado realizara su trabajo en el SUH, tanto de adultos como de Pediatría.

#### 6.2.2.3.- Análisis estadístico de resultados.

Los resultados de las encuestas fueron trasladados a una hoja de cálculo Excel. Posteriormente, los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva.

## **6.4.- De la tercera hipótesis y el tercer objetivo.**

### **6.4.1.- Sobre la estimación de la semivida de eliminación del paracetamol.**

#### 6.4.1.1.- Pacientes y método.

Se estudiaron los pacientes con sobredosificación de PCT que acudieron al HUSD o al Hospital Clínic de Barcelona durante un período de 13 meses, y en los que se dispusiera al menos de 2 determinaciones de PCT. La hepatotoxicidad se definió por una elevación de transaminasas (alanino-aminotransferasa y/o aspartato-transaminasa) superior a 1.000 U/l.

Para el cálculo de la  $t_{1/2}$  era necesario estar en fase de eliminación y disponer al menos dos determinaciones de PCT. Cuando se pudo disponer de 3 o más concentraciones plasmáticas de PCT, se investigó si éstas seguían una distribución lineal, mediante la representación gráfica de las determinaciones respecto al tiempo en papel semilogarítmico, lo que confirmaría la eliminación de primer orden.

Para la estimación de la  $t_{1/2}$  se trabajó sobre el modelo matemático de obtención de variables farmacocinéticas de primer orden, fijando la variable independiente (tiempo) en el intervalo entre las 2 determinaciones  $C_1$  y  $C_2$  separadas por un intervalo de tiempo (de 2 a 12 h), y la  $t_{1/2}$  en 4 h, que es la que se considera indicativa de riesgo de hepatotoxicidad. El desarrollo matemático utilizado para obtener el valor discriminante de 1,4 para el intervalo de tiempo de 2 horas, que es el que se consideró mejor a efectos de práctica clínica, se explica en la Tabla 5, y en la Tabla 6 se detalla la manera práctica de utilización en rutina.

**Tabla 5:** Procedimiento utilizado para la estimación de la  $t_{1/2}$  para un intervalo de tiempo entre determinaciones de paracetamol de 2 horas.

$$K_{el} = \ln C_0 - \ln C_2 / t_0 - t_2$$

**Si  $t_{1/2} = 0.693 / K_{el} \geq 4$  horas, luego  $K_{el} = 0.17325$  horas<sup>-1</sup>**

**Por lo tanto,**

$$0.17325 = \ln C_0 - \ln C_2 / 2 \text{ horas}; 0.346 = \ln (C_0 / C_2)$$

**y aplicando antilogaritmos:  $C_0 / C_2 \leq 1.4$**

$C_0$ : Concentración de paracetamol en el momento del ingreso;  $C_2$ : concentración de paracetamol a las 2 horas de la primera;  $t_0$ : tiempo cero (al ingreso);  $t_2$  = tiempo al ingreso + 2 horas;  $K_{el}$ : Constante de eliminación

**Tabla 6.** Utilización práctica del procedimiento para estimar la  $t_{1/2}$  con muestras recogidas en un intervalo de dos horas

1) Niveles PCT al ingreso -  $T_{0h}$

2) Niveles PCT las 2 horas post-ingreso -  $T_{2h}$

3) Dividir  $T_{0h}$  por  $T_{2h}$

Cociente  $< 1.4$   $\longrightarrow$   $t_{1/2} > 4$  horas  $\Rightarrow$  **Alto riesgo de toxicidad hepática**

Cociente  $> 1.4$   $\longrightarrow$   $t_{1/2} < 4$  horas  $\Rightarrow$  **Bajo riesgo de toxicidad hepática**

Para intervalos de tiempo de hasta 12 horas, en la Tabla 7 se muestran los valores del cociente entre las dos determinaciones de PCT. Si el cociente es igual o inferior al valor establecido en la tabla para su período de tiempo, se considera positivo e indica una  $t_{1/2}$  superior a 4 h y, por tanto, alta probabilidad de daño hepático. En caso contrario, se considera negativo, indicando una  $t_{1/2}$  inferior a 4 h y, por consiguiente, una baja probabilidad de daño hepático.

**Tabla 7.** Valores del cociente para intervalos de tiempo de 2 a 12 horas.

Intervalo en horas:	$t_{1/2} > 4$ horas si cociente $\leq a$ :
2	1.4
3	1.7
4	2
5	2.4
6	2.8
7	3.7
8	4
9	4.7
10	5.6
11	6.7
12	8

Las determinaciones de PCT se realizaron mediante inmunoanálisis de polarización de fluorescencia en un analizador TDX/FLX de Abbott Diagnostics. La sensibilidad analítica es de 1 mg/l.

#### 6.4.1.2.- Análisis estadístico.

Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o mediana y extremos en función del tipo de distribución de las variables estudiadas. Las diferencias de las t1/2 entre los grupos que desarrollaron o no hepatotoxicidad se establecieron utilizando la prueba estadística de la U de Mann-Whitney, y las correlaciones se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El tratamiento de los datos se efectuó con el programa estadístico SPSS versión 8.0. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

#### **6.4.2.- Determinación de paracetamol en orina.**

##### 6.4.2.1.- Pacientes y método.

Se incluyeron 161 niños de entre 17 días y 17 años. Es un estudio descriptivo observacional de pruebas diagnósticas realizado en el periodo de septiembre de 2006 a enero de 2008 en el SUH de un hospital urbano materno infantil de tercer nivel, que atiende a un área de influencia de 1.300.000 habitantes y recibe anualmente alrededor de 105.000 visitas pediátricas (Hospital Sant Joan de Deu).

Se incluyó en el estudio una muestra aleatoria de aquellos pacientes a los que dentro del manejo de su patología se les realizaba en el servicio de urgencias una analítica de orina. Se recogieron datos sobre la ingesta previa de PCT, dosis y tiempo transcurrido desde la última toma y se dividieron en dos grupos, según habían o no recibido PCT en las 24 horas previas.

El grupo A lo constituían pacientes que habían recibido dosis terapéuticas y el grupo B, que se utilizó como grupo control, estaba formado por los que no habían recibido dicho fármaco. Se excluyeron los pacientes con hepatopatía conocida o insuficiencia renal. En los pacientes de ambos grupos se incluyó la detección de PCTo en la analítica de orina solicitada. En todos los casos la determinación se realizó en una muestra obtenida al menos 30 minutos después de la ingesta.

Los niveles de PCTo se determinaron mediante inmunoensayo por polarización de fluorescencia (FPIA) con el sistema TDx/FLx de Abbott (Illinois, USA). El límite de



detección del test según el fabricante es de 1 µg/ml. Los niveles de PCTo obtenidos por debajo de dicho valor se consideraron no detectables y por tanto iguales a cero desde un punto de vista cuantitativo.

#### 6.4.2.2.- Análisis estadístico.

Los datos se recogieron en una base de datos Microsoft Access 2007 (Microsoft Corp., Redmond, USA) y su análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Se comparó la proporción de pacientes con PCTo detectable en los dos grupos de estudio mediante pruebas de comparación de variables cualitativas (Chi cuadrado, test exacto de Fisher). Se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05. Para analizar la capacidad de detección de la técnica, se calcularon sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

## 7.- RESULTADOS.

## 7.1.- Obtenidos en relación a la primera hipótesis y el primer objetivo

### 7.1.1.- Resultados generales del estudio de los datos del registro.

#### 7.1.1.1. – Número de intoxicados respecto a las visitas al Servicio de Urgencias.

Durante el periodo del estudio, se registraron 287.151 visitas al SUH del HUSD. En este mismo periodo, en nuestro Registro de Intoxicaciones de la UTC, se dispone de 2.749 registros, lo que indica que el porcentaje de pacientes intoxicados respecto del total de visitas al SUH representa un porcentaje del 0,95 % (Fig. 1).

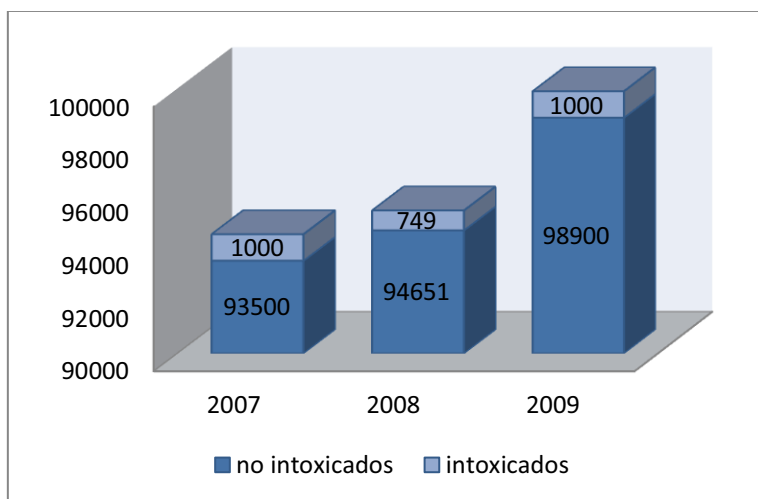


Figura 1.

Número de intoxicados respecto al total de atendidos en el SUH.

#### 7.1.1.2. – Número de registros analizados. Episodios por paciente.

Se han registrado 2.749 registros. Estos registros provienen de 2.222 pacientes, debido a que numerosos pacientes presenten más de un episodio (Fig. 2).

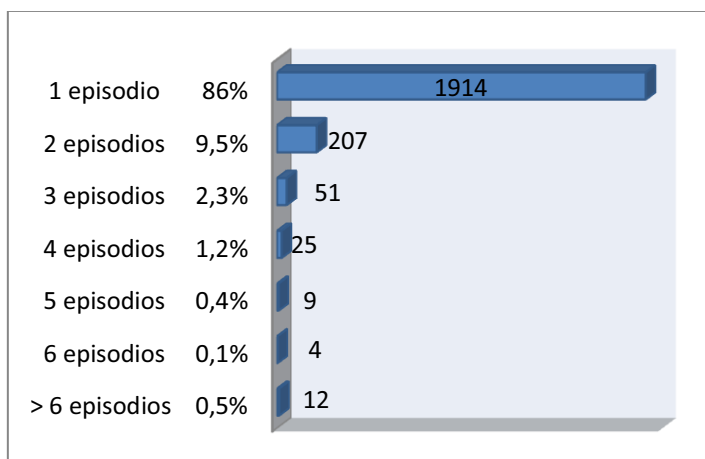


Figura 2.

Descriptivo del número de episodios por paciente.

### 7.1.1.3.- Número de tóxicos registrados.

En los 2.749 casos se registraron como implicados 4.114 tóxicos, lo que nos proporciona una distribución promedio de 1,48 tóxicos implicados por caso registrado (Fig.3).

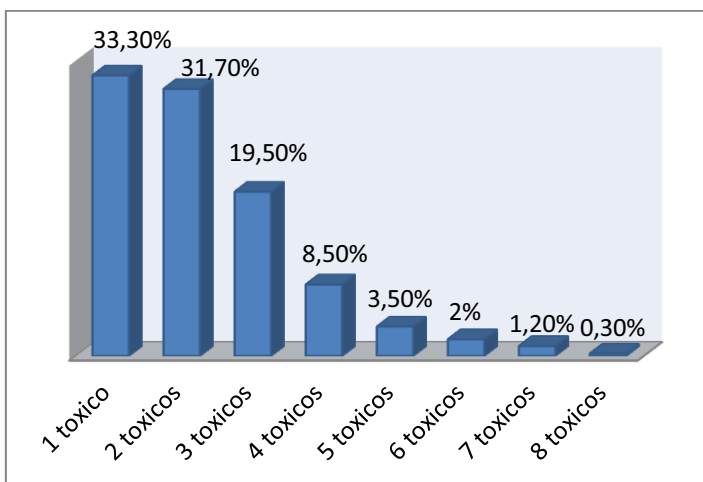


Figura 3.

Descriptivo del número de tóxicos por registro.

### 7.1.1.4.- Distribución por edad y sexo.

El 45% de los registros corresponden a mujeres, y el 55% a hombres. En cuanto a edad, en el grupo de mujeres la edad media es de 39,7 años (15 – 99) y la del grupo de hombres es de 38,6 años (15 – 92).

### 7.1.1.5.- Registros con datos analíticos.

Del total de 2.749 registros, en 862 no se recogen datos analíticos. Esto indica que en el 68,6 % de los registros contienen datos analíticos (Fig. 4).

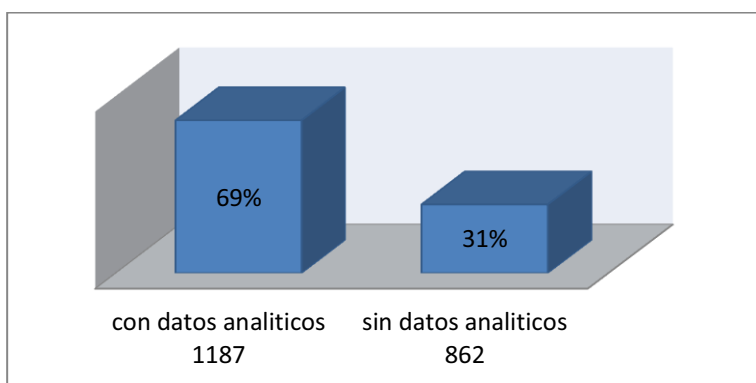


Figura 4.

Descriptivo del porcentaje de registros con y sin datos analíticos.

#### 7.1.1.6.- Tipos de muestras biológicas analizadas.

En los 1.887 registros con datos analíticos está documentada la extracción de 2.736 muestras, 2.285 de sangre, 449 de orina y 2 de líquido cefalorraquídeo (Fig. 5).

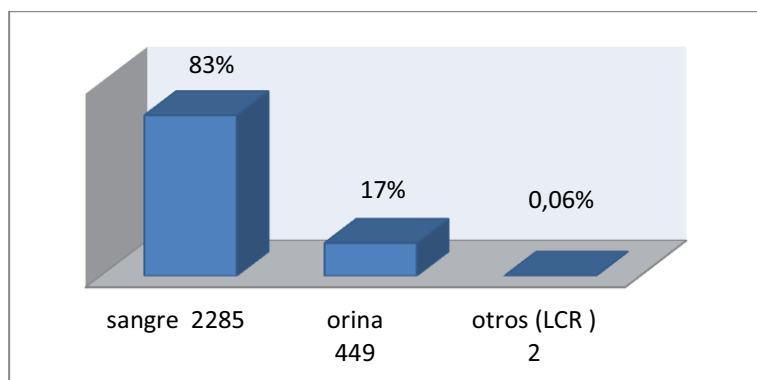


Figura 5.  
Tipos de muestras biológicas analizadas

#### 7.1.1.7. – Determinaciones analíticas realizadas.

En las 2.736 muestras se documentaron 4.462 determinaciones analíticas, de ellas 2.285 analíticas inespecíficas y 2.177 específicas toxicológicas (Fig. 6).

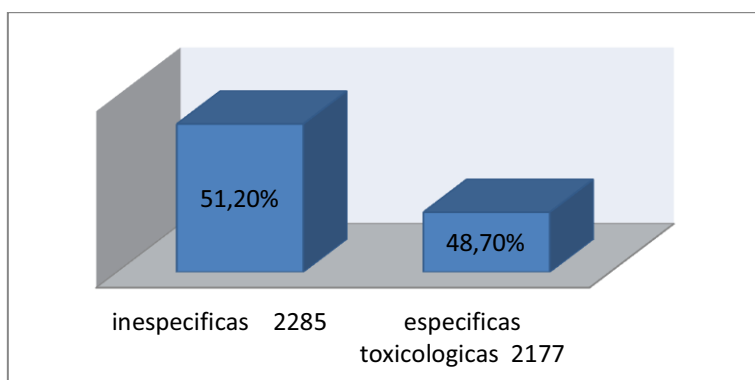


Figura 6.  
Tipos de determinaciones analíticas realizadas.

##### a) En muestras de orina.

Las determinaciones toxicológicas específicas en muestra de orina (62%) corresponden en su práctica totalidad a determinaciones de inmunoensayos cualitativos de drogas ilegales y benzodiazepinas (Fig.7).

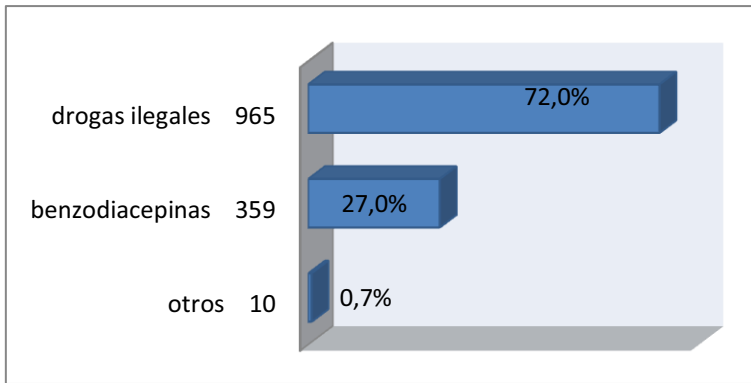


Figura 7.

Determinaciones específicas realizadas en las muestras de orina.

b) En muestras de suero.

Las determinaciones toxicológicas en suero corresponden en su mayoría a las de etanol (69% de los casos) (Fig. 8).

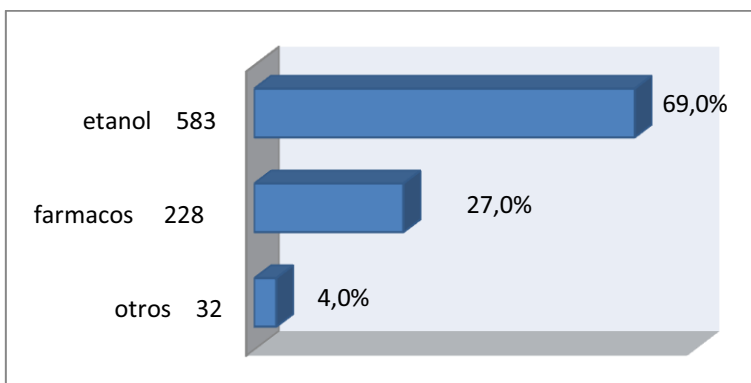


Figura 8.

Determinaciones específicas realizadas en las muestras de suero.

#### 7.1.1.8. – Resultados por grupos de tóxicos.

Para facilitar el estudio, se dividieron los tóxicos registrados en 7 grupos, que de mayor a menor prevalencia son Alcoholes, Fármacos, Drogas ilegales, Productos domésticos, Gases, Productos de la naturaleza y Productos de uso agrícola o industrial (Fig. 9).

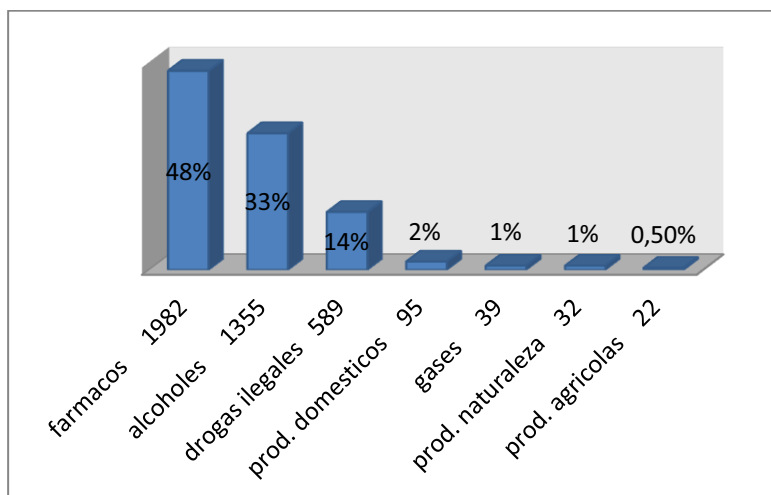


Figura 9.

Grupos de tóxicos seleccionados.

## A) Grupo Alcoholes.

El alcohol etílico es el tóxico más prevalente (1353/4114). En 307 registros consta como tóxico único causante de la intoxicación (intoxicación alcohólica pura). Se registraron 2 intoxicaciones por metanol.

## B) Grupo Fármacos.

Es el grupo de tóxicos más numeroso, con 1984 entradas, un 48,25% del total. Se dividieron en los siguientes subgrupos: psicofármacos, analgésicos, anticomiciales, cardiopulmonar, antidiabéticos y miscelánea (Fig.10).

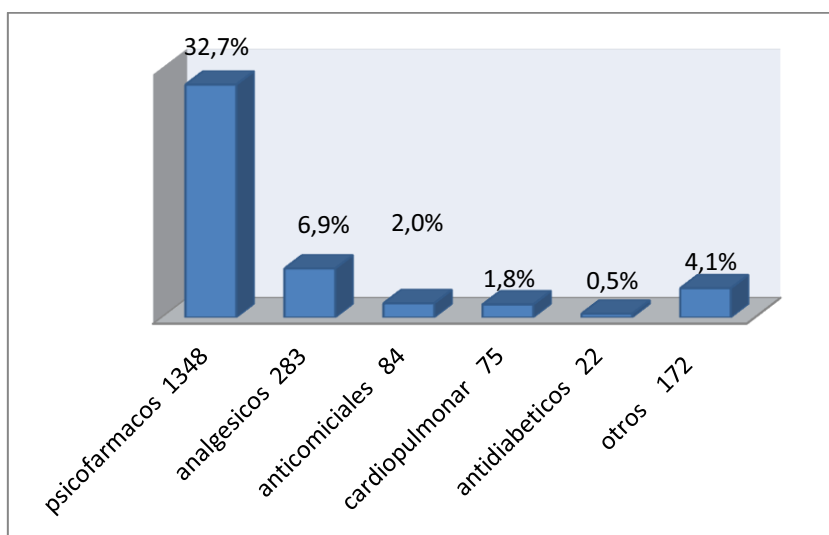


Figura 10.  
Descriptivo del grupo  
Fármacos.

### B1) Subgrupo Psicofármacos.

Este subgrupo representa por si solo el 67,9% del total del grupo fármacos, con 1348 entradas. Se subdividen en Benzodiazepinas, Antidepresivos, Neurolépticos, Hipnóticos, y Miscelánea, atendiendo a sus características farmacológicas como se muestra en la Figura 11.

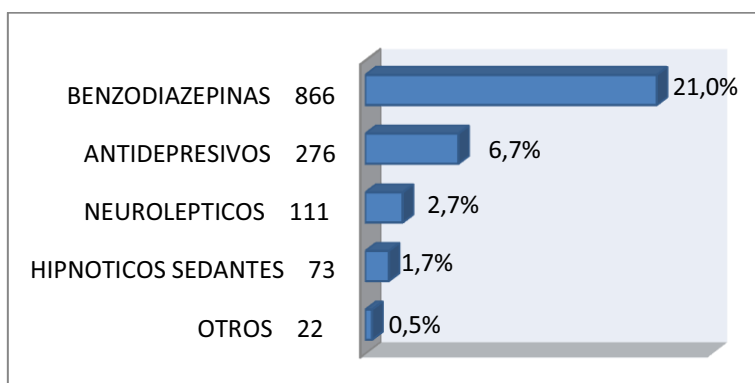


Figura 11.  
Descriptivo del subgrupo  
Psicofármacos.

## Benzodiacepinas.

El grupo más numeroso de los psicofármacos. Es destacable que el 29% de todas las intoxicaciones por benzodiacepinas son debidas a alprazolam. En la Figura 12 se detallan los porcentajes respecto a su subgrupo de algunas de las más prevalentes.

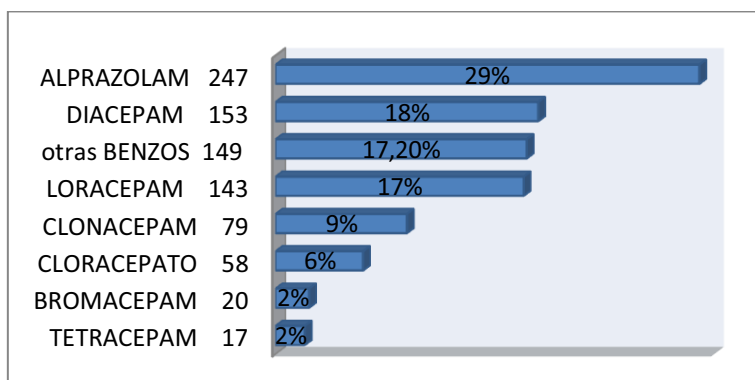


Figura 12.

Descriptivo del subgrupo Benzodiacepinas.

## Antidepresivos.

Uno de los grupos de antidepresivos más prevalentes son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Fig.13).

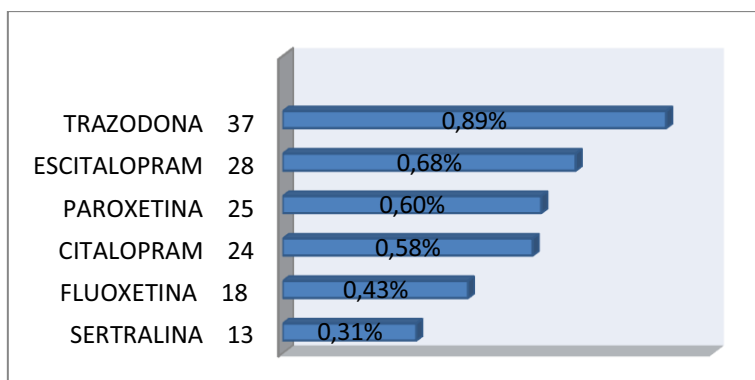


Figura 13.

Descriptivo del subgrupo Antidepresivos ISRS.

Se han agrupado en el grupo Antidepresivos No ISRS a los antidepresivos tricíclicos, los no tricíclicos y los nuevos antidepresivos (Fig. 14).

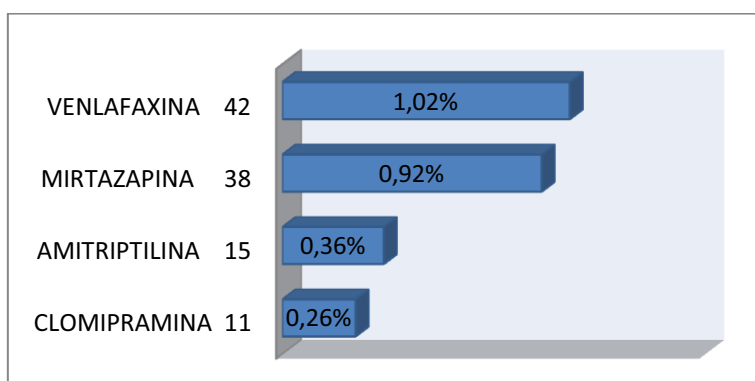


Figura 14.

Descriptivo del subgrupo Antidepresivos no ISRS.



### Neurolépticos.

Un subgrupo de los psicofármacos con varios miembros con alta prevalencia (Fig.15).

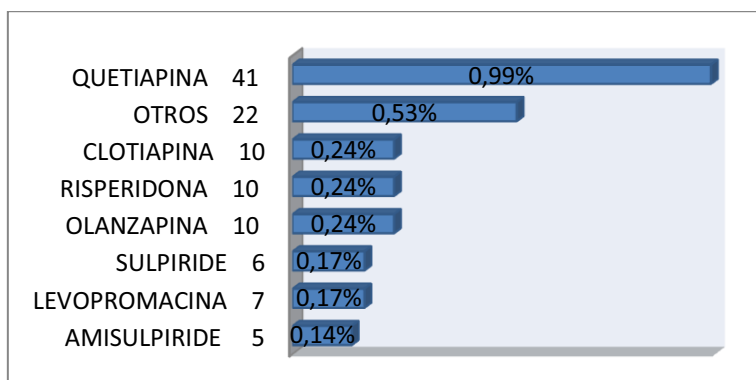


Figura 15.

Descriptivo del subgrupo

Neurolépticos.

### Hipnóticos.

Un subgrupo de psicofármacos emergentes con alta participación en la serie (Fig.16).

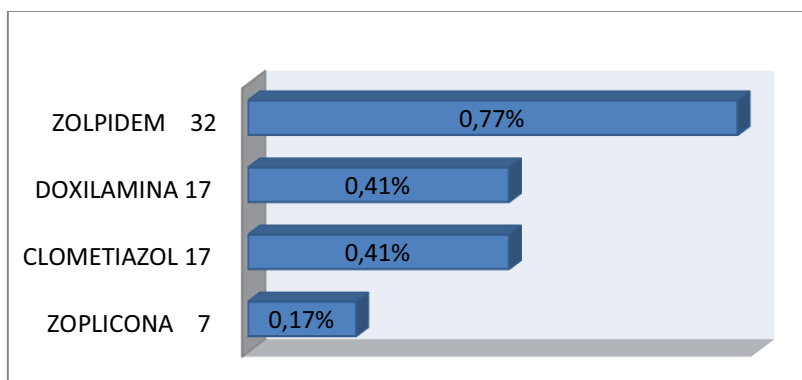


Figura 16.

Descriptivo del subgrupo

Hipnóticos.

### Psicofármacos miscelánea.

Pequeño grupo en el que se incluyen el litio con 9 casos, la escopolamina con dos casos y otros sin especificar sumando 10 casos (Fig. 17).

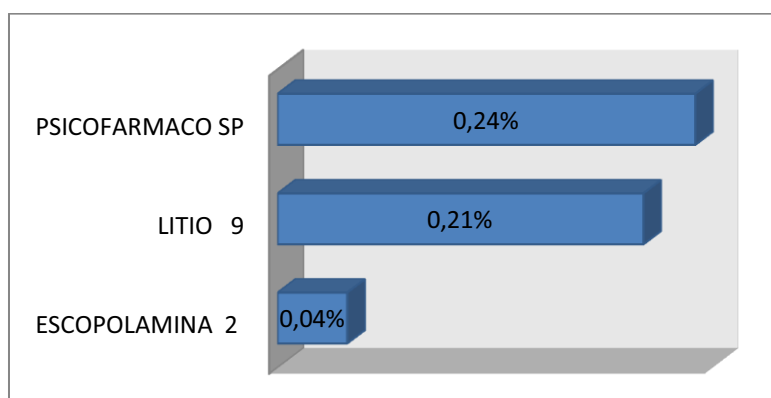


Figura 17.

Descriptivo del subgrupo

Psicofármacos miscelánea.

## B2) Subgrupo Analgésicos / Antinflamatorios.

En este grupo se cuantifican 283 entradas. Están subdivididos en analgésicos no esteroideos (salicilatos y PCT), analgésicos opioides, y antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (AINE) (Fig. 18).

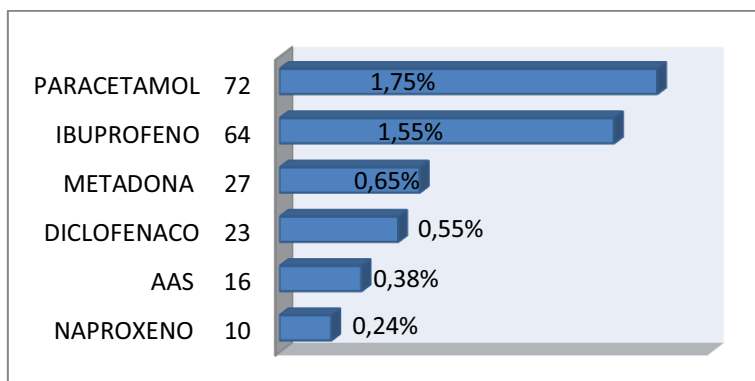


Figura 18.

Descriptivo del grupo

Analgésicos /Antinflamatorios.

## B3) Subgrupo Anticomiciales.

Un grupo en el que claramente entran los nuevos fármacos anticomiciales, quedando de los clásicos sólo con presencia destacable el valproato con 11 casos. Los restantes "clásicos", fenitoina y carbamacepina aportan tan solo 3 y 5 casos, respectivamente. (Fig.19).

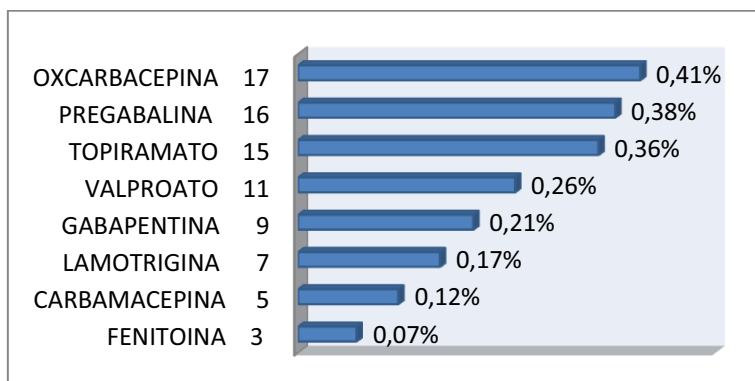


Figura 19.

Descriptivo del grupo

Anticomiciales.

## B4) Subgrupo Cardiopulmonar/antihipertensivos/diuréticos.

Un grupo de fármacos complejo, en el que hemos incluido antihipertensivos, bloqueantes, xantinas, mucolíticos y digitálicos. La mayor contribución a este grupo la aporta un fármaco de los clásicos, digoxina, quedando relegada la teofilina a una participación muy baja, con dos registros (Fig. 20).

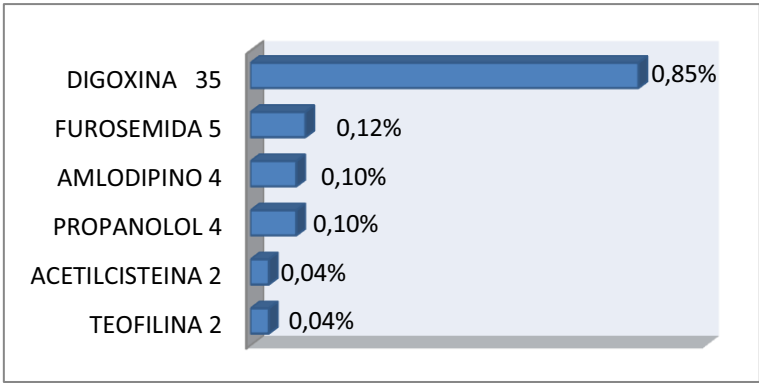


Figura 20.  
 Descriptivo del grupo  
 Cardiopulmonar/antihipertensivos.

**B5) Subgrupo Fármacos miscelánea.**

En este apartado entran los fármacos no clasificados en los otros grupos, que presentan baja prevalencia, excepto la insulina, con 19 casos y los antihistamínicos, con 18 (Fig.21).

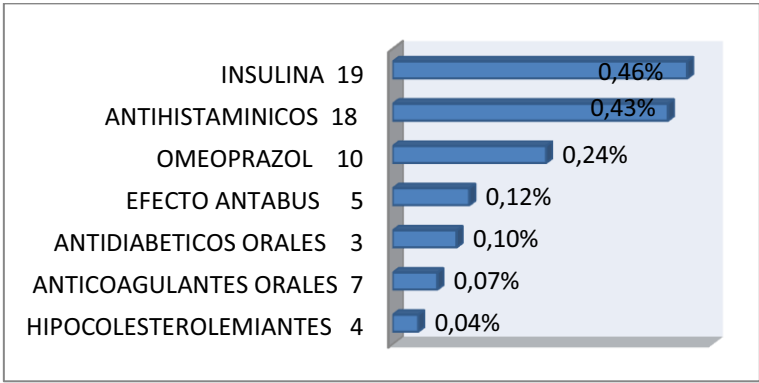


Figura 21.  
 Descriptivo del grupo  
 Miscelánea Fármacos.

**C) Grupo Drogas ilegales.**

Constan 589 entradas relativas a las drogas consideradas actualmente ilegales, un 14% (Fig. 22). Se dividieron en Estimulantes y Depresoras del sistema nervioso central (SNC).

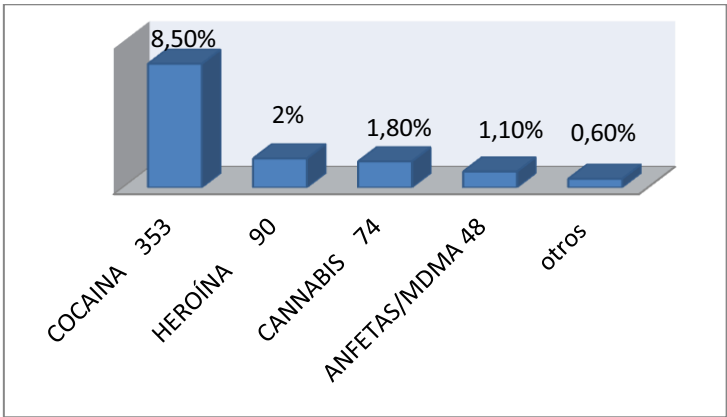


Figura 22.  
 Descriptivo del grupo  
 Drogas ilegales.

### C1) Drogas ilegales estimulantes SNC.

En este subgrupo participan la cocaína, las anfetaminas y el éxtasis (MDMA) (Fig.23).

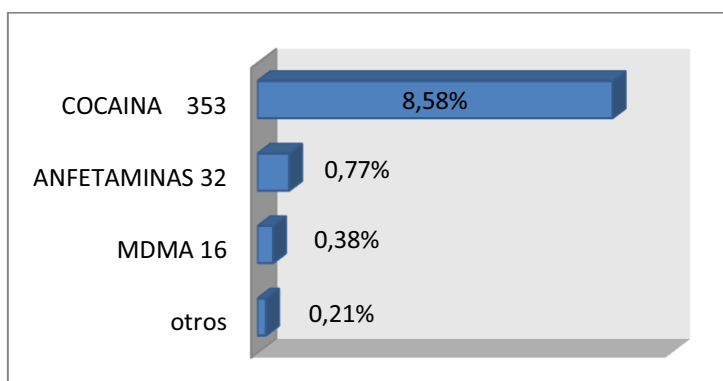


Figura 23.

Drogas ilegales:  
Estimulantes SNC.

### C2) Drogas ilegales depresoras SNC.

Entre las depresoras del SNC, la mayoritaria es la heroína, con 90 casos de un total de 175. Completan el grupo el cannabis con 74 y la ketamina con 10 registros (Fig. 24).

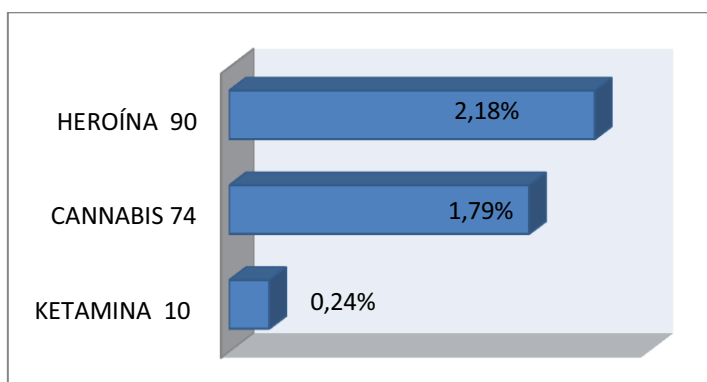


Figura 24.

Drogas ilegales:  
Depresoras SNC.

### D) Grupo Gases.

Se registraron 39 casos de intoxicaciones por gases, lo que representa un 1% del total. Se dividieron en gases asfixiantes y gases irritantes (Fig. 25).

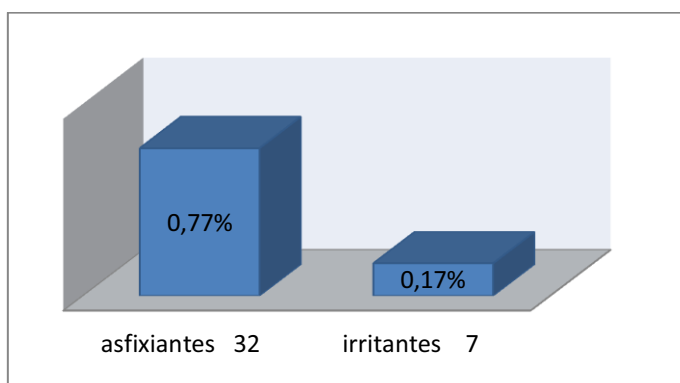


Figura 25.

Descriptivo del grupo Gases.

### D1) Gases Asfixiantes.

La mayoría de intoxicaciones son causadas por combustiones incompletas productoras de monóxido de carbono (CO), procedentes de humos de incendio, gas butano y gas natural. Suman un total de 32 casos (Fig. 26).

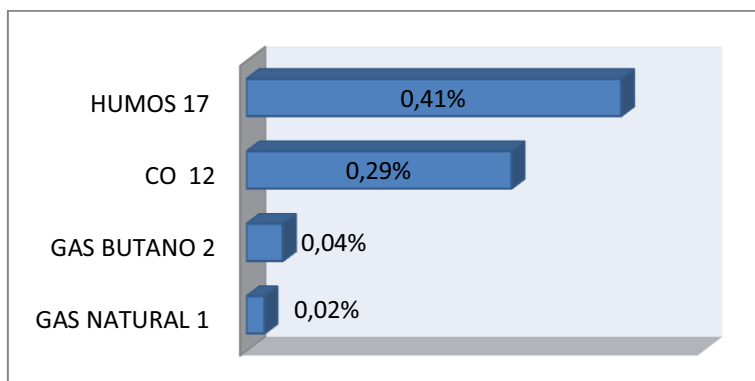


Figura 26.

Descriptivo del subgrupo  
Gases asfixiantes.

### D2) Gases irritantes.

Siete entradas son por gases irritantes, principalmente cloro.

### E) Grupo Productos domésticos.

Las intoxicaciones por productos domésticos suman 95 entradas, dividiéndose a efectos de este registro, en productos de carácter ácido y en productos de carácter alcalino (Fig. 27).

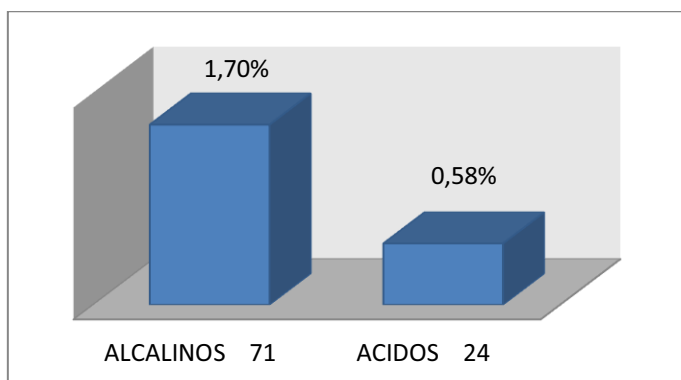


Figura 27.

Descriptivo del grupo  
Productos domésticos.

### E1) Productos domésticos alcalinos.

Entre los de tipo alcalino, destaca la lejía doméstica, con 32 entradas, seguida a distancia de las ingestas de detergentes y desincrustantes, así como las de amoníaco y sosa caústica. Otros productos domésticos como el agua oxigenada, completan el grupo (Fig. 28).

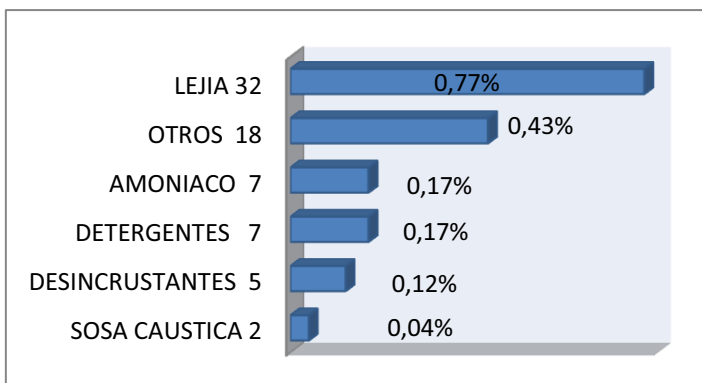


Figura 28.

Descriptivo del subgrupo  
Productos domésticos alcalinos.

## E2) Productos domésticos ácidos

Entre los productos de tipo ácido, la totalidad, excepto un caso de ingesta de ácido de batería, son ingestas de ácido clorhídrico (23/24) un 0,57% del global del registro.

## F) Grupo Productos de uso industrial y agrícola.

Este grupo representa el 0,53% del total de entradas, con 22 registros. De ellas, 13 corresponden a insecticidas, la mayoría organofosforados, 5 a fertilizantes y 4 a raticidas. (Fig.29).

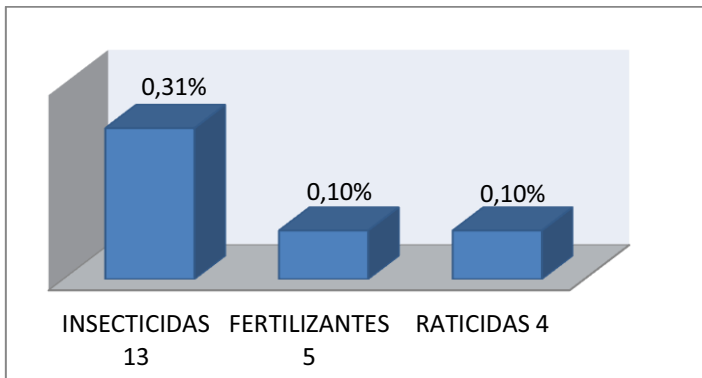


Figura 29.

Descriptivo del grupo  
Productos uso industrial y agrícola.

## G) Grupo productos de origen natural.

En este grupo, 32 registros, un 0,77% del total, diferenciamos las causas de origen vegetal y las de origen animal (Fig.30).

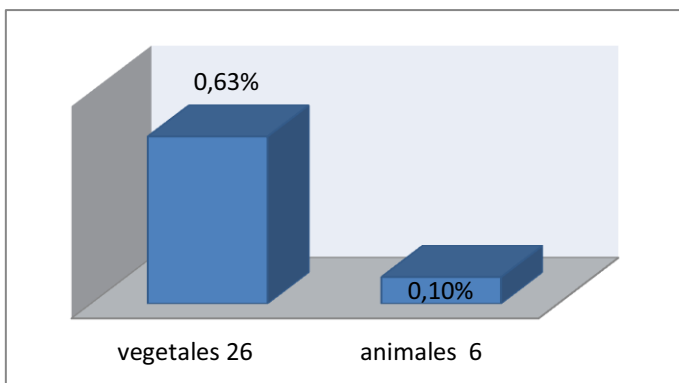


Figura 30.  
 Descriptivo del grupo  
 Productos origen natural.

### G1) De origen animal.

Las de origen animal son sólo 6 casos, 3 de ellos debido a contacto con pez araña, muy común en nuestro ámbito geográfico.

### G2) De origen vegetal.

En el caso de los vegetales, de 26 casos, la mayoría son por consumo de setas, sin precisar el género, con 14 casos. Se cuantifican 5 registros con setas alucinógenas (Fig. 31).

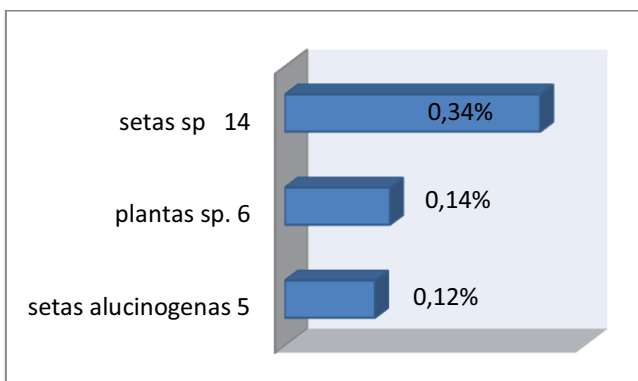


Figura 31.  
 Descriptivo del grupo  
 Productos origen vegetal.

## 7.1.2 –Resultados en función de la prevalencia de los tóxicos.

### 7.1.2.1. Prevalencia absoluta (TOP 50).

En el periodo del estudio, los 50 tóxicos más prevalentes acumulan por si sólo el 89.5 % de los 4.114 tóxicos implicados, con 3684 entradas. Se debe considerar que para esta clasificación se han agrupado todos los representantes del grupo farmacológico de las benzodiazepinas como tóxico único. El descriptivo general de esta agrupación se muestra en la Tabla 8.

De los cincuenta, la mayoría son fármacos (37/50), seguidos por las drogas ilegales (6/50), gases y productos domésticos (2/50) y alcoholes, productos naturaleza y productos agrícolas con un representante cada uno de ellos (Fig.32).

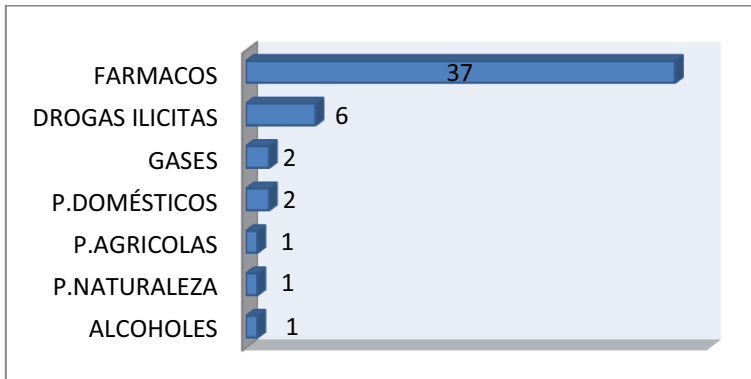


Figura 32.

Agrupación TOP 50.

Contribución por grupos de tóxicos.

La distribución en valores absolutos y porcentuales se muestra en la Figura 33.

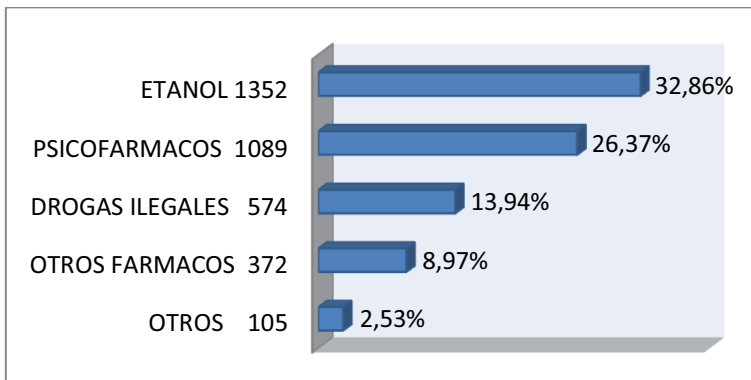


Figura 33.

Agrupación Top 50.

Porcentajes globales por grupos.

Es evidente la posición destacada del etanol como tóxico mas prevalente, representando el solo el 32,86% del total de todas las intoxicaciones.

La aportación de los diferentes subgrupos de Fármacos al TOP50 se muestra en la Figura 34.

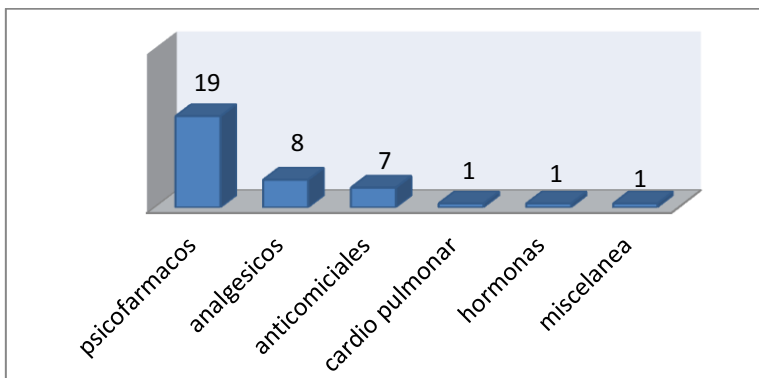


Figura 34.

Agrupación Top 50.

Contribución del grupo Fármacos.



**Tabla 8.-**Descriptivo general de los 50 tóxicos implicados con mayor frecuencia. (TOP 50)

Toxico	Número absoluto	Porcentaje del total
ETANOL	1352	32,86%
BENZODIACEPINAS	866	21,00%
COCAINA	353	8,58%
HEROÍNA	90	2,20%
THC	73	1,77%
PARACETAMOL	72	1,75%
IBUPROFENO	64	1,55%
VENLAFAXINA	42	1,02%
QUETIAPINA	41	0,99%
MIRTAZAPINA	38	0,92%
TRAZODONA	37	0,89%
DIGOXINA	34	0,82%
ANFETAMINAS	32	0,77%
ZOLPIDEM	32	0,77%
LEJIA	32	0,77%
ESCITALOPRAM	28	0,68%
METAMIZOL	28	0,68%
METADONA	27	0,65%
PAROXETINA	25	0,60%
SALFUMANT	23	0,55%
DICLOFENACO	23	0,55%
INSULINA EXOGENA	19	0,46%
FLUOXETINA	18	0,43%
CITALOPRAM	18	0,43%
HUMOS	17	0,41%
OXCARBACEPINA	17	0,41%
DOXILAMINA	17	0,41%
CLOMETIAZOL	17	0,41%
PREGABALINA	16	0,38%
ACIDO ACETIL -SALICILICO	16	0,38%
MDMA	16	0,38%
TOPIRAMATO	15	0,36%
AMITRIPTILINA	15	0,36%
SETAS SIN ESPECIFICAR	14	0,33%
SERTRALINA	13	0,33%
MONOXIDO CARBONO	12	0,30%
VALPROATO	11	0,26%
CLOMIPRAMINA	11	0,26%
OMEPRAZOL	10	0,24%
NAPROXENO	10	0,24%
KETAMINA	10	0,24%
OLANZAPINA	10	0,24%
RISPERIDONA	10	0,24%
CLOTIAPINA	10	0,24%
LITIO	9	0,20%
TRAMADOL	9	0,20%
GABAPENTINA	9	0,20%
DULOXETINA	9	0,20%
LAMOTRIGINA	7	0,17%
ORGANOFOSFORADOS	7	0,17%

Dentro de los fármacos, el grupo más representado es el de Psicofármacos, con 19 representantes (Fig.35). Se debe valorar que las benzodiazepinas a efectos de TOP 50 cuentan como único tóxico, aunque se agrupan en ella siete benzodiazepinas diferentes.

### A) TOP 50 Psicofármacos.

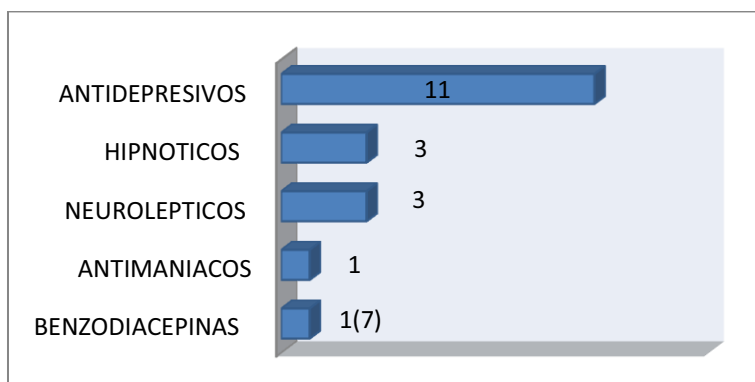


Figura 35.

Agrupación Top 50.

Contribución de Psicofármacos.

Los 11 principios activos del grupo antidepresivos se dividen en 7 ISRS (trazodona, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, citalopram, sertralina y duloxetina), 2 Tricíclicos (amitriptilina y clomipramina), y 2 No tricíclicos (venlafaxina y mirtazapina). Los tres principios activos del grupo hipnóticos son: zolpidem, doxilamina y clometiazol. Los tres principios activos del grupo neurolepticos son: quetiapina, risperidona y clotiapina. Los siete principios activos del grupo de Benzodiazepinas son: alprazolam, diacepam, loracepam, clonacepam, cloracepato, bromacepam y tetracepam. El principio activo de los antimaníacos es el litio.

### B) TOP 50 – Otros Fármacos.

El grupo de otros fármacos distintos a psicofármacos implica a 18 principios activos, destacando dos subgrupos, los analgésicos y los anticomiciales (Fig. 36).

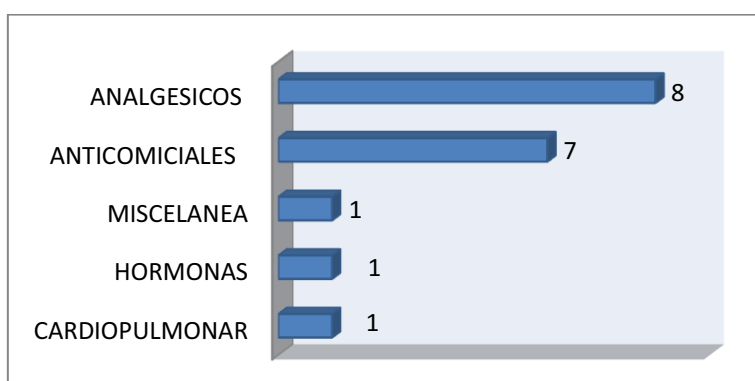


Figura 36.

Agrupación Top 50.

Participación de otros fármacos no psicofármacos.

Los ocho principios activos del grupo Analgésicos/antiinflamatorios implicados son: paracetamol, ibuprofeno, metamizol, metadona, diclofenaco, ácido acetil-salicílico, naproxeno y tramadol. Los siete principios activos de Anticomiciales implicados son: oxcarbacepina, pregabalina, topiramato, valproato, olanzapina, gabapentina y lamotrigina. Completan el grupo la insulina, digoxina y el omeprazol.

### C) TOP 50 – Otros Grupos.

Representan tan sólo siete productos tóxicos, por orden de prevalencia: lejía, sulfamant, humos, setas, monóxido de carbono e insecticidas organofosforados. En su conjunto suman 105 registros.

#### 7.1.2.2.- Grupo de prevalencia relativa (TOP DRUGS). [Anexo 1]

Los registros de los grupos de Fármacos y de Drogas ilegales implicaron 2571 entradas (un 62,5% del total). De ellos, 1708 superan el 1% que se definió como objetivo de esta agrupación, que implica a 16 tóxicos diferentes. Al igual que para la agrupación TOP50, se han considerado como tóxico único todos los representantes de las benzodiacepinas. El global de esta agrupación se muestra en la Tabla 9.

<b>Tabla 9.</b> Descriptivo general del grupo TOP DRUGS.		
<b>Tóxico</b>	<b>Número absoluto</b>	<b>Porcentaje</b>
BENZODIACEPINAS	866	33,60%
COCAINA	353	13,70%
HEROÍNA	90	3,50%
CANNABIS	73	2,80%
PARACETAMOL	72	2,80%
IBUPROFENO	64	2,40%
VENLAFAXINA	42	1,60%
QUETIAPINA	41	1,60%
MIRTAZAPINA	38	1,50%
TRAZODONA	37	1,50%
DIGOXINA	34	1,30%
ZOLPIDEM	32	1,20%
ANFETAMINAS	32	1,20%
METAMIZOL	28	1,08%
ESCITALOPRAM	28	1,08%
METADONA	27	1,05%

Representan 1708 entradas de las 2571 totales de la agrupación. Esto equivale al 66,4% de todos los tóxicos de esta agrupación. Son 4 drogas ilegales y 12 drogas terapéuticas (Fig. 37).

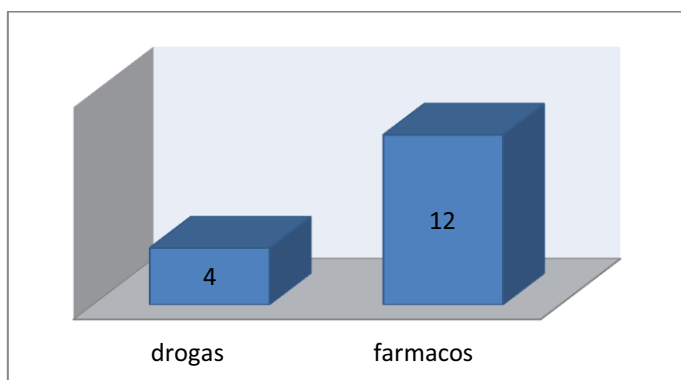


Figura 37.

Agrupación TOP DRUGS

Descriptivo general de la agrupación.

Las 4 drogas ilegales ordenadas de mayor a menor porcentaje son: cocaína (13,7%), heroína (3,5%), cannabis (2,8%) y anfetaminas (1,2%). Las 12 drogas terapéuticas ordenadas de mayor a menor porcentaje son: benzodiazepinas (33,6%), paracetamol (2,8%), ibuprofeno (2,4%), venlafaxina y quetiapina (1,6%), mirtazapina y trazodona (1,5%), digoxina (1,3%), zolpidem (1,2%), metamizol y escitalopram (1,08%) y metadona (1,05%).

Para cada uno de los grupos, la participación porcentual de los tóxicos se indica en las Figuras 38 y 39.

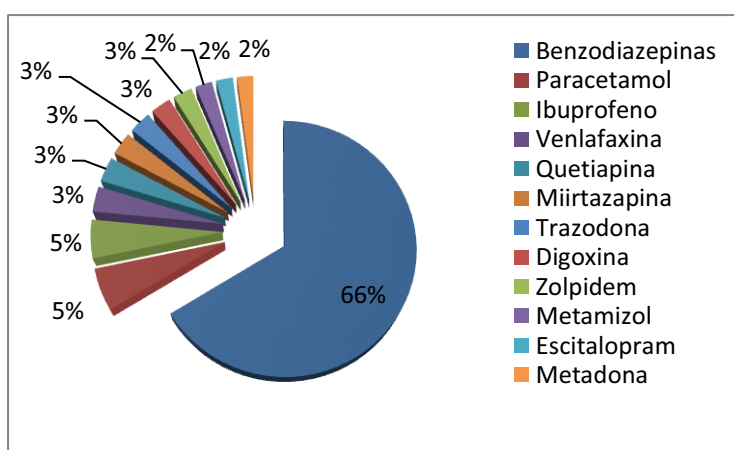


Figura 38.

Agrupación TOP DRUGS

Grupo fármacos.

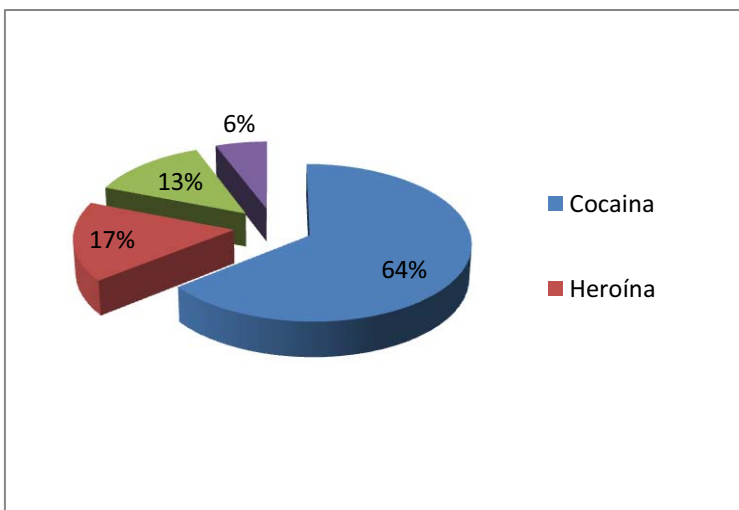


Figura 39.  
Agrupación TOP DRUGS.  
Grupo drogas ilegales

### 7.1.3.- Capacidad de respuesta analítica.

#### 7.1.3.1.- Del grupo de los TOP 50.

La capacidad para dar adecuada respuesta analítica al inicio y al final del periodo de estudio a la agrupación TOP50 se muestra en la Figura 40.

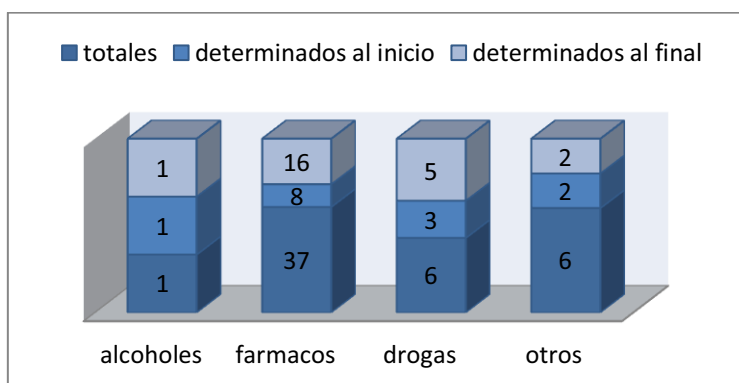


Figura 40.  
Agrupación TOP 50.  
Capacidad de respuesta analítica.

Al inicio del estudio se podían determinar 14 tóxicos (28%) de todos los recogidos en el grupo TOP 50. Al final del estudio, se podían determinar 24 de ellos, esto es un 48%. Se ha incrementado la capacidad de respuesta analítica global de esta agrupación de tóxicos más prevalentes en un 20%.

#### A) Capacidad de respuesta analítica específica a los TOP50.

Se pueden cuantificar 17 productos tóxicos correspondiendo en su gran mayoría a Fármacos, con 14 principios activos, siendo los restantes el Etanol, el Monóxido de carbono y los Organofosforados. Están detallados en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Respuesta analítica específica al grupo TOP 50.

<b>FÁRMACOS</b>	<b>ALCOHOLES</b>
AMITRIPTILINA	ETANOL
CLOMIPRAMINA	
DIGOXINA	<b>OTROS GRUPOS</b>
INSULINA EXOGENA	MONOXIDO DE CARBONO
LAMOTRIGINA	ORGANOFOSFORADOS
LITIO	
OLANZAPINA	
OXCARBACEPINA	
PARACETAMOL	
QUETIAPINA	
RISPERIDONA	
SALICILATO	
TOPIRAMATO	
VALPROATO	

Por tanto, el porcentaje de tóxicos que actualmente se pueden determinar cuantitativamente del grupo TOP 50 es del 34 %. Al inicio del estudio sólo se podían determinar cuantitativamente 9, un 18%. Ha habido pues un incremento del 16% en la capacidad de respuesta analítica específica en el grupo del TOP50.

Casos especiales, en los que no se determina el nivel plasmático de tóxico son el monóxido de carbono y los organofosforados, de los que, aunque no se dispone de determinación específica del tóxico causante, si se dispone de marcador específico de exposición con la determinación espectrofotométrica de COHb en sangre total y de efecto en el caso de las intoxicaciones por organofosforados con la determinación cuantitativa de acetilcolinesterasa en suero.

#### **B) Capacidad de respuesta analítica cualitativa a los TOP 50.**

En cuanto a la capacidad de detección cualitativa se dispone actualmente capacidad para determinar cinco de las seis drogas ilegales presentes en el TOP 50 además de las benzodiazepinas (psicofármaco) y metadona (analgésico opioide). Al inicio del estudio no estaban en cartera las determinaciones de cannabis y de MDMA (éxtasis). Queda sólo sin respuesta analítica la droga ilegal ketamina. Se ha incrementado pues la respuesta analítica cualitativa en un 4%.

### 7.1.3.2. Capacidad de respuesta analítica del grupo TOP DRUGS.

Componen esta agrupación 16 tóxicos, 12 drogas terapéuticas y 4 drogas ilícitas. Se tiene actualmente respuesta analítica para 9 de los 16 tóxicos (56%).

Se pueden determinar cualitativamente seis (4 drogas ilícitas y dos terapéuticas, benzodiacepinas y metadona). Esto representa el 37,5%. Se pueden determinar cuantitativamente tres principios activos (paracetamol, quetiapina y digoxina). Esto representa el 18,7% (Fig. 41).

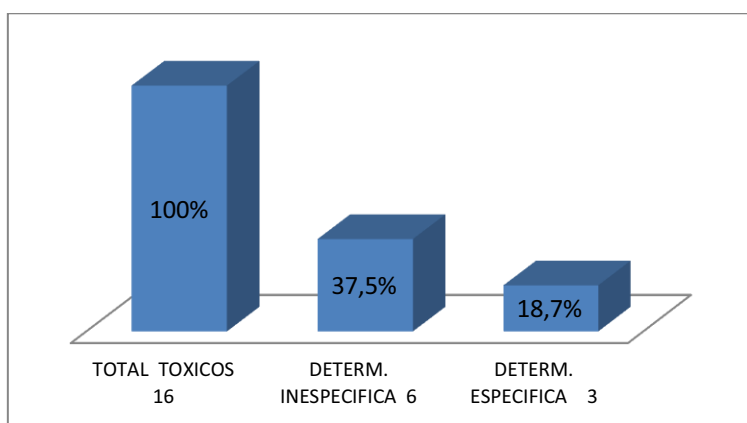


Figura 41.

Agrupación TOP DRUGS

Capacidad de respuesta analítica.

No se pueden determinar al final del período de estudio: 4 Antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina, mirtazapina, trazodona, escitalopram), 2 Analgésicos (ibuprofeno, metamizol, y 1 Hipnótico (zolpidem).

Al inicio del periodo de estudio se podían determinar 7 tóxicos de esta agrupación (43,7%). Cinco de manera cualitativa: cocaína, opiáceos, anfetaminas, benzodiacepinas, metadona, y dos de manera cuantitativa: digoxina y paracetamol.

Al final, se había incrementado la capacidad de respuesta analítica a 9 (56,2%), al añadir la determinación cuantitativa de quetiapina y la cualitativa de cannabis. Se ha incrementado en un 12,5% la capacidad de respuesta analítica para esta agrupación.

## 7.2.- Obtenidos en relación a la segunda hipótesis y el segundo objetivo.

### 7.2.1. - Encuesta sobre la valoración del laboratorio por los clínicos. [Anexo 2]

88 encuestas se consideraron válidas de las cuales 69 (78%) se recogieron en cursos de toxicología clínica y 19 (22%) entre médicos de dos SUH. La etapa asistencial a la cual los facultativos encuestados otorgan una mayor importancia al laboratorio en el contexto de las intoxicaciones agudas es la diagnóstica independientemente del grupo al que pertenecen (62% si pertenecen a SUH de hospitales con UTC y 58% si asistieron a cursos de toxicología clínica). Los resultados

en función de la especialidad médica se muestran en la Tabla 11 y en función del lugar de trabajo se muestran en la Tabla 12.

<b>Tabla 11. Resultados de la encuesta en función de la especialidad médica.</b>					
	<b>Diagnóstico</b>	<b>Iniciar medidas</b>	<b>Observación</b>	<b>Decidir ingreso</b>	<b>Decidir alta</b>
<b>Med.de Familia</b>					
Decisivo	51	45	51	45	45
No decisivo	49	55	49	55	55
<b>Med. Interna</b>					
Decisivo	83 (1)	17	25	8	17
No decisivo	17	83 (2)	75	92 (3)	83 (4)
<b>Med.de Urgencias</b>					
Decisivo	92 (1)	54	54	46	23
No decisivo	8	46	46	54	77 (4)
<b>Otros</b>					
Decisivo	61	56	50	50	61
No decisivo	39	46	50	50	39

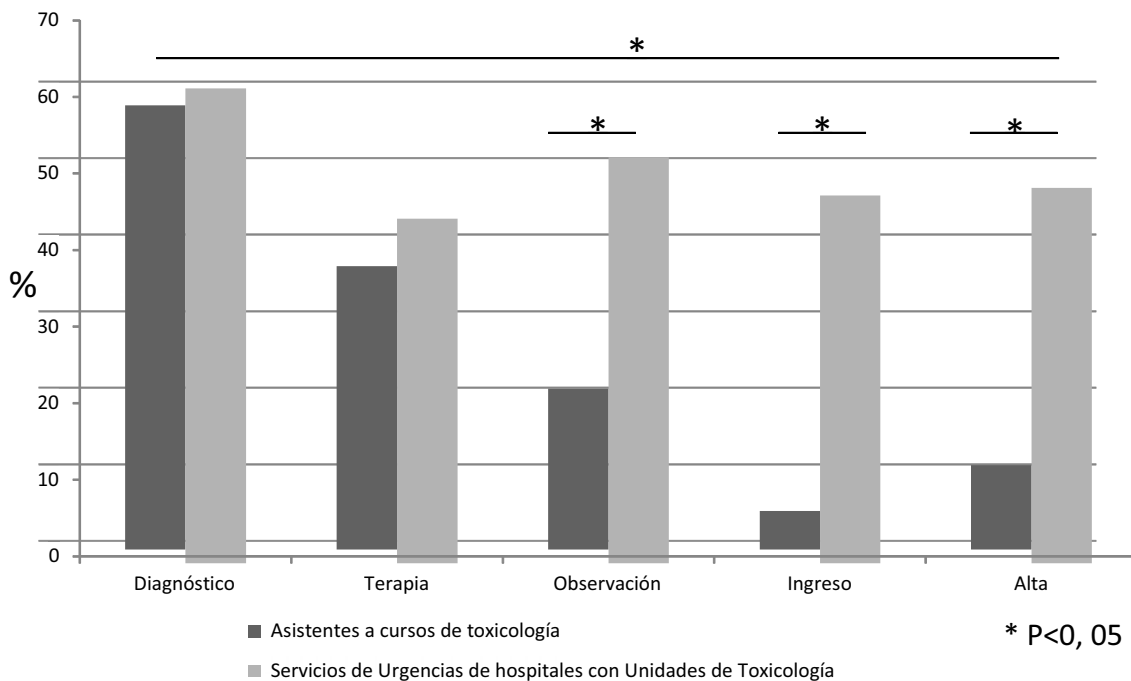
(1) Medicina Interna y Medicina de Urgencias vs Medicina de Familia y otras especialidades ( $p=0.0019$ );  
 (2) Medicina Interna vs resto de especialidades ( $p=0.0380$ ); 3) Medicina Interna vs resto de especialidades ( $p=0.0135$ ); y (4) Medicina Interna y Medicina de Urgencias vs Medicina de Familia y otras especialidades ( $p=0.0170$ ).



**Tabla 12.** Resultados de la encuesta en función de lugar de trabajo.

	Diagnóstico	Iniciar medidas	Monitorización	Decidir ingreso	Decidir alta
<b>Urg. Hospit. Público</b>					
Decisivo	69	42	38	27	33
No Decisivo	31	58	62	73 <sup>(1)</sup>	67
<b>Urg. At. Primaria</b>					
Decisivo	43	71 <sup>(2)</sup>	57	64	57
No decisivo	57	29	43	36	43
<b>Urg. extrahospitalarias</b>					
Decisivo	57	37	57	50	53
No decisivo	43	63	43	50	47

(1) SUH vs Servicios de Urgencias Atención Primaria y Urgencias extrahospitalarias (p=0.0093); (2) Servicios Urgencias Atención Primaria vs SUH publicos y Urgencias extrahospitalarias (p=0.0330).



**Figura 42.-** Resultados globales de la encuesta.

Consideración del papel del laboratorio como aportación decisiva en las diferentes fases del proceso asistencial entre los dos grupos de médicos encuestados.

Considerando los dos grupos de estudio, el papel del laboratorio es más relevante ( $P < 0.05$ ) para aquellos médicos encuestados que trabajan en SUH de los hospitales con UTC (52%) que para aquellos encuestados que asistieron a los cursos de formación (26%) (Fig. 42).

De las 17 intoxicaciones propuestas, los encuestados consideran como prueba analítica de primera opción el cribado de drogas de abuso en orina en las intoxicaciones por benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos e ISRS, heroína, GHB, éxtasis. Solo existe como primera opción una prueba analítica específica cuantitativa para el tóxico causante de la intoxicación (COHb) en el caso de la intoxicación por humos. En todas las demás intoxicaciones las pruebas analíticas son inespecíficas (Tabla 13).

**Tabla 13:** Resultados de la encuesta referentes a las pruebas de laboratorio consideradas de más valor diagnóstico para cada una de las intoxicaciones mencionadas.

Intoxicación por:	1ª opción	%	2ª opción	%	3ª opción	%
Etanol	Glucosa	35	AST/GOT	12	Cribado	11
Benzodiazepinas	Cribado	34	GSA	28	GSV	11
Antipsicóticos	CPK	34	GSA	28	GSV	11
Antidepresivos	Cribado	22	Iones	12	GSA	11
ISRS	Cribado	23	GSV	12	Creatinina	11
Paracetamol	AST/GOT	34	Quick	19	Paracetamolemia	17
Salicilatos	GSV	17	Hemoglobina/ Quick	11	Salicilemia	9
Litio	Creatinina	25	Litemia	21	Iones	13
Cocaína	Troponina I	28	Cribado	27	CPK	22
Heroína	Cribado	43	GSA	27	Glucosa	9
GHB	Cribado	29	Glucosa	11	Creatinina / GSA	10
Metanol	GSV	19	Lactato	16	GSA	10
Éxtasis	Cribado	29	CPK/Troponina I	13	Creatinina	10
Cáusticos	Hemoglobina	24	GSA	15	GSV /Leucocitos	9
Humo	Carboxi-Hb	38	GSA	26	Lactato	19
Setas	AST/GOT	20	Quick	14	GGT	12
Pesticidas	AST/GOT	15	GSA	13	Creatinina	11

### 7.2.2.- Encuesta sobre el conocimiento de los clínicos. [Anexo 3]

De un total de 244 encuestas, 199 (81,5%) encuestas se consideraron válidas. Los encuestados procedían de once hospitales de siete comunidades autónomas. Concretamente los hospitales participantes fueron Hospital Universitari Son Espases

(Islas Baleares), Hospital Chuvi-Xeral-Cies (Galicia), Hospital de Galdakao (Euskadi), Hospital de Badalona, Hospital Sant Joan de Deu, Hospital Clinic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Catalunya), Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital 12 de Octubre, Hospital Severo Ochoa (Madrid) y Hospital Álvarez Buylla (Asturias).

La Figura 41 muestra que un 82.91% de los encuestados realizan la solicitud de cribado de DAU siempre (22.11%) o casi siempre (60.80%) para confirmar una impresión diagnóstica. Por otra parte, el 17.09% no las utiliza nunca (4.02%) o casi nunca (13.07%) para esta finalidad.

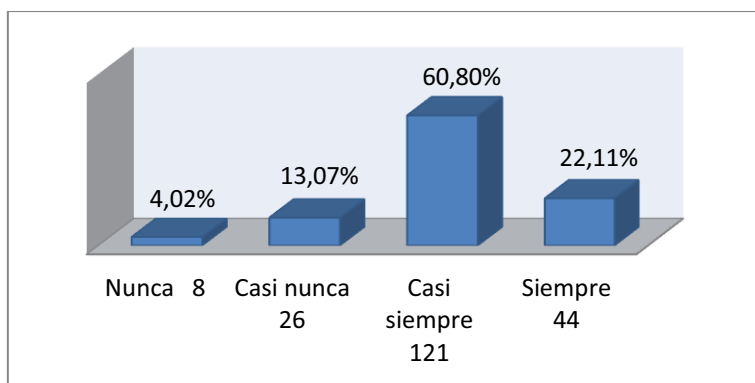


Figura 41.

Motivación solicitud:

Confirmar impresión diagnóstica.

La Figura 42 muestra que un 68.35% de los encuestados realiza la solicitud de cribado de DAU siempre (29.15%) o casi siempre (39.20%) para descartar una impresión diagnóstica. Mientras que un 31.66% no las utiliza nunca (3.02%) o casi nunca (28.64%) para esta finalidad.

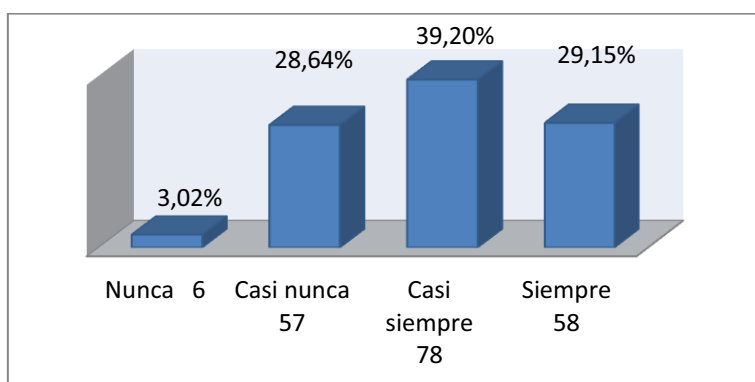


Figura 42.

Motivación solicitud:

Descartar impresión diagnóstica.

Las Tablas 14 y 15 muestran la interpretación de los encuestados ante un resultado positivo o negativo. Sólo un 51,26% de los encuestados responde correctamente sobre el significado de un resultado positivo de una prueba de cribado de DAU y un 49,75% responde también correctamente para un resultado negativo.

**Tabla 14:** Respuestas a la pregunta:

Ante un resultado positivo de una droga de abuso en orina entiendo que;

	N	%
A El paciente ha estado en contacto con esta droga	10	5,03%
B El paciente está intoxicado por esta droga	2	1,01%
C Se detecta la droga y/o sus metabolitos	81	40,70%
D Se detecta la droga y/o sus metabolitos por encima de una concentración conocida	102	51,26%
E El paciente es un consumidor habitual o adicto a esta droga	4	2,01%
TOTAL	199	100

**Tabla 15:** Respuestas a la pregunta:

Ante un resultado negativo de una droga de abuso en orina entiendo que;

	N	%
A El paciente no ha estado en contacto con esta droga	2	1,01
B El paciente no está intoxicado por esta droga	21	10,55
C No se detecta la droga y/o sus metabolitos	42	21,11
D No se detecta la droga y/o sus metabolitos por encima de una concentración conocida	99	49,75
E Se puede descartar que el paciente está bajo los efectos farmacológicos de esta droga	35	17,59
TOTAL	199	100

### 7.3. - Obtenidos en relación a la tercera hipótesis y al tercer objetivo.

#### 7.3.1.- De la estimación de la vida media del paracetamol. [Anexo 4].

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes con intoxicación por PCT. La edad de los pacientes fue de  $39 \pm 18$  años, la distribución por sexos fue un 43% hombres y un 57% mujeres. El motivo de la ingesta fue accidental en un 15% y el 85% restante fueron tentativas de suicidio. La ingesta fue única en el 71% de los casos y fraccionada en el 29% y la cantidad ingerida fue de  $16 \pm 11$  g. El 48% de los pacientes realizaron una ingesta simultánea de alcohol etílico y el 43% presentaron ingestas simultáneas con otros fármacos y en un solo caso hubo ingesta declarada de drogas de abuso (cannabis).

En cuanto a la evolución clínica, tres casos cumplieron los criterios de hepatotoxicidad, dos de los cuales fueron intoxicaciones accidentales producidas por ingesta fraccionada del fármaco en busca de un efecto analgésico, mientras que el tercero fue una ingesta única con intención suicida. Un paciente desarrolló insuficiencia renal. No se registró ningún caso de encefalopatía hepática. La evolución fue favorable en todos los casos, registrándose una estancia hospitalaria de  $48 \pm 42$  horas.

En el grupo con hepatotoxicidad la  $t_{1/2}$  mediana fue de 8,5 [3,6 – 8,7] horas, mientras que en el grupo sin hepatotoxicidad (N=18) fue de 2,4 [1,6 – 4,3] horas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ). El valor medio global de las  $t_{1/2}$  de los pacientes fue  $3,3 \pm 2,1$  horas (Fig. 43).

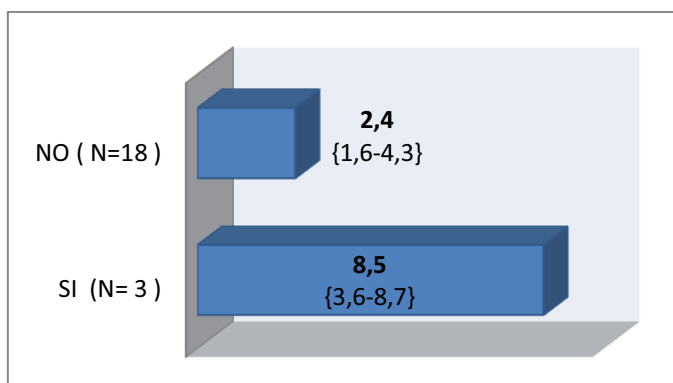


Figura 43.

$t_{1/2}$  mediana (horas) de los grupos con o sin hepatotoxicidad.

Existe una coincidencia entre cociente (+) y  $t_{1/2}$  superior a cuatro horas y cociente (-) y  $t_{1/2}$  inferior a cuatro horas (determinadas por cálculo), teniendo en cuenta que el cociente se obtiene a través de fórmulas matemáticas. Se detectó un FP ( $t_{1/2} > 4$  horas sin toxicidad) y otro FN ( $t_{1/2} < 4$  horas con hepatotoxicidad) con valores respectivos de  $t_{1/2}$  de 4,3 horas y 3,6 horas. Por tanto, la sensibilidad y especificidad de

la prueba es de un 67% y un 94%, respectivamente. La comprobación de que la cinética de eliminación del paracetamol es de primer orden se realizó en 12 pacientes. El coeficiente de correlación lineal de Pearson fue de: -0.984 [-0.732 a - 0.999].

### 7.3.2.- De la determinación del PCT en orina. [Anexo 5].

Se obtuvo una muestra de 161 pacientes de los que 83 correspondieron al grupo A (pacientes que habían recibido dosis terapéuticas de PCT) y 78 correspondieron al grupo B (grupo control, formado por los que no habían recibido PCT). Ningún paciente cumplió criterios de exclusión. La edad media fue de 4,14 años, con un rango de 17 días a 17 años. No hubo diferencias significativas en la mediana de edad de ambos grupos (0,91 frente a 1.75 años). En la distribución del tiempo transcurrido desde la ingesta en los pacientes del grupo A se obtuvo un valor mínimo de 45 minutos y una mediana de 270 minutos (P25-75 = 189 – 480 minutos).

La Tabla 16 muestra la comparación entre el antecedente de ingesta de paracetamol en las 24 horas previas y el resultado de la determinación de PCTo.

<b>Tabla 16.</b> Comparación entre el antecedente de ingesta declarada de paracetamol en las 24 horas previas y el resultado de la determinación de PCTo			
Antecedente ingesta	Determinación de PCTo POSITIVA	Determinación de PCTo NEGATIVA	Total
Si	83	0	83
No	6	72	78
Total	89	72	161

La proporción de pacientes del grupo A en los que se detectó PCTo fue superior a los del grupo B (100% frente a 7,7%;  $p < 0,001$ ). De los seis casos del grupo B con PCTo detectable, cinco no superaron 1.5  $\mu\text{g/ml}$  y en el caso restante se obtuvo un valor de 4.3  $\mu\text{g/ml}$ .

La sensibilidad de la prueba fue del 100% (IC 95% = 95,6 – 100) y su especificidad de 92,31% (IC 95% = 84,22 – 96,43). Ningún paciente con PCTo indetectable había ingerido paracetamol en las 24 horas previas (valor predictivo negativo 100%, IC 95% = 94,93 – 100). El valor predictivo positivo fue de 93,26% (IC 95% = 86,06 – 96,87).

## 8.- DISCUSIÓN.

## 8.1.- Relativa a la primera hipótesis y primer objetivo.

### 8.1.1.- Sobre los datos del registro.

El porcentaje de pacientes intoxicados respecto al total de pacientes que acuden al SUH es del 0,95%, dato similar a otras series (4,9,44). El 66,7% de las intoxicaciones son causadas por más de un tóxico, sumando las causadas por dos y tres tóxicos el 51,2% de ellas. En los casos de más de un tóxico, el etanol es el co-participante más prevalente. El promedio de tóxicos implicados en cada registro es de 1,48 (máximo 8 tóxicos). El porcentaje de pacientes que presentan más de un episodio durante el periodo de tiempo del estudio es del 14%.

Se han realizado agrupaciones específicas de tóxicos. En la denominada TOP 50 se han ordenado de mayor a menor los 50 tóxicos de cualquiera de los siete grupos de tóxicos definidos, y en la denominada TOP DRUGS se han agrupado los fármacos y las drogas ilegales que superaran el 1% de prevalencia.

#### 8.1.1.1.-TOP 50.

El tóxico mas prevalente es el etanol, con un 32,8% del total (1.352 / 4.114). Un 22,7% (307 / 1352) de estos registros son causados específicamente por el etanol como único causante del cuadro clínico observado (intoxicaciones alcohólicas puras), siendo en todas las demás co-participante en el cuadro clínico presente en el intoxicado.

Etanol aparte, los Psicofármacos son los tóxicos mas presentes en nuestra serie, con 19 principios activos, el 32,7% de la serie, siendo además en el 22,9% de los casos valorado como tóxico principal causante de la intoxicación (945/4114). La aportación de los tóxicos de los otros 4 grupos distintos de Alcoholes, Fármacos y Drogas ilegales, es decir de los Gases, Productos naturaleza, Productos domésticos y Productos de uso agrícola e industrial) es prácticamente testimonial, con sólo el 2,5% del total de las entradas (188/4114). La limitada participación de los productos de uso doméstico, contrasta con los datos obtenidos de las grandes series americanas obtenidas por los servicios de información toxicológica, en los que las exposiciones a productos domésticos ocupan el segundo lugar en su ranquin clasificatorio Top 25 (7).

#### 8.1.1.2.-TOP DRUGS.

Buscando un nivel más específico para identificar los tóxicos más prevalentes en nuestro medio, y con el conocimiento adquirido de la absoluta mayoría de intoxicaciones con presencia de alcohol etílico, se ha realizado la agrupación de sólo fármacos y drogas ilícitas presentes en nuestra muestra en un porcentaje superior al



1%, el grupo que denominamos TOP DRUGS. Hemos conseguido así evidenciar las 16 drogas más prevalentes en nuestra serie, 4 de ellas ilícitas y 11 terapéuticas, que representan por sí solas el 66,4% de sus grupos (1708/2571) y el 41,5% del global de la muestra (1708/4114).

#### 8.1.1.3.- GLOBAL.

En las dos agrupaciones realizadas se constata que:

- La droga ilegal de más prevalencia es la cocaína, con 353 exposiciones registradas. Ella, junto con la heroína y el cannabis ocupan los puestos 2, 3 y 4 del Top 50.

- Las Benzodiacepinas son, consideradas como grupo, los psicofármacos más prevalentes. Si se hubiera considerado en las agrupaciones de prevalencia su participación de manera individualizada hubieran ocupado siete posiciones, siendo cuatro de ellas en los diez primeros lugares (alprazolam, diacepam, loracepam y clonacepam). Merece mención especial el caso del alprazolam, con 247 exposiciones registradas, el 29% del total de todas las exposiciones a benzodiacepinas.

- Los modernos antidepresivos venlafaxina, mirtazapina y trazodona, y el neuroléptico quetiapina, ocupan luego de ellas los puestos más prevalentes de los psicofármacos. Estos fármacos superan en mucho a los más antiguos, como los antidepresivos tricíclicos, presentes aún en el TOP 50 y al haloperidol, que sólo tiene una presencia mínima en la serie general, con cuatro casos.

- El analgésico paracetamol y el antiinflamatorio no esteroideo ibuprofeno, son los representantes más prevalentes de los fármacos no psicofármacos. La clásica aspirina queda relegada a lugar 30 del TOP 50, y desaparece del TOP DRUGS.

- De los fármacos que se pueden considerar clásicos, solamente digoxina, valproato, acetil salicílico y litio entran en la clasificación de los 50 más prevalentes, y en puestos bajos (posiciones 12,37 y 44 respectivamente), quedando en la clasificación TOP DRUGS por tanto sólo la digoxina (en la posición 11 de 16 elementos).

#### 8.1.2.- Sobre la capacidad de respuesta analítica.

Aunque, “*a priori*”, resulta desde un punto de vista teórico incuestionable la necesidad de corroborar el diagnóstico clínico de intoxicación por determinado tóxico con la confirmación analítica de la presencia del mismo en los fluidos biológicos del paciente, se debe reconocer que es casi imposible para cualquier laboratorio disponer

de un panel completo de análisis toxicológicos para atender toda la demanda de posibles responsables de intoxicaciones agudas y que, además, el resultado esté disponible en un tiempo clínicamente útil. Por estas razones, es fundamental que los laboratorios clínicos adapten su disponibilidad de pruebas a las necesidades actuales, definidas por la actual epidemiología de las intoxicaciones (45), siendo para ello muy recomendable el disponer de su propio registro de intoxicaciones.

Se debe diferenciar entre los análisis específicos de confirmación de presencia del tóxico de aquellos que tienen la función de aportar datos que ayudan en el manejo del paciente. En el apartado de pruebas analíticas realizadas, no se han encontrado muchas referencias, sólo la de Burillo (46) con datos globales sobre la aportación de las pruebas de laboratorio en cifras similares a las aportadas en este trabajo. En el 68,6% de los registros se constatan datos analíticos. Cuando se solicitan pruebas de laboratorio, el 83% de las muestras recogidas fueron de sangre. Las determinaciones de orina son mayoritariamente para determinar cualitativamente la presencia de drogas de abuso. En este estudio se ha objetivado que la mayor parte de las determinaciones analíticas realizadas en la muestra de orina corresponden a determinaciones de Benzodiazepinas, y en el caso de las muestras de suero, al etanol.

Las solicitudes de pruebas analíticas son tanto de pruebas inespecíficas para valorar el estado general del paciente como de pruebas específicamente dirigidas a determinar la identidad o presencia del tóxico o tóxicos causantes del cuadro observado.

Si tenemos en cuenta que existen 1.982 registros en los que se citan Fármacos y tenemos 218 informes analíticos con resultados de niveles de fármacos, resulta que sólo se ha realizado analíticas específicas en un 10.9 % de los casos, o lo que es lo mismo, se dejan sin realizar analíticas específicas en el 89.1% de los casos.

Contrasta este dato con la intoxicación por etanol, en la que de 1.352 registros en que consta su presencia, genera un resultado cuantitativo específico en el 43% de los casos, debido a la automatizable y fácil determinación por espectrofotometría de absorción molecular del tóxico. Este dato, muy similar al de las BZD, un 42% se explica por la facilidad de obtención de resultados de estos dos tóxicos, muy asequibles a todos los laboratorios, al contrario de lo que sucede con los fármacos, en los que, aparte de los disponibles por inmunoensayos cuantitativos en suero, los clásicos (digoxina, teofilina, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital y valproato), no es habitual encontrar laboratorios con la metodología adecuada para su determinación (HPLC, CG-MS).

Al inicio de este estudio, la cartera de Servicios de Análisis Clínicos en lo relativo a Toxicología daba respuesta analítica cualitativa a las determinaciones de opiáceos, cocaína, benzodiazepinas, metadona, barbitúricos, y anfetaminas en orina y de antidepresivos tricíclicos en suero. En los años del estudio, la cartera se ha ido modificando a la vista de los resultados del registro añadiéndose MDMA y cannabis, y al conseguir disponer de las determinaciones específicas de los antidepresivos tricíclicos se suprimió la determinación inespecífica de los mismos.

En el aspecto cuantitativo, sólo se disponía al inicio de este estudio de determinaciones de los fármacos “clásicos”, digoxina, fenitoina, fenobarbital, carbamacepina, valproato, salicilatos y PCT. De todos ellos solo tres, el PCT, el acetil salicílico y la digoxina son del grupo de los TOP 50. Para el tóxico que ocupa el primer lugar de la clasificación, etanol, el laboratorio disponía ya en el inicio de este estudio de un método fiable, rápido, y automatizado para su determinación cuantitativa. Seguramente por ello, en el 43% de los casos en que el clínico sospechó intoxicación etílica solicitó confirmación analítica de la misma.

En vista de los resultados parciales del registro y a que en Marzo de 2008 se adquirió un equipo de HPLC-UV, se fueron paulatinamente incorporando hasta Enero de 2010 a nuestra cartera nuevas determinaciones analíticas específicas de fármacos, de ellos seis antidepresivos, cinco anticomiciales, y cuatro neurolépticos. Se consiguió así incrementar la capacidad de respuesta analítica del grupo TOP 50 en siete principios activos, dos Antidepresivos Tricíclicos, amitriptilina y clomipramina, dos Anticomiciales, topiramato y oxcarbacepina, y tres Neurolépticos, olanzapina, risperidona y quetiapina.

En resumen, se ha pasado, en el apartado fármacos presentes en el TOP 50, de poder al inicio de la fecha del estudio determinar 8 de ellos (paracetamol, acetil-salicílico, digoxina, insulina, valproato, y litio,) a poder determinar 16 (paracetamol, acetil-salicílico, insulina, litio, benzodiazepinas, metadona, digoxina, valproato, olanzapina, risperidona, quetiapina, oxcarbacepina, topiramato, clomipramina, amitriptilina y lamotrigina), un incremento del 50%.

Por otra parte, los datos obtenidos obligan a valorar la necesidad de revisar el contenido de las Guías Clínicas que, aparte de pertenecer a áreas geográficas muy diferentes de la nuestra, indican la necesidad de realizar pruebas en fármacos de los cuales sólo un ínfimo porcentaje forman parte de los grupos de alta prevalencia que se han evidenciado en este trabajo (47).

Con la adquisición de un CG-MS a finales de 2011 la cartera se está ampliando en los fármacos que son parte del grupo TOP50.

## **8.2.- Relativa a la segunda hipótesis y segundo objetivo.**

### **8.2.1.- Grado de valoración de los médicos al Laboratorio.**

Los médicos encuestados creen que el papel del laboratorio en el proceso de atención al paciente intoxicado es importante, especialmente en la etapa inicial o diagnóstica, corroborando de esta forma que la finalidad principal del laboratorio de toxicología es la confirmación de la impresión diagnóstica en función de la clínica del paciente.

En el estudio de Levy S et al (48), se demostró que los pediatras y médicos de familia del ámbito ambulatorio, cuando fueron preguntados por aspectos relacionados con la interpretación de un resultado positivo o negativo de la muestra para análisis de drogas de abuso poseían escasos conocimientos sobre analítica toxicológica, sin encontrar diferencias entre especialidades. En nuestro trabajo, se han constatado algunas diferencias. Concretamente los médicos especialistas en medicina interna otorgan al laboratorio un valor significativamente inferior respecto a los que se consideran especialistas en medicina de urgencias en las fases de inicio de medidas terapéuticas y decisión sobre el ingreso del paciente, siendo sin embargo el patrón de las respuestas muy similar para el resto de las etapas del proceso asistencial.

La variabilidad observada en la práctica clínica toxicológica se podría evitar si la toma de decisiones clínicas estuviese consensuada, como proponen Pettie JM y cols (49). El ámbito laboral ha influido también en algunas de las respuestas. Sin duda la carencia de medios de analítica diagnóstica en las urgencias extrahospitalarias (ya sea en emergencias o atención primaria) condiciona algunos resultados, ya que estos facultativos se ven obligados a administrar tratamientos sin la certeza del diagnóstico de laboratorio. Posiblemente, por dichas carencias los resultados sobre todo en el apartado de las determinaciones que consideran necesarias para la correcta atención al intoxicado, supondrían un deseo más que una realidad, así como la necesidad de crear líneas de investigación similares a algunas ya existentes (50).

Nuestros resultados no han permitido encontrar diferencias significativas en cuanto a la utilización del laboratorio para atender al paciente intoxicado agudo en función de la experiencia de los encuestados, a diferencia de otros trabajos.

Thanacoody HKR y cols (51) analizaron las razones de las consultas realizadas al *UK National Poisoning Information Service* por clínicos con poca experiencia relativas a casos de intoxicación por paracetamol y puso de manifiesto que la segunda razón para realizar la consulta (30% de los casos) era la interpretación de los resultados de laboratorio. Levy S y cols (52) señalan en sus conclusiones que los jóvenes encuestados de su estudio (un 36% tenían menos de 41 años) necesitan más entrenamiento y acceso a la consulta con expertos.

Considerando el segundo objetivo de esta encuesta, los datos obtenidos por la encuesta muestran que los clínicos más que estar preocupados por la naturaleza del tóxico les interesa conocer el estado del órgano diana del tóxico. Lo anterior es consecuente con la recomendación de tratar al paciente y no a la causa de la intoxicación (31). Dicha premisa básica se sustenta en aspectos pragmáticos y consideramos que en una insuficiente formación en toxicología clínica específica. El desconocimiento de los patrones de toxicidad de determinados productos, de la disponibilidad de la técnica analítica y, sobre todo, de la correlación entre concentración plasmática del tóxico y la clínica observada, son consecuencias de esta falta formativa.

El incremento de publicaciones científicas que aportan datos toxicocinéticos o toxicodinámicos (20,53,54) permitirá reducir este desconocimiento. Una excepción sería la intoxicación por paracetamol, en la cual la determinación de su concentración es fundamental para la correcta toma de decisiones terapéuticas y que lógicamente influye en el resultado de la encuesta, apareciendo dicha determinación como una de las tres determinaciones más importantes en el contexto de una intoxicación por este fármaco.

Otra razón a considerar es la amplia variabilidad de cartera de servicios ofertada por los laboratorios, que actualmente obedece más a razones económicas que a las meramente técnicas o instrumentales. Esto explicaría algunos de los resultados de la pregunta en cual se solicitaba a los encuestados sobre que prueba de laboratorio consideran básica y que su laboratorio no realiza.

Sorprende que la determinación de laboratorio toxicológico más reclamada sea la cuantificación del etanol, no sólo por la frecuencia en que dicha petición se ha realizado sino por la procedencia de las solicitudes. Por una parte el principal grupo de facultativos que reclaman tal determinación trabajan en centros hospitalarios, en los

que debería estar presente casi obligatoriamente. El resto de facultativos pertenecen al grupo de atención extrahospitalaria, en cuyo caso dicha determinación, si bien aportaría una ayuda en la confirmación diagnóstica, en poco ayudaría a su manejo terapéutico en dicho ámbito.

Otra situación paradójica e igualmente preocupante se repite en el caso de la ausencia de la determinación cuantitativa de paracetamol y digoxina en el medio hospitalario. De ser cierto este resultado, se estarían incumpliendo los criterios de calidad propuestos en CALITOX (55). Parece razonable la exigencia desde el medio hospitalario de algunas determinaciones cuantitativas frente a sospecha de intoxicaciones que son concentración-dependientes, como el metanol, aunque sólo fuera exigido por una pequeña proporción de facultativos.

Una mención especial, merece la solicitud de la COHb por los médicos que prestan sus servicios en el medio extrahospitalario y que refleja la necesidad de disponer de esta medición mediante métodos analíticos fiables (56). La solicitud de la determinación cuantitativa de cocaína y sus metabolitos en suero en el medio hospitalario, induce a pensar que el médico encuestado conoce las limitaciones de tiempo de positividad en las pruebas de cribado habituales de drogas de abuso (57). En esta misma línea, se puede considerar que las encuestas que reclaman pruebas de cribado más específicas que las habituales de inmunoensayo, reflejan la preocupación por las limitaciones de estas pruebas (58). Las solicitudes de la prueba de cribado toxicológico para benzodiacepinas (47) y de AINEs son una nueva constatación de que la formación toxicológica en los SUH es mejorable.

Las limitaciones formativas y las consecuentes lagunas del conocimiento no son exclusivas de los aspectos puramente analíticos dentro del proceso de atención al intoxicado agudo. Lidder S. y cols (59), demostraron que el conocimiento de los clínicos en cuanto al uso y ruta de administración de nuevos antídotos era mejorable. Shah AD. y cols (60) también encontraron deficiencias en los sistemas de codificación de las admisiones según el *International Classification of Disease Version 10 (ICD-10)* para nuevas drogas de diseño o con fines recreativos. Los resultados de estos estudios muestran que la realización de cursos de toxicología clínica es beneficiosa para seguir mejorando el conocimiento toxicológico de los médicos (61).

Existen algunas limitaciones en este estudio que merecen ser comentadas. La primera es que a pesar del considerable número de encuestas recogidas, al realizar

clasificaciones en función de las características profesionales estudiadas, en algún grupo la representación es escasa. La segunda es que los resultados obtenidos en este estudio pueden contener algún tipo de sesgo dado que una parte de los encuestados fueron médicos que acudieron a un curso de toxicología y que por tanto se les puede presuponer un interés o conocimiento por la toxicología clínica.

### **8.2.2. - Conocimiento de los médicos de las pruebas de Laboratorio.**

Una proporción significativa de las visitas que los pacientes realizan a los SUH son atribuibles al abuso de drogas. El cribado de DAU, mediante técnicas de inmunoensayo, es una de las pruebas más solicitadas y permite detectar algunas drogas tanto ilegales como fármacos autorizados o bien sus metabolitos. Diferentes autores han puesto de manifiesto que existen considerables discrepancias cuando se confrontan por un lado los datos clínicos y de anamnesis que hacen sospechar al médico asistencial de urgencias o psiquiatra que un paciente presenta manifestaciones relacionadas con el consumo de una droga de abuso, y por otro, la realidad de dicho consumo objetivada a través de un análisis toxicológico (35,62,63,64). De acuerdo a estos estudios, la solicitud de la prueba de cribado de tóxicos/drogas en orina puede ser conveniente. De forma complementaria, el debate sobre cómo afectan a la toma de decisiones por parte del clínico los resultados obtenidos por la pruebas de cribado de DAU se ha mantenido también a lo largo de los años (65).

En nuestros encuestados, todos ellos del ámbito clínico de la medicina de urgencias, el resultado de la encuesta demuestra que las pruebas de cribado de DAU se utilizan mayoritariamente para confirmar una impresión diagnóstica (un 82,9 % de las respuestas a la pregunta 1 pero indican también que una considerable parte de ellos (68,3 % de las respuestas de la pregunta 2) siempre o casi siempre utilizan las pruebas de cribado de DAU para descartar su presencia. Estos dos datos representan una importante diferencia si se compara con los objetivos declarados del cribado de DAU en el ámbito del control laboral.

El término cribado de DAU es poco acertado en el contexto clínico de un SUH porque implica que el ensayo que se va a realizar es capaz de detectar todas las drogas y porque una prueba de cribado por definición es una investigación practicada sobre una población definida para identificar en ella posibles patologías subclínicas, siendo al contrario una prueba diagnóstica la que debe utilizarse para confirmar una

entidad específica en un enfermo particular que está en riesgo por esta condición debido a su historia médica o a su exploración física.

Si consideramos que el paciente que acude a un SUH presenta “*a priori*” signos o síntomas de enfermedad y/o intoxicación, no se le deberían realizar pruebas de cribado puro para confirmar un diagnóstico. En este sentido, se evidencia con esta encuesta que los clínicos que solicitan las pruebas de cribado de DAU en los SUH lo hacen principalmente con una finalidad diagnóstica, aunque también lo hacen para descartar su presencia.

En relación al objetivo de conocer el grado de conocimiento que los clínicos encuestados tienen sobre la capacidad interpretativa de un resultado positivo o negativo de una prueba de cribado de DAU, hemos podido constatar que solo el 51,5 % de los encuestados conocen el significado correcto de un resultado considerado como positivo y prácticamente en la misma proporción de encuestados (49,7%) conoce el significado correcto de un resultado considerado negativo por estos tipos de pruebas.

Además, un 40.70% de los encuestados declaran que el significado de un resultado positivo es que se detecta la droga y/o sus metabolitos pero obvian el concepto de la concentración *cut-off* para establecer la positividad. Igual sucede con el 21.11% de los encuestados que afirman que un resultado negativo es sinónimo de que no se detecta la droga y/o sus metabolitos. La apariencia en el informe analítico de dicha concentración además de ser recomendable facilita al clínico la labor interpretativa de un resultado (66).

La falta de conocimiento de las limitaciones en especificidad de las pruebas de DAU explica que en un 17.59% de los encuestados se afirme que ante un resultado negativo se puede descartar que el paciente esté bajo los efectos farmacológicos de una droga. Esto, en el caso de algunas benzodiazepinas y opiáceos sintéticos y semi-sintéticos puede llevar a graves errores de interpretación.

Afortunadamente, solo en el 1.01% de los encuestados contestaron que un resultado positivo significa que el paciente está intoxicado. Lo cual parece indicar que es conocido el hecho de que la droga y sus metabolitos pueden detectarse en la orina por un periodo de tiempo mayor al de la propia intoxicación por lo que un resultado positivo puede no estar relacionado con el motivo de presentación del paciente en el



SUH, hecho habitual en consumidores crónicos y que podría llegar a confundir a un clínico desprevenido.

Un número limitado de trabajos han evaluado el grado de conocimiento de los clínicos en relación a diferentes aspectos del proceso de solicitud e interpretación de los resultados de las pruebas de cribado de DAU y en todos ellos se ha puesto de manifiesto que los conocimientos son inadecuados. Levy et al. (67) en un estudio realizado con médicos de familia ocupados mayoritariamente en la práctica clínica con adolescentes y que eran habituales prescriptores de pruebas de cribado de DAU, puso de manifiesto que la mayoría de los encuestados carecían de conocimientos esenciales en cuanto a la obtención de los especímenes, la interpretación de un resultado positivo y negativo y en la necesidad de realizar pruebas de confirmación. Durback et al. (68) en un estudio realizado con médicos que prestaban sus servicios en servicios de urgencias, demostró que solo un 5% eran capaces de identificar correctamente aquellas sustancias detectables por el método de cribado de DAU utilizado en su hospital, y que cerca del 75% de los médicos encuestados creían incorrectamente que todas las benzodiazepinas pueden ser detectadas.

Reisfield et al. (69) en un primer trabajo realizado con médicos de múltiples especialidades que prescriben terapias con opioides como tratamiento del dolor crónico, confirman y extienden los resultados obtenidos por los trabajos anteriores en los cuales se demuestra el inadecuado conocimiento de los clínicos en relación a la interpretación de los resultados de las prueba de cribado de DAU. Ninguno de los 77 médicos encuestados respondieron correctamente a las 7 preguntas que se les proponía en relación a este tema y solo un 30% fue capaz de responder correctamente a más de la mitad de las preguntas. En un segundo trabajo, Reisfield et al. (70), demostró la falta de capacitación en la fase interpretativa de los resultados en médicos de familia tanto en aquellos que solicitan habitualmente pruebas de cribado de DAU para monitorizar la adherencia al tratamiento en pacientes con terapia con opioides crónica como en aquellos que no las solicitan de forma regular.

Este estudio demuestra que los clínicos que solicitan estas pruebas necesitan más entrenamiento y acceso a consultar con expertos ya que muchos clínicos que solicitan drogas en orina, carecen de los conocimientos necesarios para e interpretar correctamente los resultados de pruebas de cribado de DAU. Este hecho puede acarrear serias consecuencias, tanto en el aspecto clínico, al llevar a un inapropiado manejo del enfermo, como en el legal tanto para el paciente como para el médico.

Finalmente, los laboratorios clínicos deberían mantener una actitud más pro-activa en cuanto a que deberían responsabilizarse de mantener informados a los clínicos sobre las prestaciones analíticas de los métodos utilizados para la detección de las DAU.

La información generada por las encuestas se ha concretado en parte a la realización de cursos específicos de formación, y por otra, en mejora de la comunicación por parte del laboratorio en aspectos concretos, como la adecuación de los informes analíticos.

### **8.3.- Relativa a la tercera hipótesis y tercer objetivo.**

#### **8.3.1. - Estimación de la semivida de eliminación del paracetamol.**

El diagrama de Rumack es el referente para la predicción de riesgo de hepatotoxicidad por PCT. El uso correcto del mismo requiere que la intoxicación haya sido causada por una ingesta única, el conocimiento de la hora de la ingesta y que hayan transcurrido un mínimo de cuatro horas desde la misma.

Los datos obtenidos en nuestra serie nos muestran que su aplicación no siempre se realiza correctamente. No debería haberse aplicado en 12 casos (2 casos por desconocimiento de la hora la ingesta y 10 por ingesta fraccionada y/o por determinación de paracetamol realizada antes de las 4 horas desde la ingesta).

El tiempo transcurrido desde la ingesta es un dato obtenido siempre a partir del paciente o de sus familiares, y por lo tanto no se puede verificarla y se debe aceptar como cierta y exacta. En la literatura se destaca el error en esta medida como causante de gran parte de los fracasos en el manejo de la intoxicación (71,72,73). No se debe olvidar además que la mayoría de casos de intoxicación por PCT son voluntarias (74), un 85% en nuestra serie, con lo que a lo anterior se puede unir la falta de colaboración, o manifiesto engaño, por parte del paciente. Por otra parte, en nuestra serie, como otros autores también citan (75,76), se da la circunstancia que los pacientes con una mayor hepatotoxicidad, son los que realizan una ingesta de tipo accidental. Además, las ingestas accidentales suelen ser fraccionadas, lo que dificulta la utilización del nomograma de Rumack.

Puede suceder también que el paciente esté estuporoso, que tenga un deterioro cognitivo, o bien que no lo sepa o simplemente se niegue a facilitar esta información. En todos estos supuestos, la concentración plasmática del fármaco obtenida a través de una muestra puntual, aporta una información sin duda importante,

pero que sólo permitirá una aproximación pronóstica en los casos de valores muy altos (>200 mg/L) o francamente bajos (< 10 mg/L).

La alternativa para eliminar estos problemas frecuentes es disponer de un marcador de hepatotoxicidad que elimine la variable tiempo transcurrido desde la ingesta. Proponemos valorar la vida media, que se sabe que se incrementa a valores superiores a las cuatro horas en los casos de hepatotoxicidad, datos que hemos podido corroborar en nuestra serie. Para determinarla es preciso estar en fase de eliminación del fármaco y disponer de al menos de dos determinaciones plasmáticas separadas por un intervalo de tiempo. No obstante, el procedimiento de obtención de la misma requiere unos conocimientos farmacocinéticos y unas habilidades matemáticas que implican el uso de logaritmos, lo que dificulta su obtención en condiciones de rutina clínica y más en el contexto de determinación urgente.

Es por lo cual nosotros presentamos la opción de estimar la  $t_{1/2}$  como superior o inferior a cuatro horas mediante la división simple de las concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas en un intervalo de tiempo definido (2 horas).

En nuestra serie hemos encontrado un caso FP que no presentó hepatotoxicidad con una  $t_{1/2}$  superior a 4 horas (4,3 horas). Este paciente presentó una paradójica disociación de los niveles de las transaminasas y el tiempo de protrombina, con un tiempo de protrombina de un 35% a las 48 horas y con las transaminasas prácticamente normales. También hemos encontrado un caso FN por presentar hepatotoxicidad con  $t_{1/2}$  inferior a 4 horas, pero muy cercana a ella (3,6 horas), acudió al SUH a las 18 horas de realizar un gesto suicida con coingesta de mirtazapina y venlafaxina, y que ya presentaba al ingreso los niveles de transaminasas elevados (GOT 93 U/L, GPT 113 U/L). El estrecho margen que separa los casos catalogados como FP o FN del valor discriminante aceptado de 4 horas nos reafirman en mantenerlo a pesar de que otras series publicadas (77), encuentran mayor capacidad predictiva utilizando como valor discriminante de hepatotoxicidad una  $t_{1/2}$  de 5.5 horas.

Evidentemente, en la práctica clínica es muy difícil ajustar la variable tiempo, aunque el paciente esté ingresado. Estas variaciones en el tiempo de toma de muestras pueden ser importantes en aquellos pacientes que puedan presentar  $t_{1/2}$  cercanas a 4 horas.

En cualquier caso, somos conscientes de que los mecanismos necesarios para desarrollar hepatotoxicidad son múltiples y complejos. Sin embargo, el nivel plasmático de PCT alcanzado a diferentes tiempos, y por lo tanto su velocidad de eliminación, es el único dato objetivo y rápido que podemos obtener fácilmente en la práctica clínica diaria por el momento como marcador de riesgo de hepatotoxicidad.

El nomograma de Rumack divide las zonas de riesgo de las de no riesgo con una línea cuya pendiente corresponde a una  $t_{1/2}$  de 4 horas. Asume entonces la misma premisa que nosotros que la  $t_{1/2}$  superior a 4 horas es indicativa de hepatotoxicidad pero realiza una sola determinación de niveles. La realización de dos determinaciones incrementará el valor pronostico al permitimos comprobar que seguimos por debajo de la línea de seguridad y además el poder establecer la pendiente de la recta que nos permite calcular la  $t_{1/2}$  (78). Nos liberamos además de la incertidumbre sobre la veracidad respecto al tiempo transcurrido desde la ingesta, dato imprescindible en Rumack pero prescindible en el caso de  $t_{1/2}$ .

Si consideramos la rápida velocidad de absorción intestinal del PCT, circunstancia empleada para valorar la velocidad de vaciado gástrico (79,80), los datos aportados por Anderson (81) indicativos de que el 97.6% de los adultos alcanzan  $C_{max}$  antes de las 2 horas y los datos de Douglas (82), así como nuestra comprobación de adecuación a una cinética de primer orden en todos los casos en los que disponemos de 3 o más determinaciones, nos permiten aceptar los valores obtenidos a partir de las 2 horas de la ingesta para de ser usados para la estimación de la  $t_{1/2}$ , al estar ya el fármaco en fase de eliminación.

Finalmente, destacamos la relación inversamente proporcional encontrada en nuestra serie entre la  $t_{1/2}$  y el tiempo de protrombina y de la cual no hemos encontrado ninguna cita bibliográfica. Otros autores ya habían documentado la relación entre el tiempo postingestión de PCT y el tiempo de protrombina (71,83).

### **8.3.2.- Detección del paracetamol en orina.**

Los estudios previos sobre la utilidad de la detección de PCTo son escasos y todos se han realizado en población adulta utilizando diferentes tests cualitativos (84,85). En todos ellos se concluye que la detección de PCTo es una técnica de cribado útil.

Perrone y colaboradores (84) realizaron un estudio retrospectivo, con un grupo de 88 pacientes adultos en el que se analizó la utilidad de un test cualitativo de detección de PCTo mediante un multi-test de cromatografía en capa fina (Toxilab TLC, Toxilab Inc, Irvine, CA) y utilizando un punto de corte de 5.0 µg/mL. Para ello compararon su resultado con la determinación de paracetamol en sangre en 88 adultos con intento de autólisis. En todos los casos en que se detectó PCT en sangre (>10 µg/ml) el test en orina fue positivo, es decir se obtuvo una sensibilidad del 100%. Concluyen que, dado que el valor predictivo negativo del test es del 100%, un resultado negativo hace innecesaria la realización de niveles séricos.

En el estudio de Ingram y colaboradores (86) se valoró la utilidad de un test cualitativo inmunocromatográfico de detección de PCTo incluido en el Triage Tox Drug Screen de Biosite, utilizando un punto de corte de 5.0 µg/mL. Compararon la positividad del test en orina con la detección de PCT en sangre (>10µg/ml) en 191 pacientes adultos. Según estos autores, un test de PCTo positivo se correlaciona bien con la presencia de niveles de PCT en sangre con una sensibilidad del 100% y, por tanto, concluyen que se trata de una herramienta de cribado rápida y útil para descartar intoxicación aguda por PCT.

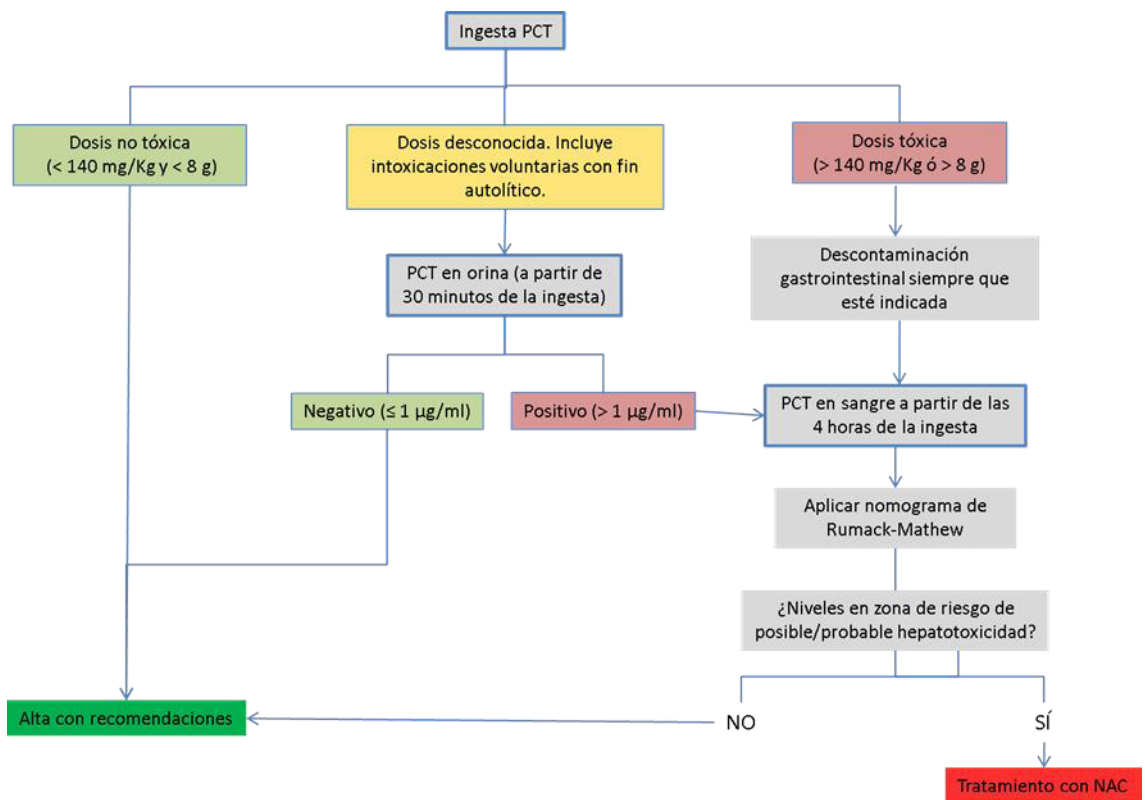
MacDaniel J.y cols (85) valoraron la utilidad de la detección de PCTo en un estudio prospectivo en 29 voluntarios adultos utilizando un método colorimétrico, lectura visual y utilizando un punto de corte de 5.0 µg/mL. Comparado con un inmunoensayo para PCT en suero, el test de PCTo tuvo una especificidad del 97% y una sensibilidad del 100% a los 45 minutos. Concluyen que este método es útil para realizar el *screening* inicial de paracetamol.

El estudio que presentamos es el primero realizado en población pediátrica. En nuestra serie, la detección de PCTo ha resultado ser una técnica capaz de descartar la ingesta de PCT en las 24 horas previas, ya que no se encuentra ningún caso en que se hubiera administrado el fármaco y no se detectara en orina. La alta sensibilidad del test en pacientes que habían recibido dosis en el rango terapéutico asegura su utilidad en ingestas a dosis tóxicas, que son de 10 a 13 veces superiores a las terapéuticas. Un test de PCTo negativo excluye la ingesta del fármaco (valor predictivo negativo del 100%) y por tanto hace innecesaria la realización de niveles plasmáticos. Esto conlleva una reducción de coste, de tiempo de estancia en urgencias y además es una técnica menos agresiva para el paciente, sin olvidar que puede haber pacientes o sus familiares que rechacen la flebotomía.

Debemos tener presente que la positividad del test indica únicamente ingesta del fármaco y no intoxicación. Ante la certeza de haber ingerido dosis tóxicas o ante un resultado positivo del test de PCTo es obligada la determinación de niveles séricos para valorar el riesgo de toxicidad.

Consideramos que hay dos grupos de pacientes que podrían beneficiarse claramente de la determinación de PCTo como primera prueba diagnóstica y que sólo requerirán la determinación de niveles plasmáticos del fármaco si la prueba de orina resulta positiva. Por un lado los niños con ingesta dudosa de PCT, y por otro lado, los adolescentes con intoxicación con fin suicida, aunque no refieran específicamente la ingesta del mismo. La anamnesis de estos pacientes suele ser difícil y poco fiable, ya que existen series de pacientes con intento suicida que tienen niveles plasmáticos positivos de paracetamol aunque no expliquen la ingesta del fármaco (87,88).

En la Figura 44 se propone un algoritmo de manejo del paciente pediátrico con sospecha de intoxicación aguda por paracetamol en el que incluimos la determinación de PCTo como test inicial de screening.



**Figura 44:** Algoritmo de manejo del paciente pediátrico con sospecha de intoxicación aguda por paracetamol.

Aunque la tasa de falsos positivos de nuestro estudio es baja, detectamos PCTo en algunos pacientes sin antecedente de ingesta. La presencia de estos falsos positivos podría justificarse porque la persona acompañante desconociera el antecedente de administración de PCT, aunque también podría tratarse de interacciones con otras sustancias.

En todo caso, la detección de PCTo tiene como objetivo ser un test de *screening*, por lo que su utilidad se basa en su sensibilidad y su valor predictivo negativo, que son óptimos.

No existen estudios farmacodinámicos en niños que indiquen a partir de qué momento se alcanzan niveles detectables de PCTo. El aclaramiento renal de PCT en adultos sanos tras la ingesta de una dosis terapéutica es de 12-13 ml/min (89,90). Con este aclaramiento, si se asume una absorción inmediata, se espera detectar 5 µg/ml de PCT (por encima del límite de detección de la técnica) al cabo de 30 minutos de haber ingerido tan sólo 1g del fármaco (84).

En la práctica, la absorción del PCT no es inmediata pero si muy rápida, especialmente si se trata de presentaciones líquidas o de cantidades supratrapéuticas, con niveles plasmáticos pico alcanzados en 15 – 30 minutos en pacientes sanos (89). En nuestro estudio, el tiempo transcurrido desde la ingesta hasta la recogida de orina fue como mínimo de 45 minutos. Aunque no hemos encontrado ningún falso negativo por determinación demasiado precoz, consideramos recomendable esperar un tiempo desde la ingesta hasta la recogida de orina de al menos 30 – 45 minutos.

Existen diferentes técnicas para detectar paracetamol en orina. Este es el primer trabajo que ha realizado la medición de PCTo con el mismo material que se utiliza para la determinación en sangre, de manera que el coste económico es mínimo sin precisar equipamiento específico ni entrenamiento del personal de laboratorio. Nuestro estudio no permite obtener conclusiones sobre el valor cuantitativo de una determinación de PCTo, es decir, de su capacidad de estimar la cantidad de fármaco ingerido. Esto no era un objetivo de nuestro trabajo, que estaba encaminado a comprobar la utilidad del test de PCTo para detectar ingesta o no ingesta de PCT. .Para establecer el valor cuantitativo serían útiles nuevos estudios que controlaran los factores que pueden influir en el metabolismo y la excreción urinaria de PCT.

Por otro lado, resultaría conveniente realizar estudios que permitan establecer un punto de corte superior a la simple positividad del test para detectar con seguridad

la ingesta del fármaco a dosis no terapéuticas sino cercanas o superiores al umbral tóxico. Dos limitaciones del diseño de nuestro estudio merecen ser comentadas: 1) la administración del PCT no ha sido realizada por los investigadores, sino recogida a través de la anamnesis. El acompañante del paciente podría no conocer con exactitud la dosis administrada, el tiempo transcurrido o incluso el propio antecedente de ingesta del fármaco. De todos modos, este hecho sólo ha podido condicionar en nuestro estudio algún falso positivo, pero no falsos negativos, por lo que consideramos válidas nuestras conclusiones. 2) los resultados tanto positivos como negativos de las determinaciones de PCTo realizadas no se han comprobado con la cuantificación en suero. Esto se ha realizado así con el objetivo de no ser invasivos ya que la población de estudio eran niños.

#### **8.4.- Relativa al papel del laboratorio clínico y del analista en el proceso de atención al enfermo intoxicado.**

Todas las aportaciones originales sobre la realidad toxicológica en el medio hospitalario en la actualidad discutidas en los puntos anteriores deberían permitirnos mejorar nuestras actuaciones, tanto las orientadas básicamente al incremento de los procesos de intercambio de información a nivel asistencial, como a las encaminadas a seleccionar los recursos analíticos que mejor se adapten a la demanda generada, y en definitiva a todas aquellas acciones tendentes a planificar las líneas de gestión y las estrategias necesarias para los programas de docencia e investigación.

Las intoxicaciones agudas por fármacos y drogas son un motivo habitual de consulta en los servicios de urgencias, y las ingestiones voluntarias, su causa más frecuente. Aunque la mortalidad es baja (<1%), la morbilidad es elevada y, por tanto, también los costes directos e indirectos derivados de la atención clínica. Los fármacos que originan estas intoxicaciones han sido prescritos por psiquiatras y otros especialistas para tratar distintas enfermedades.

Las principales fuentes de información acerca de las causas y los tipos de intoxicación son anamnesis, la exploración física y la sintomatología del paciente. El tratamiento se dirige a los signos, los síntomas y las alteraciones biológicas e incluye antidotos, medidas para reducir la absorción del tóxico y aumentar su eliminación. En la práctica clínica, las medidas más frecuentes son las sintomáticas y las que evitan la absorción digestiva (91).



La rápida identificación de la gravedad de la intoxicación es crítica para el manejo del intoxicado. La utilidad pronóstica de las concentraciones de las sustancias ingeridas y de otros biomarcadores en la valoración inicial de una intoxicación aguda es un aspecto históricamente controvertido. Las guías de práctica clínica para la atención inicial del intoxicado agudo excluyen las concentraciones de los tóxicos y de algunos marcadores bioquímicos que pueden tener un papel clínicamente relevante en el manejo de la intoxicación (43).

El conocimiento de factores pronósticos de gravedad de la intoxicación permitirá disminuir la morbimortalidad; el médico podrá elegir la mejor opción terapéutica y evitar costes de hospitalización al identificar rápidamente a los pacientes que no requieren vigilancia o tratamiento más intensivos. Asimismo, este conocimiento reforzará aun más el juicio clínico del médico.

Los dos factores que aumentan la incertidumbre del médico de urgencias al intentar establecer el diagnóstico de los intoxicados son:

1) el conocimiento del cuadro clínico de las intoxicaciones que provocan no siempre es conocido, ya que muchos de los fármacos y drogas usados en los intentos de suicidio son nuevos (92), y

2) en los casos de ingestión simultánea de varios tóxicos, el diagnóstico clínico es más difícil. Esta situación se observa en prácticamente el 60% de las intoxicaciones agudas en nuestro entorno.

La utilidad del análisis de fármacos y drogas en el tratamiento de las intoxicaciones agudas es desde hace años objeto de un debate constante. Existen estudios que identifican notables discrepancia entre la historia clínica y los datos analíticos y otros que no encuentran tales diferencias (63,93,94). Aunque todos muestran que el juicio clínico es una herramienta diagnóstica imprecisa, el impacto clínico generado por este diagnóstico impreciso parece ser escaso.

Clásicamente, la estrategia analítica seguida para realizar el análisis de tóxicos en un contexto clínico se divide en tres etapas: 1) cribado toxicológico. 2) análisis de confirmación de los resultados obtenido y 3) cuantificación de la concentración de las sustancias identificadas. La forma más habitual de realizar el cribado de tóxicos es mediante ensayos inmunoquímicos cualitativos en orina que permiten entregar resultados en menos de una hora y que incluyen algunas drogas de abuso como la cocaína, anfetaminas, opiáceos, cannabis y también algunos fármacos como las benzodiazepinas, los antidepresivos tricíclicos, el paracetamol y los salicilatos.

Los resultados de la evaluación del rendimiento de estos métodos no han sido favorables, aunque han aportado información sobre el interés y la utilidad de la identificación del tipo de tóxico de un paciente intoxicado agudo y del impacto en su asistencia (95,96). La principal razón es su falta de especificidad (falsos positivos) y sensibilidad (falsos negativos), lo cual impide utilizarlos como pruebas de confirmación diagnóstica y de cribado de las intoxicaciones.

Además, estos estudios ignoran el hecho que algunas de las drogas y fármacos que con mayor frecuencia causan estas intoxicaciones no se detectan, como, por ejemplo, las drogas de diseño, algunos analgésicos opioides y no opioides, antidepresivos no tricíclicos, neurolépticos, hipnóticos, antiepilépticos y fármacos cardiovasculares (97).

Hasta hace pocos años no se ha dispuesto de un método de cribado de tóxicos adecuado para urgencias (20). Algunos estudios, utilizando la orina como espécimen, han comparado los resultados obtenidos con técnicas de cribado inmunoquímicas, que solo permiten detectar un limitado panel de drogas, con cribados ampliados mediante técnicas cromatografías como la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con un detector de *diode-array* o la cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas en tándem (GC-MS/MS) que es la técnica de referencia.

La GC-MS/MS proporciona resultados inequívocos con un espectro de tóxicos muy amplio. Sin embargo, a pesar de la utilización de los cribados ampliados con técnicas altamente sensibles y específicas, el impacto clínico que puede tener únicamente la identificación de los tóxicos implicados en las intoxicaciones agudas es muy limitado.

Evaluar la utilidad de una prueba diagnóstica no es una tarea fácil. Las pruebas de laboratorio no sólo se utilizan para establecer un diagnóstico o guiar un tratamiento, sino que también se utilizan para excluir un diagnóstico o eliminar la necesidad de realizar pruebas o tratamientos adicionales. Ello reduce la incidencia de cascadas diagnósticas, que pueden incluso provocar iatrogenia (prevención cuaternaria), la sobreutilización de procedimientos y el gasto (evitable) asociado.

La farmacocinética (PK) de un tóxico, describe la relación cuantitativa entre una dosis administrada y las concentraciones en el plasma a lo largo del tiempo, mientras que su farmacodinamia (PD) informa de la relación cuantitativa entre la dosis de un xenobiótico o su concentración plasmática y el mecanismo de acción y la magnitud de

su efecto biológico. El uso de las concentraciones séricas de fármacos y drogas en la práctica clínica rutinaria y en estudios de investigación clínica toxicológica es limitado.

Para extraer información clínicamente útil de las concentraciones séricas de los tóxicos se están utilizando diferentes estrategias: a) determinación única del tóxico, b) determinación seriada y c) estudios de correlación de parámetros PK y PD.

a) La determinación única del tóxico se utiliza en el ámbito clínico en aquellos casos en los cuales ya está demostrado que las concentraciones séricas alcanzadas pueden predecir la toxicidad e indicar un tratamiento específico (por ejemplo, en la intoxicación por paracetamol y salicilatos o una monitorización clínica específica en el caso de la intoxicación por ibuprofeno y verapamilo). En los estudios de investigación clínica toxicológica y publicación de casos clínicos se utilizan para confirmar la intoxicación.

En ambos escenarios, ya sea porque la toma de muestras no está estandarizada o se realiza en el momento de la admisión, los resultados que se obtienen son en su mayoría insuficientes para poder realizar estudios farmacocinéticos. Además la única cuantificación de un tóxico sólo confirma la intoxicación si las concentraciones son muy superiores a las terapéuticas. Por ello, las concentraciones bajas o indetectables no excluyen la intoxicación y pueden ser un resultado falso negativo introduciendo un sesgo de publicación. En parte debido a estos problemas, las relaciones entre las concentraciones y los efectos no se detectan en algunos casos.

b) La cuantificación seriada de los tóxicos se utiliza en algunos estudios de investigación clínica con la finalidad de realizar estudios PK sencillos, como la estimación de la  $t_{1/2}$  del tóxico (98). Esta práctica puede ser útil para evaluar la eficacia de un tratamiento, definida como evolución clínica, pronóstico y detección de repuntes en las concentraciones debido a la ingestión de formas de absorción retrasadas, a la formación de bezoares o a fenómenos de redistribución.

Hay muchos problemas para realizar estudios PK completos a fin de calcular con precisión la  $t_{1/2}$ , el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima alcanzada ( $C_{max}$ ) y el tiempo máximo ( $T_{max}$ ) para alcanzar dicha  $C_{max}$ . Los más importantes son el desconocimiento exacto de la dosis y el tiempo transcurrido desde la ingestión hasta la presentación en el hospital, la limitada toma de muestras durante la fase de absorción del tóxico y el tiempo que media entre la llegada al hospital y la primera toma de muestras.

c) Los estudios que correlacionan parámetros PK con parámetros PD son muy escasos. Permiten comprender mejor las relaciones dosis-efectos, la duración de la intoxicación y el pronóstico del paciente mediante cálculos PK basados en la cinética de eliminación del fármaco en evaluación (cálculo de la  $t_{1/2}$ ) y relacionándolo con algún parámetro PD como por ej., el intervalo QTc del ECG, la frecuencia cardiaca, la velocidad de infusión de una droga vasoactiva o la tensión arterial y posterior parametrización de los datos (99,100). Actualmente representan la investigación más avanzada de la utilidad de los datos de laboratorio en el paciente intoxicado agudo. Asimismo, su realización en fase de investigación no depende de una respuesta rápida del laboratorio.

Estos estudios son todavía limitados ya que son complejos y consumen tiempo y recursos, pero existen datos que indican que los resultados que ofrecen pueden ser útiles para el cuidado clínico de futuros intoxicados en condiciones de práctica clínica habitual. Hasta la fecha se han publicado modelos de relaciones PK/PD en intoxicaciones agudas por agentes cardiotóxicos, esteroides cardioactivos, cianuro, venlafaxina y citalopram (24,25).

En definitiva, sería deseable poder aplicar una estrategia analítica adecuada para los pacientes intoxicados agudos que incluya la identificación y cuantificación de los fármacos y drogas causantes y el estudio de la evolución de las concentraciones del tóxico. Esta estrategia tiene alta validez y utilidad clínica y mejora por ello la calidad, seguridad clínica y eficiencia de la atención, porque permite identificar inequívocamente y con prontitud la causa de la intoxicación, administrar el tratamiento correcto, conocer las relaciones dosis-concentración-efectos, su duración del mismo, evitar la utilización de recursos innecesarios y el gasto (evitable) asociado con ellos.

Con esto se conseguiría:

1. Mejorar los resultados clínicos de la atención del paciente intoxicado agudo, identificando y cuantificando los tóxicos y drogas que con mayor frecuencia causan intoxicación en nuestro entorno,
2. Identificar marcadores pronósticos válidos de mortalidad y morbilidad específicos.
3. Realizar estudios PK/PD para comprender las relaciones dosis-efectos, estableciendo causas objetivas de la duración de la intoxicación y el pronóstico del paciente.

4. Implantar una estrategia de análisis de laboratorio adecuada a las necesidades asistenciales que requiere un paciente intoxicado agudo.
5. Estimar la concordancia diagnóstica entre la historia clínica y el resultado del laboratorio.

## 9.- CONCLUSIONES.

### **9.1.- Sobre la primera hipótesis y el primer objetivo.**

El estudio de los datos del registro ha conseguido conocer la realidad de la epidemiología de la intoxicación en nuestro entorno geográfico lo que ha permitido dirigir los objetivos del laboratorio a la consecución de los medios, tanto instrumentales como humanos, capaces de mejorar sustancialmente la respuesta a las necesidades clínicas evidenciadas, incrementado la capacidad de detección y/o cuantificación analítica de los tóxicos presentes en nuestra muestra, tanto la del grupo TOP 50 como la del grupo TOP DRUGS.

### **9.2.- Sobre la segunda hipótesis y el segundo objetivo.**

Las encuestas realizadas han permitido valorar objetivamente el grado de conocimiento que poseen los clínicos que atienden a enfermos intoxicados sobre diferentes aspectos relativos a la toxicología analítica, y se han obtenido orientaciones que han facilitado conocer con una base objetiva lo que se espera del laboratorio, y cómo valora el clínico solicitante al laboratorio y los resultados analíticos suministrados.

### **9.3.- Sobre la tercera hipótesis y el tercer objetivo.**

La estimación de la semivida del PCT en los casos en que no es posible aplicar el nomograma de Rumack-Mattew, posibilita obtener de manera rápida y fácil una información objetiva útil que permite valorar la adecuación o no de instaurar el tratamiento específico, y que aporta un dato complementario útil en la valoración pronóstica de la intoxicación por PCT. Asimismo la determinación de PCT en orina ha mostrado ser una herramienta útil para descartar una ingesta de PCT en las 24 horas previas, por lo que resulta adecuada su inclusión en el algoritmo de actuación del paciente pediátrico con sospecha de intoxicación aguda por PCT.

### **9.4.- Sobre la Unidad de Toxicología Clínica del HUSD.**

La creación, el mantenimiento y el desarrollo de la UTC en nuestro Hospital ha sido el instrumento funcional vertebrador y generador de las condiciones necesarias para el desarrollo de trabajos e investigaciones en el campo de la Toxicología Clínica, actuando como elemento aglutinador de los profesionales de diferentes Servicios hospitalarios con interés en el ámbito de la Toxicología Clínica.

## 10.- ANEXOS.



## 10.1. - Anexo 1.

Publicación: Poster

Congreso:

“2012 International Congress of the EAPCCT European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists”. London

Fecha: 25 Mayo–1 Junio 2012,

Título:

“Adequacy of a laboratory therapeutic and illicit drugs test directory of a clinical toxicology laboratory based on the recording of acute overdose patients”.

Autores:

Castanyer B, Barceló B, Puiguriguer J, Campillo C, Nogué S.

**EAPCCT Board** 30 January 2012

**President**

Simon Thomas bernardino.barcelo@ssib.es

**President-elect**

Irma de Vries

Dear Dr Barcelo

**Past-President**

Hugo Kupferschmidt

**EAPCCT ANNUAL CONGRESS, LONDON, 29 MAY TO 1 JUNE 2012**

**General Secretary**

Peter Hultén

Thank you for submitting your abstract (submission no. 51328) entitled

**Treasurer**

Alexander

Campbell

**Adequacy of a Laboratory Therapeutic and Illicit Drugs Test Directory of a Clinical Toxicology Laboratory Based on the Recording of Acute Overdose Patients**

Régis Bédry

Sally Bradberry

for consideration by the EAPCCT Scientific Committee which met in Zurich recently. Following a rigorous process in which all abstracts were reviewed and scored blind by at least 10 reviewers, we are pleased to inform you that your abstract has been accepted for poster presentation on **Wednesday, 30th May 2012**. Your abstract will be published in *Clinical Toxicology*.

Herbert Desel

Alison Good

You should note that abstracts may be subject to minor editing, generally in relation to English usage. However, please note that we will liaise with authors where major editorial changes are necessary.

Anna Krakowiak

Bruno Mégarbane

Viorela Nitescu

It is, of course, essential that those who have abstracts accepted for a congress of this type actually attend the congress. For this reason your abstract will have to be withdrawn from the published programme if you have not registered for the congress by **17th February 2012**. On-line registration will open at [www.eapcct.org](http://www.eapcct.org) in early February.

Raido Paasma

Peter Skanning

The congress will take place at the Lancaster London Hotel. Specially negotiated accommodation rates are available at the Lancaster London using the corporate rate code EAPCCT2012. Full details will be sent in a separate mailing later this week. It is important to the Association that as many participants as possible book accommodation at the congress hotel as this aids EAPCCT in its negotiations with future venues and therefore helps to keep the hotel and congress costs down for this and future meetings.

Delegates from many countries do not require visas to enter the United Kingdom, but congress delegates are advised to check these arrangements with their local UK Embassy. You may also find the website of the UK Border Agency at <http://www.ukba.homeoffice.gov.uk/> useful.

If you come from a country where visas are necessary, please apply to the British embassy in your country as early as possible to allow plenty of time for the authorities to process your visa application. If the British embassy in your country asks for any additional documentation, please e-mail the General Secretary at [gs@eapcct.org](mailto:gs@eapcct.org).

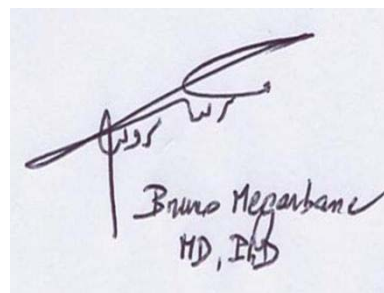
We look forward to seeing you in London.

With kind regards



Peter Hultén MSc (Pharm)  
General Secretary EAPCCT

*Swedish Poisons Information  
Centre  
SE-17176 Stockholm  
SWEDEN  
Tel: +46 8 61 00 596  
Fax: +46 8 32 75 84  
Email: [peter.hulten@gic.se](mailto:peter.hulten@gic.se) or  
[gs@eapcct.org](mailto:gs@eapcct.org)*



Professor Bruno Mégarbane  
Chair, Scientific and Meetings  
Committee, EAPCCT

*Department of Toxicological and  
Medical Critical Care, Lariboisière  
Hospital, Paris-Diderot University  
2 Rue Ambroise Paré  
75010 Paris, France  
E-mail:  
[bruno.megarbane@lrb.aphp.fr](mailto:bruno.megarbane@lrb.aphp.fr)  
Tel: +33-660221804*

## Adequacy of Laboratory Therapeutic and Illicit Drugs Tests Directory of a Clinical Toxicology Laboratory Based on the Registry of Acute Overdose Patients.

Castanyer B<sup>1</sup>, Barceló B<sup>1</sup>, Puigurriquer J<sup>2</sup>, Campillo C<sup>3</sup>, Nogué S<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Clinical Chemistry Department and Clinical Toxicology Unit; <sup>2</sup>Emergency Department and Clinical Toxicology Unit, Hospital Son Espases; <sup>3</sup>Balearic Island Health Service, Palma de Mallorca; <sup>4</sup>Emergency Department and Clinical Toxicology Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

**Objective:** Safety of Emergency Departments (ED) care provided to intoxicated patients hinges on the degree to which their diagnostic laboratory resources fit the vast array of potential poisonings. The objective of this study is to know which therapeutic and illicit drugs are most prevalent among patients attended in our ED and to determine which of them can be identified and quantified with our current analytical resources.

**Methods:** We estimated the frequency of intoxications due to therapeutic and illicit drugs with a high frequency of presentation (>1%). Data was drawn from our toxicology database (2007-2009). Patients were older than 15 years of age. The information on drugs causing acute poisoning was based on self-reporting by patients or their companions, which was not necessarily confirmed by laboratory testing in all cases.

**Results:** 2571 cases of therapeutic and illicit drugs were found in the database and 1708 cases fulfilled the criteria of frequency of presentation

Figure 1. Most frequent therapeutic drugs involved in acute overdose

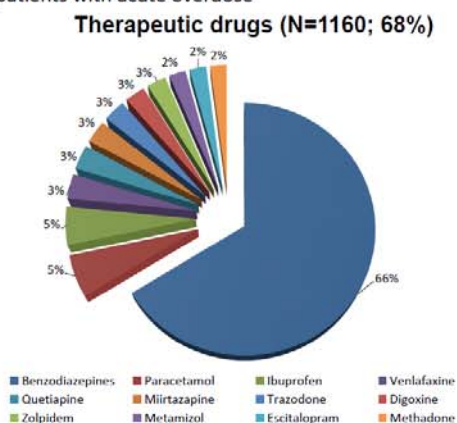


Figure 2. Most frequent illicit drugs involved in acute overdose patients

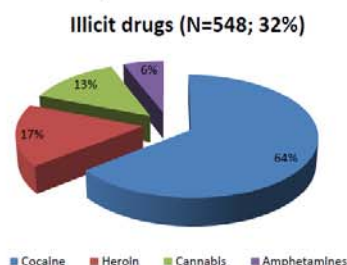


Figure 3. Drug test available in our laboratory

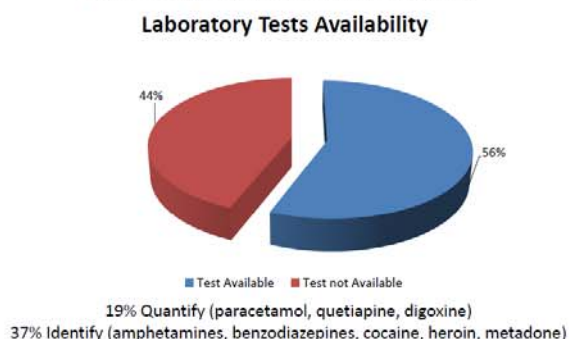


Table 1. Drug test not available in our laboratory

Group of drugs	Drugs
Antidepressants	Venlafaxine
	Mirtazapine
	Trazodone
Analgesics	Escitalopram
	Ibuprofen
Psychotropic drugs	Metamizol
	Zolpidem

**Conclusion:** Benzodiazepines and cocaine were the most frequent drugs involved in intoxications caused by therapeutic and illicit drugs, respectively. Both are determined qualitatively in urine in our laboratory. However, based on our estimated local prevalence of acute intoxications, our laboratory must also include analytical techniques for non-tricyclic antidepressants, analgesics (excluding paracetamol) and some psychotropic drugs, since they are the main therapeutic groups involved.

References: Wu AH, McKay C, Broussard LA, 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; 49:357-79.

## 10.2.- Anexo 2.

Revista: Emergencias.

Factor impacto: 2,486

Quartil dentro de la especialidad: Q1

Título:

Encuesta a *urgenciólogos* sobre el papel del laboratorio clínico en el manejo de intoxicaciones agudas”.

Autores:

**Bartomeu Castanyer Puig**, Jordi Puiguriquer Ferrando, Bernardí Barceló Martín y Santiago Nogué Xarau

Estado: En prensa.

Fecha aceptación.- 4 Octubre de 2011

## Encuesta a *urgenciólogos* sobre el papel del laboratorio en el manejo de intoxicaciones agudas

BARTOMEU CASTANYER PUIG<sup>1</sup>, JORDI PUIGURIGUER FERRANDO<sup>2</sup>, BERNARDÍ BARCELÓ MARTÍN<sup>1</sup>, SANTIAGO NOGUÉ XARAU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Unidad de Toxicología, <sup>2</sup>Servicio de Urgencias y Unidad de Toxicología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España. <sup>3</sup>Sección de Toxicología, Área de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España.

### CORRESPONDENCIA:

Bartomeu Castanyer Puig  
Servicio de Análisis Clínicos  
y Unidad de Toxicología  
Hospital Universitari Son Espases  
Carretera de Valldemossa, 79  
07010 Palma de Mallorca, España  
E-mail: tomeu.castanyer@ssib.es

### FECHA DE RECEPCIÓN:

10-8-2011

### FECHA DE ACEPTACIÓN:

4-10-2011

### CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

**Objetivo:** Evaluar mediante una encuesta la percepción que los facultativos que atienden a pacientes intoxicados agudos tienen sobre el papel del laboratorio y conocer la importancia subjetiva que otorgan a determinadas pruebas para realizar el manejo clínico de las intoxicaciones agudas frecuentes.

**Método:** La encuesta se dirigió a médicos que trabajan en servicios de urgencias (SU) de dos hospitales con Unidades de Toxicología Clínica (UTC) y médicos asistentes a cursos de formación toxicológica. Se solicitaba: datos profesionales, grado de importancia atribuida a las pruebas del laboratorio para las diferentes etapas asistenciales, un máximo de tres pruebas fundamentales para el cuidado de 17 intoxicaciones agudas e indicar una determinación de analítica básica y que no se realizase en su laboratorio.

**Resultados:** Ochenta y ocho encuestas se consideraron válidas, de las cuales 69 (78%) se recogieron en cursos y 19 (22%) en 2 SU. La etapa asistencial a la cual los facultativos encuestados otorgan una mayor importancia al laboratorio es la etapa diagnóstica, independientemente del grupo al que pertenecen (62% si pertenecen a SU y 58% si asistieron a cursos). El papel del laboratorio es más relevante ( $p < 0,05$ ) para aquellos médicos encuestados que trabajan en SU de los hospitales con UTC (52%) que para los de cursos de formación (26%). De las 17 intoxicaciones propuestas, los encuestados consideran como prueba analítica de primera opción el cribado de drogas de abuso en orina en las intoxicaciones por benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos y antidepresivos inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS), heroína, GHB, éxtasis. Sólo existe como primera opción una prueba analítica específica cuantitativa para el tóxico causante de la intoxicación (carboxihemoglobina), en el caso de la intoxicación por humos. En todas las demás intoxicaciones las pruebas analíticas son inespecíficas.

**Conclusiones:** Los médicos encuestados corroboran que la finalidad principal del laboratorio de toxicología es la confirmación de la impresión diagnóstica en función de la clínica del paciente. [Emergencias 2012;24:00-00]

**Palabras clave:** Encuesta. Intoxicaciones. Laboratorio.

### Introducción

Las intoxicaciones agudas son un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias (SU). La gran mayoría de estos pacientes no requieren un tratamiento específico y su recuperación es completa, y sólo una pequeña proporción de intoxicaciones pueden comprometer la vida de los pacientes. En España, la tasa de mortalidad secundaria a intoxicaciones agudas se ha estimado en un 0,24%<sup>1</sup>. La confirmación analítica de los tóxicos causantes de estas intoxicaciones agudas constituye

una parte del proceso asistencial, sin embargo es evidente que los estudios analíticos toxicológicos no se solicitan de forma sistemática. En el estudio multicéntrico publicado por Burillo-Putze *et al.* sobre la epidemiología y de manejo de los pacientes intoxicados agudos en España, la aportación del laboratorio no se consideró necesaria en el 55% de los intoxicados atendidos<sup>1</sup>. La disponibilidad de detección y cuantificación analítica varía entre hospitales<sup>2</sup> incluso dentro de cada uno de ellos según sea la hora o el día (laborable o festivo) en el que se solicitan. Estas circunstancias pueden representar un problema en

el manejo de estos pacientes, ya que una parte de los intoxicados acuden a los SU durante la noche o el fin de semana<sup>1</sup>. El hecho de que la disponibilidad analítica no sea homogénea entre los hospitales contribuye además a incrementar el grado de variabilidad de la práctica clínica que se produce en el campo de la toxicología clínica.

Las encuestas son un tipo de estudio observacional en el cual los investigadores no modifican el entorno ni controlan el proceso que está en observación. Los dos tipos de encuestas más frecuentes son aquellas que examinan la percepción, que permiten conocer lo que el encuestado piensa o siente sobre un tema, y las de conocimiento, en las cuales las preguntas van dirigidas a determinar lo que el encuestado cree que conoce del tema. En ambos casos, constituyen una buena herramienta de gestión del conocimiento y permiten detectar puntos de mejora<sup>24</sup>.

El papel del laboratorio en el manejo del paciente intoxicado agudo, más concretamente en lo que se refiere a la detección y cuantificación de los tóxicos específicos causantes de la intoxicación, es objeto de constante debate a lo largo de los años, pero de forma general se puede afirmar que dicho papel incluye la determinación de drogas, fármacos u otros tóxicos y la posterior utilización de los datos obtenidos para ser utilizados en la toma de decisiones clínicas<sup>25</sup>.

Los objetivos del presente estudio han sido evaluar mediante una encuesta la percepción que los facultativos que atienden a pacientes intoxicados agudos tienen sobre el papel de las pruebas de laboratorio en las diferentes etapas del proceso asistencial y conocer la importancia subjetiva que otorgan a determinadas pruebas del laboratorio para realizar el manejo clínico de una serie de intoxicaciones agudas frecuentes en nuestro entorno.

## Método

La encuesta se dirigió a médicos asistentes a cursos de formación específica sobre toxicología clínica, que se impartieron entre enero de 2008 y diciembre de 2009 y a médicos que trabajan en SU de hospitales con una unidad de toxicología clínica (UTC) consolidada (Hospital Clínic de Barcelona y Hospital Son Espases de Palma de Mallorca). La encuesta constaba de cuatro partes. La primera estaba destinada a la recolección de los datos profesionales de los encuestados e incluía el lugar de trabajo, la especialidad médica y la experiencia profesional. La segunda parte se centraba en averiguar el grado de importancia que atribuían a las pruebas del laboratorio para las diferentes etapas del proceso asisten-

cial, es decir: a) diagnóstico, b) inicio de medidas terapéuticas, c) monitorización u observación del paciente, d) decisión del ingreso hospitalario y e) realización del alta médica. La clasificación de las diferentes opciones se definió de la siguiente forma: 1) no importante, 2) no demasiado importante, 3) relativamente importante dependiendo del caso, 4) importante y 5) decisivo. Para facilitar la comprensión de los resultados y conclusiones que se pueden extraer de este trabajo se han agrupado las opciones de respuesta en dos: decisiva (apartados 4 + 5) y no decisiva (apartados 1 + 2 + 3). En la tercera parte, se solicitaba a los médicos que indicasen un máximo de tres pruebas de laboratorio que consideraban fundamentales en el proceso asistencial de las siguientes 17 intoxicaciones agudas seleccionadas: etanol, benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), paracetamol, salicilatos, litio, cocaína, heroína, gamma hidroxibutirato (GHB), metanol, éxtasis (MDMA), cáusticos, humo, setas y pesticidas. Finalmente, en la cuarta parte se solicitaba que indicasen una determinación de análisis toxicológico que considerasen básica y que no se realizase en el laboratorio de su centro de trabajo. Los resultados de este apartado se relacionaron con el lugar de trabajo. El diseño de la encuesta fue realizado por 3 toxicólogos clínicos y 5 urgenciólogos con dilatada experiencia en los dos centros hospitalarios con UTC.

Se consideró como criterio de aceptación el que sólo se rellenara una casilla por opción de respuesta en el apartado de datos profesionales. La encuesta fue anónima.

Los resultados de las encuestas fueron trasladados a una hoja de cálculo Excel (*Microsoft Corporation*). Posteriormente, los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva y cuando fue posible comparar variables con sólo dos opciones de respuesta, se utilizó la prueba ji al cuadrado. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Las variables relativas a los datos profesionales, como son el lugar de trabajo, años de experiencia, categoría profesional y especialidad médica, fueron analizadas de forma global independientemente de que los encuestados procedieran de los cursos de formación en toxicología clínica o bien ejerciesen en SU de hospitales con UTC.

## Resultados

Se obtuvieron 94 encuestas, de las cuales 88 se consideraron válidas: 69 (78%) se recogieron en los cursos y 19 (22%) en los SU.

**Tabla 1.** Resumen de los datos profesionales de los médicos encuestados

	N	%
<b>Lugar de trabajo</b>		
Servicio de urgencias. Hospital público	44	50
Servicio de urgencias. Atención primaria	14	16
Urgencias extrahospitalarios 061	30	34
<b>Categoría profesional</b>		
Jefe de servicio	7	9
Adjunto	55	62
Contrato guardia	17	19
Residente	9	10
<b>Experiencia (años)</b>		
0-2	12	13
3-5	27	31
6-9	22	25
> 10	27	31
<b>Especialidad</b>		
Medicina de familia	49	55
Medicina interna	12	14
Urgencias	13	15
Otros*	14	16

\*Pediatría (1), digestivo (1), medicina intensiva (5), anestesia y reanimación (4), geriatría (1), instituciones públicas (2).

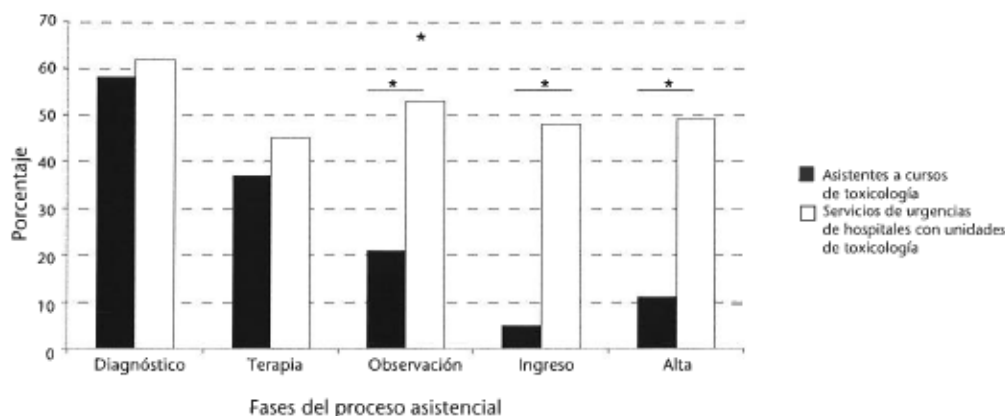
La etapa asistencial a la cual los facultativos encuestados otorgan una mayor importancia al laboratorio en el contexto de las intoxicaciones agudas es la etapa diagnóstica (Tabla 1, Figura 1) independientemente del grupo al que pertenecen (62% del grupo de SU, 58% del grupo de cursos). Considerando todas las fases asistenciales, el papel del laboratorio es más relevante ( $p < 0,05$ ) para aquellos médicos encuestados que trabajan en los SU de los hospitales con UTC (52% de relevancia global), que para aquellos encuestados que asistieron a los cursos de formación (26%). De forma más específica, también existen diferencias

significativas en la importancia que confieren ambos grupos al papel del laboratorio a la hora de realizar la observación del paciente (53% vs 21%), decidir el ingreso (48% vs 5%) o dar el alta (49% vs 11%). Para el grupo de médicos procedentes de los cursos de toxicología, la relevancia otorgada al laboratorio en las diferentes etapas del proceso clínico disminuye a medida que avanza el proceso asistencial, y es máxima en la etapa diagnóstica (58%) y mínima en las fases de ingreso (5%) y alta (11%), mientras que para el grupo de médicos que trabajan en hospitales con UTC, otorga al laboratorio una relevancia más constante para las diferentes fases del proceso.

Los médicos con formación en medicina interna y los que se autodefinen como *urgenciólogos* en relación a los facultativos de otras especialidades que trabajan habitualmente en los SU, valoran más frecuentemente como decisivo el papel del laboratorio para realizar el diagnóstico de los pacientes intoxicados ( $p < 0,01$ ), y como no decisivo para decidir el ingreso de estos pacientes ( $p < 0,05$ ) (Tabla 2).

Los médicos de medicina interna consideran más frecuentemente como no decisiva la aportación del laboratorio en las otras fases del proceso asistencial (iniciar medidas terapéuticas – $p < 0,05$ – y la decisión de ingreso – $p = 0,01$ –), respecto al resto de especialidades.

Los encuestados que trabajan en SU de hospitales opinan más frecuentemente que el papel del laboratorio no es decisivo ( $p < 0,01$ ) para decidir el ingreso de los pacientes intoxicados. Los médicos que trabajan en el ámbito extrahospitalario



**Figura 1.** Consideración del papel del laboratorio como aportación decisiva en las diferentes fases del proceso asistencial entre los dos grupos de médicos encuestados.\* $p < 0,05$ .



**Tabla 2.** Opinión del papel del laboratorio en las diferentes fases asistenciales en función de la especialidad médica

%	Diagnóstico (%)	Terapia (%)	Observación (%)	Ingreso (%)	Alta (%)
Medicina de familia					
Decisivo	51	45	51	45	45
No decisivo	49	55	49	55	55
Medicina interna					
Decisivo	83*	17	25	8	17
No decisivo	17	83*	75	92**	83**
Medicina de urgencias					
Decisivo	92*	54	54	46	23
No decisivo	8	46	46	54	77**
Otros					
Decisivo	61	56	50	50	61
No decisivo	39	46	50	50	39

\*Medicina interna y medicina de urgencias vs medicina de familia y otras especialidades ( $p = 0,0019$ ); \*\*Medicina interna vs resto de especialidades ( $p = 0,038$ ); \*\*\*Medicina interna vs resto de especialidades ( $p = 0,0135$ ); \*\*\*\*Medicina interna y medicina de urgencias vs medicina de familia y otras especialidades ( $p = 0,017$ ).

consideran más frecuentemente decisivo el papel del laboratorio en la etapa de iniciar medidas terapéuticas ( $p < 0,05$ ) (Tabla 3). Finalmente, no se han encontrado diferencias entre los encuestados al estudiar los resultados de la encuesta en función de la edad y la categoría profesional para ninguna de las etapas del proceso asistencial.

De las 17 intoxicaciones propuestas (Tabla 4), el cribado de drogas de abuso en orina es considerado como prueba analítica principal en 6 de ellas (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos e ISRS, heroína, GHB, éxtasis). En el caso de la intoxicación por humos, la carboxihemoglobina (COHb) es la única prueba específica cuantitativa que se considera como primera opción, todas las demás primeras opciones fueron pruebas inespecíficas dirigidas a valorar la funcionalidad del órgano diana de la intoxicación. Tal es el caso de considerar co-

**Tabla 3.** Opinión del papel del laboratorio de toxicología en las diferentes fases asistenciales en función del lugar de trabajo

%	Diagnóstico (%)	Terapia (%)	Observación (%)	Ingreso (%)	Alta (%)
Servicio de urgencias. Hospital público					
Decisivo	69	42	38	27	33
No Decisivo	31	58	62	73*	67
Servicio de urgencias. Atención primaria					
Decisivo	43	71**	57	64	57
No decisivo	57	29	43	36	43
Urgencias extrahospitalarias					
Decisivo	57	37	57	50	53
No decisivo	43	63	43	50	47

\*Servicios de urgencias de hospitales públicos vs servicios de urgencias atención primaria y urgencias extrahospitalarias ( $p = 0,0093$ );

\*\*Servicios de urgencias atención primaria vs servicios de urgencias de hospitales públicos y urgencias extrahospitalarias ( $p = 0,033$ ).

mo primera opción solicitar troponina en la intoxicación por cocaína. De un total de 51 respuestas posibles, la gasometría es la prueba que más se cita (15 veces), seguidas por el cribaje de drogas (7), la creatinina (5) y las transaminasas (4).

Finalmente, en la Tabla 5 pueden observarse los resultados de la encuesta referentes a las pruebas de laboratorio que los encuestados consideran básicas y sin embargo no se realizan en el laboratorio de su centro.

## Discusión

Los médicos encuestados creen que el papel del laboratorio en el proceso de atención al paciente intoxicado es importante, especialmente en la etapa inicial o diagnóstica, corroborando de esta forma que la finalidad principal del laboratorio de toxicología es la confirmación de la impresión diagnóstica en función de la clínica del paciente.

**Tabla 4.** Pruebas de laboratorio consideradas de más valor diagnóstico para cada una de las intoxicaciones mencionadas

Intoxicación por	Posición del lugar de la respuesta					
	Primera	%	Segunda	%	Tercera	%
Etolol	Glucosa	35	AST/GOT	12	Cribaje	11
Benzodiazepinas	Cribaje	34	Gasometría arterial	28	Gasometría venosa	11
Antipsicóticos	CPK	34	Gasometría arterial	28	Gasometría venosa	11
Antidepresivos	Cribaje	22	Iones	12	Gasometría arterial	11
ISRS	Cribaje	23	Gasometría venosa	12	Creatinina	11
Paracetamol	AST/GOT	34	Tiempo de protrombina	19	Concentraciones séricas	17
Salicilatos	Gasometría venosa	17	Hemoglobina/Tiempo de Protrombina	11	Concentraciones séricas	9
Litio	Creatinina	25	Concentraciones séricas	21	Iones	13
Cocaína	Troponina I	28	Cribaje	27	CK	22
Heroína	Cribaje	43	Gasometría arterial	27	Glucosa	9
GHB	Cribaje	29	Glucosa	11	Creatinina/ Gasometría arterial	10
Metanol	Gasometría venosa	19	Lactato	16	Gasometría arterial	10
Éxtasis	Cribaje	29	CK/Troponina I	13	Creatinina	10
Cáusticos	Hemoglobina	24	Gasometría arterial	15	Gasometría venosa /Leucocitos	9
Humo	Carboxi-Hb	38	Gasometría arterial	26	Lactato	19
Setas	AST/GOT	20	Tiempo de protrombina	14	GGT	12
Pesticidas	AST/GOT	15	Gasometría arterial	13	Creatinina	11

ISRS: Inhibidores recaptación de serotonina; GHB: Gamma-hidroxi-butilato.

**Tabla 5.** Resultados de la encuesta referente a las pruebas de laboratorio que los encuestados consideran básicas y sin embargo no se realizan en el laboratorio de su centro

	Lugar de trabajo			Tipo de hospital			Actividad no hospital	
	Frecuencia	Hospital	Extrahospitalaria	H3	H2	H1	061	Atención primaria
Etanol	7	4	3	2	1	0	3	1
Paracetamol	4	4	0	3	1	0	0	0
Éxtasis	4	4	0	4	0	0	0	0
Co-oximetría	4	0	4	0	0	0	2	2
GHB	3	3	0	3	0	0	0	0
Metanol	2	2	0	2	0	0	0	0
Etilenglicol	2	2	0	2	0	0	0	0
Remedi (cribaje toxicológico)	2	2	0	2	0	0	0	0
Nuevos antipsicóticos	1	1	0	1	0	0	0	0
Tóxicos en orina	1	0	1	0	0	0	1	0
ISRS	1	1	0	1	0	0	0	0
Digoxina	1	1	0	0	0	1	0	0
AINE	1	1	0	0	0	1	0	0
Lactato	1	1	0	0	1	0	0	0
Benzodiazepinas	1	1	0	1	0	0	0	0
Metales	1	1	0	0	0	1	0	0
Cocaína y metabolitos (cuantitativo)	1	1	0	1	0	0	0	0

H1: hospital público de primer nivel; H2: hospital público de segundo nivel; H3: hospital público de tercer nivel; Remedi: Bio Rad (Hércules, CA, EE.UU.) Remedi Drug Profiling System; ISRS: inhibidores recaptación de serotonina; GHB: Gammahidroxibutirato; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

Las diferencias observadas entre los dos grupos de facultativos encuestados, aquellos que participaron en cursos de formación específica en toxicología clínica y los que trabajan en SU de hospitales con UTC, pueden ser debidas a que en España no existen oficialmente los estudios de toxicología clínica como en EEUU. La existencia de UTC tratan de compensar esta deficiencia al aportar a los facultativos que prestan sus servicios en dichos hospitales los conocimientos específicos necesarios para una buena práctica clínica en el manejo de la intoxicación aguda.

En el presente estudio se han analizado diferentes aspectos profesionales de los encuestados con el objetivo de detectar diferentes apreciaciones del proceso clínico de intoxicación en relación al laboratorio según fuera la experiencia profesional, formación previa, situación laboral o ámbito de trabajo.

En el estudio de Levy *et al*<sup>9</sup> se demostró que los pediatras y médicos de familia del ámbito ambulatorio, cuando fueron preguntados por aspectos relacionados con la interpretación de un resultado positivo o negativo de la muestra para análisis de drogas de abuso, poseían escasos conocimientos sobre analítica toxicológica, sin encontrar diferencias entre especialidades. En nuestro trabajo, se han constatado algunas diferencias. Concretamente, los médicos especialistas en medicina interna otorgan al laboratorio un valor significativamente inferior respecto a los que se consideran *urgenciólogos* en las fases de inicio de medidas terapéuticas y de decisión sobre el ingreso del paciente, mientras que el patrón de las respuestas fue muy similar para el resto de las etapas del proceso asistencial.

La variabilidad observada en la práctica clínica toxicológica se podría evitar si la toma de decisio-

nes clínicas estuviese consensuada, como proponen Pettie *et al*<sup>9</sup>. El ámbito laboral ha influido también en algunas de las respuestas. Sin duda la carencia de medios de analítica diagnóstica en las urgencias extrahospitalarias (ya sea en emergencias o en atención primaria) condiciona algunos resultados, ya que estos facultativos se ven obligados a administrar tratamientos sin la certeza del diagnóstico de laboratorio. Posiblemente por dichas carencias, los resultados, sobre todo del apartado de las determinaciones que consideran necesarias para la correcta atención al intoxicado, supondrían un deseo más que una realidad, así como la necesidad de crear líneas de investigación similares a algunas ya existentes<sup>11</sup>.

Nuestros resultados no han permitido encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la utilización del laboratorio para atender al paciente intoxicado agudo en función de la experiencia de los encuestados, a diferencia de otros trabajos en los que sí se encontró una relación con esta variable. Thanacoody *et al*<sup>12</sup> analizaron las razones de las consultas realizadas al *UK National Poisoning Information Service* por clínicos con poca experiencia relativas a casos de intoxicación por paracetamol y puso de manifiesto que la segunda razón para realizar la consulta (30% de los casos) era la interpretación de los resultados de laboratorio. Levy *et al*<sup>9</sup> señalan en sus conclusiones que los jóvenes encuestados de su estudio (un 36% tenían menos de 41 años) necesitan más entrenamiento y acceso a la consulta con expertos.

Considerando el segundo objetivo del estudio, los datos obtenidos por la encuesta muestran que los clínicos, más que estar preocupados por la na-

turalidad del tóxico solicitando pruebas específicas sobre la naturaleza del tóxico, les interesa conocer el estado del órgano diana del tóxico. Lo anterior es consecuente con la recomendación de tratar al paciente y no a la causa de la intoxicación<sup>13</sup>. Dicha premisa básica se sustenta en aspectos pragmáticos y consideramos que en una insuficiente formación en toxicología clínica específica. El desconocimiento de los patrones de toxicidad de determinados productos, de la disponibilidad de la técnica analítica y, sobre todo, de la correlación entre la concentración plasmática del tóxico y la clínica observada, son consecuencias de esta falta formativa. El incremento de publicaciones científicas que aportan datos toxicocinéticos o toxicodinámicos<sup>14,15</sup> permitirá reducir este desconocimiento. Una excepción sería la intoxicación por paracetamol, en la cual la determinación de su concentración es fundamental para la correcta toma de decisiones terapéuticas y que lógicamente influye en el resultado de la encuesta, apareciendo dicha determinación como una de las tres determinaciones más importantes en el contexto de una intoxicación por este fármaco.

Se debe reconocer que es casi imposible para cualquier laboratorio disponer de un panel completo de análisis toxicológicos para atender toda la demanda de posibles tóxicos responsables de las intoxicaciones agudas y que, además, el resultado esté disponible en un tiempo clínicamente útil. Por estas razones, es fundamental que los laboratorios clínicos adapten su disponibilidad de pruebas a las necesidades actuales, definidas por la actual epidemiología de las intoxicaciones<sup>16</sup>, y para ello es muy recomendable disponer de su propio registro de intoxicaciones.

Otra razón a considerar en esta discusión es la amplia variabilidad de cartera de servicios ofertada por los servicios de laboratorio, que actualmente obedece más a razones económicas que a las meramente técnicas o instrumentales. Esto explicaría algunos de los resultados de la pregunta en la que se solicitaba a los encuestados sobre qué prueba de laboratorio consideran básica y que su laboratorio no realiza. Sorprende que la determinación de laboratorio toxicológico más reclamada sea la cuantificación del etanol, no sólo por la frecuencia en que dicha petición se ha realizado, sino por la procedencia de las solicitudes. Por una parte, el principal grupo de facultativos que reclaman tal determinación trabajan en centros hospitalarios, en los que debería estar presente casi obligatoriamente. El resto de facultativos que reclaman la cuantificación de etanol pertenecen al grupo de atención extrahospitalaria, en cuyo caso dicha determinación, si bien aportaría

una ayuda en la confirmación diagnóstica, en poco ayudaría a su manejo terapéutico en dicho ámbito. Otra situación, paradójica e igualmente preocupante, se repite en el caso de la ausencia de la determinación cuantitativa de paracetamol y de digoxina en el medio hospitalario. De ser cierto este resultado, se estarían incumpliendo los criterios de calidad propuestos en CALITOX<sup>20</sup>. Parece razonable la exigencia desde el medio hospitalario de algunas determinaciones cuantitativas frente a sospecha de intoxicaciones que son concentración-dependiente, como el metanol o el polietilenglicol, aunque sólo fuera exigido por una pequeña proporción de facultativos. Una mención especial merece la solicitud de la COHb por los médicos que prestan sus servicios en el medio extrahospitalario y que refleja la necesidad de disponer de esta medición mediante métodos analíticos fiables<sup>21</sup>. La solicitud de la determinación cuantitativa de cocaína y sus metabolitos en el suero en el medio hospitalario nos induce a pensar que el médico encuestado conoce las limitaciones de tiempo de positividad en las pruebas de cribaje habituales de drogas de abuso<sup>22</sup>. En esta misma línea, podemos considerar que las encuestas que reclaman pruebas de cribaje más específicas que las habituales de inmunoensayo reflejan la preocupación por las limitaciones de estas pruebas<sup>23</sup>. Las solicitudes de la prueba de cribaje toxicológico para benzodiazepinas<sup>24</sup> y de AINEs son una nueva constatación de que la formación toxicológica en los SU es mejorable.

Las limitaciones formativas y las consecuentes lagunas del conocimiento no son exclusivas de los aspectos puramente analíticos dentro del proceso de atención al paciente intoxicado agudo. Lidder *et al*<sup>25</sup>, demostraron que el conocimiento de los clínicos en cuanto al uso y la ruta de administración de nuevos antidotos era mejorable. Shah *et al*<sup>26</sup> también encontraron deficiencias en los sistemas de codificación de las admisiones según la *International Classification of Disease version 10 (ICD-10)* para nuevas drogas de diseño o con fines recreativos. Los resultados de estos estudios muestran que la realización de cursos de toxicología clínica es beneficiosa para seguir mejorando el conocimiento toxicológico de los médicos<sup>26</sup>.

Existen algunas limitaciones en este estudio que merecen ser comentadas. La primera es que se ha podido cometer algún sesgo de selección en los encuestados al no disponer exactamente del dato de la población sujeto de estudio, sino el número de encuestas recogidas en ambos grupos, ya que a los encuestados que contestaron se les puede presuponer un mayor interés por la toxicología clínica que el resto de asistentes a los cursos o al resto de

profesionales que presentan sus servicios en los citados SU. La segunda es que a pesar del número de encuestas recogidas, al realizar clasificaciones en función de las características profesionales estudiadas, en algún grupo la representación sea escasa.

## Bibliografía

- Burillo-Putze G, Munne P, Duenas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, et al. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med.* 2003;10:101-4.
- Norris RL, Martin JH, Thompson L, Ray JE, Fullinlaw RO, Joyce D, et al. Current status of therapeutic drug monitoring in Australia and New Zealand: a need for improved assay evaluation, best practice guidelines, and professional development. *Ther Drug Monit.* 2010;32:615-23.
- Chan AS, Ibsister GK, Kirkpatrick CM, Duffull SB. Assessing risk of a prolonged QT interval—a survey of emergency physicians. *Int J Emerg Med.* 2008;1:35-41.
- Seger DL, Hantsch C, Zavoral T, Wrenn K. Variability of recommendations for serum alkalization in tricyclic antidepressant overdose: a survey of U.S. Poison Center medical directors. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:331-8.
- Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Survey of ICD-10 coding of hospital admissions in the UK due to recreational drug toxicity. *QJM* 2011;104:779-84.
- White SR, Baker B, Baum CR, Harvey A, Korte R, Avery AN, et al. 2007 survey of medical toxicology practice improvement activities. *J Med Toxicol.* 2010;6:286-93.
- Flanagan RJ. The poisoned patient: the role of the laboratory. *Br J Biomed Sci.* 1995;52:202-13.
- Thomas SH, Watson ID. Laboratory analyses for poisoned patients. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:327.
- Levy S, Harris SK, Sherritt L, Angulo M, Knight JR. Drug testing of adolescents in ambulatory medicine: physician practices and knowledge. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:146-50.
- Pettie JM, Dow MA, Sandilands EA, Thanacoody HK, Bateman DN. An integrated care pathway improves the management of paracetamol poisoning. *Emerg Med J* 2012 (en prensa).
- Rosel Ortiz F, Mellado Vergel FJ, Langa Valdés J, Lucena Serrano C, Gámez Cámara D, Ruiz Bailén M. Incorporación de la Troponina T en la evaluación extrahospitalaria del dolor torácico. *Emergencias.* 2011;16:4-11.
- Thanacoody HK, Good AM, Waring WS, Bateman DN. Survey of cases of paracetamol overdose in the UK referred to National Poisons Information Service (NPIS) consultants. *Emerg Med J.* 2008;25:140-3.
- Lesser RP, Sundaram M. Treat the patient, not the test. *Neurology.* 2003;60:534-5.
- Ballesteros S, Martínez MA, Ballesteros MA, de la Torre CS, Rodríguez-Borregan JC. A severe case of olanzapine overdose with analytical data. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:412-5.
- Langford NJ, Martin U, Ruprah M, Ferner RE. Alternative venlafaxine kinetics in overdose. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27:465-7.
- O'Donneil J, Bateman DN. Lamotrigine overdose in an adult. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:659-60.
- Castanyer-Puig B, Barceló-Martin B, Puiguirguer-Ferrando J, Rovira-Illamola M, Soy-Muner D, Nogue-Xarau S. Clinical value of estimated half-life in paracetamol poisoning as a complement to Rumack's nomogram. *Med Clin (Barc).* 2007;129:501-3.
- Ibsister GK. How do we use drug concentration data to improve the treatment of overdose patients? *Ther Drug Monit.* 2010;32:300-4.
- Greene SL, Wood DM, Gawarammana IB, Warren-Gash C, Drake N, Jones AL, et al. Improvement in the management of acutely poisoned patients using an electronic database, prospective audit and targeted educational intervention. *Postgrad Med J.* 2008;84:603-8.
- Nogue Santiago, Puiguirguer Jordi, Amigó Monserrat. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). *Rev Calidad Asistencial.* 2011;23:173-91.
- Touger M, Bimbaum A, Wang J, Chou K, Pearson D, Bjur P. Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. *Ann Emerg Med.* 2010;56:382-8.
- Baker JE, Jenkins AJ. Screening for cocaine metabolite fails to detect an intoxication. *Am J Forensic Med Pathol.* 2008;29:141-4.
- Manchon M, Mialon A, Berry C, Ballassat P. Value of the Remedi chromatography automate for the analytic diagnosis of drug poisoning. *Ann Biol Clin (Paris).* 1997;55:223-8.
- Wu AH, 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;49:357-79.
- Liddler S, Ovaska H, Archer JR, Greene SL, Jones AL, Dargan PI, et al. Doctors' knowledge of the appropriate use and route of administration of antidotes in the management of recreational drug toxicity. *Emerg Med J.* 2008;25:820-3.
- Wood DM, Hill D, Gunasekera A, Greene SL, Jones AL, Dargan PI. Is cocaine use recognised as a risk factor for acute coronary syndrome by doctors in the UK? *Postgrad Med J.* 2007;83:325-8.

## Role of laboratory tests in managing acute poisonings: a survey of emergency physicians

Castanyer Puig B, Puiguirguer Ferrando J, Barceló Martín B, Nogue Xarau S

**Objective:** To survey physicians who treat acute poisoning cases to determine their attitudes toward laboratory testing in these cases and also toward certain tests for the management of common poisonings.

**Methods:** A questionnaire was sent to physicians working in the emergency departments of 2 hospitals with toxicology units and to physicians attending toxicology training courses. Survey items asked about professional data; the degree of importance the physicians attached to laboratory testing at different stages in the care process; which 3 tests the respondents considered important in 17 different acute poisoning scenarios; and which laboratory test they considered highly important was unavailable at the hospitals where the physicians worked.

**Results:** Eighty-eight valid questionnaires were returned; 69 of them (78%) were from physicians attending toxicology courses and 19 (22%) were from emergency room physicians. The respondents in both groups believed that laboratory tests were most important when cases of acute poisoning were being diagnosed; 62% of the emergency department physicians and 58% of the trainee physicians expressed that opinion. More emergency department physicians at hospitals with toxicology units considered laboratory testing to be of great importance (52% of such physicians vs 26% of the trainees,  $P < .05$ ). In the 17 poisoning scenarios considered, the respondents named as their first choice a urine test to screen for drug abuse (benzodiazepines, antidepressants [tricyclics and selective serotonin uptake inhibitors]; heroine; GHB [gamma-hydroxybutyrate]; and ecstasy). A specific quantitative test that could detect the cause of poisoning was named as first choice only for smoke inhalation, in which case the respondents would measure carboxyhemoglobin concentration. Tests named for other poisonings were nonspecific.

**Conclusions:** The surveyed physicians confirmed that the purpose of laboratory testing in toxicology is to confirm the diagnosis suggested by the patient's symptoms. [Emergencias 2012;24:00-00]

**Key words:** Survey. Poisoning. Laboratory tests.

### 10.3.- Anexo 3.

Revista: Laboratorio Clínico.

Factor impacto: Revista no indexada.

Título:

” Medida de la motivación y del conocimiento de los médicos asistenciales sobre la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina”

Autores:

**Bartomeu Castanyer Puig**, Bernardí Barceló Martín, Josep Maria Queraltó Compañó;  
Rosa Díaz García.; Carme Farré i Masip, Elena Llorente Fernández.

Estado: En prensa.

Fecha aceptación.- 3 de Abril 2012



ORIGINAL

## Motivación y conocimiento de la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina<sup>☆</sup>

<sup>22</sup> Bartomeu Castanyer Puig<sup>a</sup>, Bernardí Barceló Martín<sup>a</sup>, Josep M. Queralto Compañó<sup>b,\*</sup>, Rosa Díaz García<sup>c</sup>, Carme Farré I. Masip<sup>d</sup>, Elena Llorente Fernández<sup>e</sup> y Ana Argudo<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Servei de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Xeral, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

<sup>d</sup> Servei de Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Álvarez Buylla, Mieres, Asturias, España

<sup>f</sup> Laboratori Clínic, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 23 de enero de 2012; aceptado el 3 de abril de 2012

### PALABRAS CLAVE

Drogas de abuso;  
Análisis;  
Cribado;  
Intoxicaciones

### Resumen

**Objetivos:** Este estudio pretende evaluar el grado de conocimiento que poseen los médicos para solicitar al laboratorio las determinaciones de drogas de abuso en orina (DAU) por inmunoanálisis, concretamente si es confirmar o excluir una impresión diagnóstica y objetivar el grado de conocimiento que poseen sobre el significado del punto de corte.

**Material y método:** Se diseñó una encuesta que constaba de 4 preguntas, 2 haciendo referencia a la motivación de la solicitud de los inmunoanálisis de DAU y 2 al significado del punto de corte. El periodo de recogida fue mayo y junio de 2010 y como requisito de los encuestados solo se consideró que realizasen su trabajo en un servicio de urgencias hospitalario.

**Resultados:** De 244 encuestas, 199 se consideraron válidas. Un 82,9% de los encuestados realizan la solicitud de cribado de DAU siempre o casi siempre para confirmar una impresión diagnóstica y el 17,0% no las utiliza nunca o casi nunca para esta finalidad. Un 68,3% realiza la solicitud siempre o casi siempre para descartar una impresión diagnóstica. Un 31,6% no las utiliza nunca o casi nunca para esta finalidad. Un 51,2% conoce el significado de un resultado positivo y un 49,7% conoce el de un resultado negativo.

<sup>☆</sup> Hospitales participantes (Comunidad): Hospital Álvarez Buylla (Asturias), Hospital Universitari son Espases (Balears), Hospital de Badalona (Catalunya), Hospital Sant Joan de Deu (Catalunya), Hospital Clínic (Catalunya), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Catalunya), Hospital de Galdakao (Euskadi), Hospital CHUVI-Xeral (Galicia), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Severo Ochoa (Madrid), Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia).

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: tomeu.castanyer@ssib.es (B.C. Puig), bernardino.barcelo@ssib.es (B.B. Martín), jqueralto@santpau.cat (J.M.Q. Compañó), rosa.diaz.garcia@sergas.es (R.D. García), farre@hsjdbcn.org (C.F.I. Masip), helenllore@hotmail.com (E.L. Fernández), aargudo@bellvitgehospital.cat (A. Argudo).

1888-4008/\$ - see front matter © 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2012.04.002>

Cómo citar este artículo: Puig BC, et al. Motivación y conocimiento de la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina. Rev Lab Clin. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2012.04.002>

## KEYWORDS

Drug abuse;  
Analysis;  
Screening;  
Poisoning

**Conclusiones:** La solicitud de pruebas de DAU requiere conocimientos específicos tanto en motivación como para la interpretación de los resultados del análisis. Los laboratorios clínicos deberían implicarse en esta formación.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Reasons for the request and knowledge and significance of the results of the drugs of abuse urine screening

## Abstract

**Objectives:** To demonstrate whether the primary reason for requesting the laboratory determinations of drugs of abuse in urine (DAU) for immunoassay is to confirm or exclude a diagnostic impression, and to determine the level of knowledge on the significance of the cut-off value.

**Material and methods:** We designed a survey that consisted of four questions, two referring to the reasons for the request of the DAU immunoassay and two to the significance of the cut-off. The data was collected during May and June 2010, and the only requirement of the respondents was that they worked in a hospital emergency department.

**Results:** Of 244 questionnaires received, 199 were considered valid. A large majority (82.9%) of respondents made the request for DAU screening always or almost always to confirm a diagnostic impression, and 17.0% never or rarely used it for this purpose. Drug abuse screening was always or almost always requested by 68.3% to rule out a diagnostic impression, and 31.6% rarely or never used them for this purpose. The significance of a positive result was understood by 51.2%, and 49.7% understood a negative result.

**Conclusions:** Ordering DAU tests requires specific knowledge of the reason as well as to interpret the result. Clinical laboratories should be involved in training the requesters on the significance of DAU screening.

© 2012 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los laboratorios clínicos responden a una considerable variedad de demandas de información derivadas de la solicitud del análisis de drogas de abuso. En medicina de urgencias, donde la presencia de drogas puede influir en el manejo clínico del paciente, es relevante saber si los síntomas que presenta un paciente están relacionados con la ingestión de una droga, y no con una enfermedad o un traumatismo. El resultado de una prueba de cribado de DAU puede ayudar a explicar la causa de unos síntomas inconsistentes con una primera impresión clínica, a decidir si un paciente es candidato a cirugía o ayudar a orientar el manejo clínico de un estado de coma.

La sensibilidad de una prueba diagnóstica en un cribado es crucial: la administración inadecuada de un antídoto como consecuencia de un resultado falso positivo representa un riesgo menor que la no administración derivada de un resultado falso negativo.

Los métodos de análisis de DAU pertenecen a 2 categorías: métodos de cribado y métodos de confirmación<sup>1</sup>. Los métodos de cribado están diseñados para ser sensibles, rápidos y económicos, tienen como objeto detectar muestras negativas, mientras que los resultados positivos requieren de un análisis posterior mediante otra metodología para su confirmación. Mientras que en el ámbito de la medicina laboral y forense el cribado y su confirmación se realizan sistemáticamente, en el ámbito clínico no sucede así sino que se consideran diagnósticos, alejándose de su objetivo principal de detección de muestras negativas.

Pocos estudios han evaluado críticamente las habilidades interpretativas de los facultativos en relación al análisis de DAU aunque de forma general en todos ellos se concluye que existen graves deficiencias en las habilidades de los facultativos para interpretar los resultados de estos inmunoanálisis<sup>2-5</sup>.

Levy et al.<sup>2</sup> pusieron de manifiesto que la mayoría de médicos de familia encuestados, con una práctica clínica orientada a adolescentes y habituales solicitantes de pruebas de cribado de DAU, carecían de conocimientos esenciales acerca de la obtención de especímenes, interpretación de un resultado positivo y negativo y necesidad de realizar pruebas de confirmación. Durback et al.<sup>3</sup> demostraron que solo un 5% de médicos de servicios de urgencias, eran capaces de identificar correctamente aquellas sustancias detectables por el método de cribado de DAU utilizado en su hospital, y que cerca del 75% de los médicos encuestados creían incorrectamente que todas las benzodiazepinas pueden ser detectadas. Reisfield et al.<sup>4</sup> en un primer estudio realizado con médicos de múltiples especialidades que prescriben opioides como tratamiento del dolor crónico, confirman y extienden los resultados anteriores: ninguno de los 77 médicos encuestados respondieron correctamente a las 7 preguntas que se les proponía en relación a este tema y solo un 30% respondieron correctamente a más de la mitad de las preguntas. En un segundo estudio<sup>5</sup>, demostró falta de capacitación en la interpretación de los resultados de tanto médicos de familia que solicitaban habitualmente pruebas de cribado de DAU para monitorizar la adherencia al

Cómo citar este artículo: Puig BC, et al. Motivación y conocimiento de la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina. Rev Lab Clin. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2012.04.002>

tratamiento crónico con opioides como en los que no las solicitaban<sup>2,4-6</sup>.

El uso óptimo de los ensayos de DAU para pacientes de los servicios de urgencias requiere el conocimiento de las limitaciones de los inmunoanálisis comerciales disponibles. Se precisa una estrecha colaboración entre los facultativos del laboratorio y de los servicios de urgencias para que se pueda hacer un buen uso de estas pruebas, asegurándose que se conozcan aspectos metodológicos como son la tecnología utilizada, la concentración del punto de corte, el tiempo de respuesta y las drogas detectables y las que no, así como las sustancias susceptibles de producir resultados falsos positivos<sup>3</sup>.

En los inmunoanálisis cualitativos de DAU se define una concentración como punto de corte o valor discriminante para establecer un resultado positivo o negativo. Estos valores discriminantes se han definido mediante criterios administrativos, no clínicos, para ser utilizados en un entorno laboral y con la finalidad de reducir el número de FP<sup>7</sup>. Obviamente los valores discriminantes son superiores a los límites de detección analítica y las muestras cuya concentración de sustancia o sus metabolitos esté comprendida entre ambos serán informadas como «negativas» por no superar el valor discriminante «administrativo». Sin embargo, la precisión de los inmunoanálisis actuales permite el uso de puntos de corte inferiores sin sacrificar en especificidad<sup>8</sup>. Por otra parte, un resultado verdadero positivo (VP) indica consumo de la droga pero no presupone la intoxicación del paciente en el momento de la obtención de la muestra.

### Objetivos

Los objetivos del presente estudio han sido evaluar el grado de conocimiento que poseen los encuestados sobre 2 cuestiones fundamentales relativas a las determinaciones por inmunoanálisis de DAU. Concretamente se intenta:

- 1) Conocer si la motivación principal para solicitar al laboratorio estas determinaciones es para confirmar o bien para excluir una impresión diagnóstica; y
- 2) Conocer el grado de conocimiento que poseen sobre el significado del punto de corte utilizado para establecer la positividad o negatividad de un resultado.

### Material y métodos

Se diseñó una encuesta por un grupo de trabajo integrado por la Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y de algunos miembros de la Comisión de Magnitudes relacionadas con la Urgencia Médica de la misma Sociedad. La encuesta constaba de 4 preguntas de respuesta única. Las 2 primeras hacían referencia a la motivación de la solicitud de los inmunoanálisis de DAU y constaba de 4 opciones de respuesta; mientras que las 2 últimas preguntas hacían referencia al significado del valor del punto de corte, y constaban de 5 opciones de respuesta. La versión definitiva de la encuesta se consiguió después de trabajar con 3 versiones previas. El periodo de recogida de las mismas fueron los meses de mayo y junio de 2010.

A efectos de este trabajo no se consideró necesario obtener de los encuestados datos relativos a su especialidad de procedencia, categoría profesional, o años de experiencia en Urgencias, debido al hecho de que los resultados de algunos estudios previos relacionados con el tema no mostraban diferencias significativas en función de estas variables<sup>2,5,9</sup>. Por lo tanto el único requisito para ser objeto de la encuesta fue que se realizara su trabajo en un servicio de urgencias hospitalario, tanto de adultos como de Pediatría.

Los cuestionarios fueron distribuidos, cumplimentados y recogidos de manera rápida, sin aviso previo a los encuestados.

No se consideraron válidos los cuestionarios en los que habían preguntas sin responder y los que había más de una respuesta por pregunta, ya que estaba perfectamente especificado que se admitía solo una respuesta por pregunta.

El análisis de los resultados se realizó mediante análisis descriptivo de los datos utilizando una hoja de cálculo Excel (Microsoft Corporation).

### Resultados

De un total de 244 encuestas, se consideraron válidas 199 (81,5%). Los encuestados procedían de 11 hospitales de 7 comunidades autónomas.

La tabla 1 muestra como un 82,9% de los encuestados realizan la solicitud de cribado de DAU siempre (22,1%) o casi siempre (60,8%) para confirmar una impresión diagnóstica. Por otra parte, el 17,0% no las utiliza nunca (4,0%) o casi nunca (13,0%) para esta finalidad.

La tabla 2 muestra como un 68,3% de los encuestados realiza la solicitud de cribado de DAU siempre (29,1%) o casi siempre (39,2%) para descartar una impresión diagnóstica. Mientras que un 31,6% no las utiliza nunca (3,0%) o casi nunca (28,6%) para esta finalidad.

Las tablas 3 y 4 muestran respectivamente los resultados que hacen referencia a la interpretación que los encuestados realizan ante un resultado positivo o negativo. Un 51,2% de

Tabla 1 Cuando solicito determinaciones de drogas de abuso en orina lo hago para confirmar una impresión diagnóstica

	Respuestas	Resultado	Frecuencia
A	Nunca	8	4,02%
B	Casi nunca	26	13,07%
C	Casi siempre	121	60,80%
D	Siempre	44	22,11%
	TOTAL	199	100%

Tabla 2 Cuando solicito determinaciones de drogas de abuso en orina lo hago para descartar su presencia

	Respuestas	Resultado	Frecuencia
A	Nunca	6	3,02%
B	Casi nunca	57	28,64%
C	Casi siempre	78	39,20%
D	Siempre	58	29,15%
	TOTAL	199	100%

Cómo citar este artículo: Puig BC, et al. Motivación y conocimiento de la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina. Rev Lab Clin. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2012.04.002>



Tabla 3 Ante un resultado positivo de una droga de abuso en orina entiendo

Respuestas	Resultado	Frecuencia
A Que el paciente ha estado en contacto con esta droga	10	5,03%
B Que el paciente está intoxicado por esta droga	2	1,01%
C Que se detecta la droga y/o sus metabolitos	81	40,70%
D Que se detecta la droga y/o sus metabolitos por encima de una concentración conocida	102	51,26%
E Que el paciente es un consumidor habitual o adicto a esta droga	4	2,01%
TOTAL	199	100%

Tabla 4 Ante un resultado negativo de una droga de abuso en orina entiendo

Respuestas	Resultado	Frecuencia
A Que el paciente no ha estado en contacto con esta droga	2	1,01%
B Que el paciente no está intoxicado por esta droga	21	10,55%
C Que no se detecta la droga y/o sus metabolitos	42	21,11%
D Que no se detecta la droga y/o sus metabolitos por encima de una concentración conocida	99	49,75%
E Se puede descartar que el paciente está bajo los efectos farmacológicos de esta droga	35	17,59%
TOTAL	199	100%

los encuestados responde correctamente sobre el significado de un resultado positivo de una prueba de cribado de DAU y un 49,7% responde también correctamente para el caso de un resultado negativo.

## Discusión

Un considerable número de pacientes atendidos en un servicio de urgencias lo son por presentar cuadros compatibles con el consumo de drogas. El cribado de DAU, mediante técnicas de inmunoanálisis, es una de las pruebas más solicitadas que permite detectar algunas drogas tanto ilegales como fármacos autorizados o bien sus metabolitos frecuentemente presentes en este tipo de situaciones clínicas. Diferentes autores<sup>10-12</sup> han puesto de manifiesto que existen considerables discrepancias cuando se confrontan por un lado los datos clínicos y de anamnesis que hacen sospechar al facultativo de urgencias o psiquiatra que un paciente presenta manifestaciones relacionadas con el consumo de una droga de abuso, y por otro, la realidad de dicho consumo objetivada a través de un análisis toxicológico. De acuerdo con estos estudios, la solicitud de la prueba de cribado de tóxicos/drogas en orina puede ser conveniente. De forma complementaria, el debate sobre cómo afectan a la toma de decisiones por parte del facultativo los resultados obtenidos por la pruebas de cribado de DAU se ha mantenido también a lo largo de los años<sup>13</sup>.

El resultado de la encuesta demuestra que en la población estudiada perteneciente al ámbito clínico de la medicina de urgencias, las pruebas de cribado de DAU se utilizan mayoritariamente para confirmar una impresión diagnóstica (un 82,9% de las respuestas a la primera pregunta) pero indican también que una considerable parte de ellos (68,3% de las respuestas a la segunda pregunta) siempre o casi siempre utilizan las pruebas de cribado de DAU para descartar su presencia. El término cribado de drogas de abuso en orina es poco acertado en el contexto clínico de

un servicio de urgencias, porque puede dar a entender que el ensayo que se va a realizar es capaz de detectar todas las drogas presentes en la muestra de orina y porque una prueba de cribado por definición es una investigación practicada sobre una población definida para identificar en ella posibles patologías subclínicas, siendo al contrario una prueba diagnóstica la que debe utilizarse para confirmar una entidad específica en un enfermo particular que está en riesgo por esta condición debido a su historia médica o a su exploración física. Si consideramos que el paciente que acude a un servicio de urgencias presenta «a priori» signos o síntomas de enfermedad y/o intoxicación, no se le deberían realizar pruebas de cribado para confirmar un diagnóstico. En este sentido, los resultados de este trabajo demuestran como los facultativos que solicitan las pruebas de cribado de DAU en los servicios de urgencias lo hacen con una finalidad diagnóstica principalmente, aunque también, de forma no tan mayoritaria para descartar su presencia tal como se le pide a una prueba de cribado.

En relación al segundo objetivo de este trabajo, que es determinar el grado de conocimiento que los facultativos encuestados tienen sobre la capacidad interpretativa de un resultado positivo o negativo de una prueba de cribado de DAU, hemos podido constatar que solo el 51,5% de los encuestados conocen el significado correcto de un resultado considerado como positivo y prácticamente en la misma proporción de encuestados (49,7%) conoce el significado correcto de un resultado considerado negativo para este tipo de pruebas. Además, un 40,7% (81 casos) de los encuestados declaran que el significado de un resultado positivo es que se detecta la droga y/o sus metabolitos pero obvian el concepto del valor discriminante utilizado para establecer la positividad. Igual sucede con el 21,1% (42 casos) de los encuestados que afirman que un resultado negativo es sinónimo de que no se detecta la droga y/o sus metabolitos. La apariencia en el informe analítico de dicha concentración además de ser recomendable facilitaría al médico la labor interpretativa del resultado<sup>6</sup>.

Cómo citar este artículo: Puig BC, et al. Motivación y conocimiento de la solicitud y significado de los resultados del cribado de drogas de abuso en orina. Rev Lab Clin. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2012.04.002>

La falta de conocimiento de las limitaciones en especificidad de las pruebas de DAU explica que un 17,6% (35 casos) de los encuestados afirmen que ante un resultado negativo se puede descartar que el paciente esté bajo los efectos farmacológicos de una droga. Esto puede llevar a graves errores en el proceso de toma de decisiones clínicas. Significativamente, solo el 1% (2 casos) de los encuestados contestaron que un resultado positivo significa que el paciente está intoxicado, lo cual podría indicar que es conocido el hecho de que la droga y sus metabolitos pueden detectarse en la orina por un periodo de tiempo mayor al de la propia intoxicación, por lo que un resultado positivo puede no estar relacionado con el motivo de presentación del paciente en el servicio de urgencias, hecho habitual en consumidores crónicos y que podría llegar a confundir a un facultativo desprevenido.

Este estudio demuestra que los facultativos que solicitan estas pruebas necesitan mejorar su formación específica, ya que muchos de los que solicitan este tipo de análisis carecen de los conocimientos necesarios para interpretar correctamente los resultados de pruebas de cribado de DAU. Este hecho puede acarrear serias consecuencias, tanto en el aspecto clínico, al llevar a un inapropiado manejo del enfermo, como en el legal tanto para el paciente como para el médico. Finalmente, los laboratorios clínicos deberían mantener una actitud más activa para informar a los clínicos sobre las prestaciones analíticas de los métodos utilizados para la detección de las drogas en muestras de orina.

#### Bibliografía

1. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:66-76.
2. Levy S, Harris SK, Sherritt L, Angulo M, Knight JR. Drug testing of adolescents in ambulatory medicine: physician practices and knowledge. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:146-50.
3. Durback LF, Scharman EJ, Brown BS. Emergency physicians perceptions of drug screens at their own hospitals. *Vet Hum Toxicol.* 1998;40:234-7.
4. Reisfield GM, Bertholf R, Barkin RL, Webb F, Wilson G. Urine drug test interpretation: what do physicians know. *J Opioid Manag.* 2007;3:80-6.
5. Reisfield GM, Webb FJ, Bertholf RL, Sloan PA, Wilson GR. Family physicians' proficiency in urine drug test interpretation. *J Opioid Manag.* 2007;3:333-7.
6. Badia R, De la Torre R, Corcione S, Segura J. Analytical approaches of European Union laboratories to drugs of abuse analysis. *Clin Chem.* 1998;44:790-9.
7. Melanson SE, Baskin L, Magnani B, Kwong TC, Dizon A, Wu AH. Interpretation and utility of drug of abuse immunoassays: lessons from laboratory drug testing surveys. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:735-9.
8. Bush DM. The US. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs: current status and future considerations. *Forensic Sci Int.* 2008;174:111-9.
9. Luzzi VI, Saunders AN, Koenig JW, Turk J, Lo SF, Garg UC, et al. Analytic performance of immunoassays for drugs of abuse below established cutoff values. *Clin Chem.* 2004;50:717-22.
10. Bjornaas MA, Hovda KE, Mikalsen H, Andrew E, Rudberg N, Ekeberg O, et al. Clinical vs laboratory identification of drugs of abuse in patients admitted for acute poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:127-34.
11. Eisen JS, Sivilotti ML, Boyd KU, Barton DG, Fortier CJ, Collier CP. Screening urine for drugs of abuse in the emergency department: do test results affect physicians' patient care decisions. *CJEM.* 2004;6:104-11.
12. Heyerdahl F, Hovda KE, Bjornaas MA, Brors O, Ekeberg O, Jacobsen D. Clinical assessment compared to laboratory screening in acutely poisoned patients. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:73-9.
13. Tenenbein M. Do you really need that emergency drug screen? *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:286-91.

#### 10.4.- Anexo 4.

Revista: Medicina Clínica (Barcelona). 2007: 129 (13); 501-503

Factor impacto: 1,385

Quartil dentro de la especialidad: Q2

Título:

” Interés clínico de la semivida de eliminación del paracetamol como complemento al nomograma de Rumack en la valoración de la intoxicación por paracetamol” .

Autores:

**Bartomeu Castanyer Puig**, Bernardino Barcelo Martin, Jordi Puiguriquer Ferrando, Marina Rovira-Illamola, Dolors Soy-Muner y Santiago Nogué Xarau

## ORIGINAL BREVE

# Interés clínico de la semivida de eliminación del paracetamol como complemento al nomograma de Rumack en la valoración de la intoxicación por paracetamol



Bartomeu Castanyer-Puig<sup>a</sup>, Bernardí Barceló-Martín<sup>a</sup>, Jordi Puigurriquer-Ferrando<sup>b</sup>, Marina Rovira-Illamola<sup>c</sup>, Dolors Soy-Muner<sup>c</sup> y Santiago Nogué-Xarau<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Toxicología Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. <sup>b</sup>Unidad de Toxicología Clínica. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares.

<sup>c</sup>Servicio de Farmacia. <sup>d</sup>Sección de Toxicología. Servicio de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** El nomograma de Rumack se utiliza para indicar el tratamiento con el antídoto N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol, pero tiene varias limitaciones de uso. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del paracetamol, que con dosis terapéuticas es de unas 2 h, se incrementa hasta más de 4 h en caso de hepatotoxicidad. El objetivo de este trabajo ha sido validar la predicción de hepatotoxicidad a partir de la estimación de la  $t_{1/2}$  como superior o inferior a 4 h obtenida mediante un simple cociente.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se ha estudiado a 21 pacientes con sobredosisificación de paracetamol que acudieron a los Hospitales de Son Dureta de Palma de Mallorca y Clínic de Barcelona durante un período de 13 meses. La estimación de la  $t_{1/2}$  se realizó mediante un cociente entre 2 determinaciones consecutivas de paracetamol en plasma, separadas por un intervalo de tiempo de 2 h o más.

**RESULTADOS:** Se observó una diferencia significativa ( $p < 0,005$ ) en la  $t_{1/2}$  entre el grupo con hepatotoxicidad ( $n = 3$ ;  $t_{1/2}$  mediana de 8,5 h; extremos: 3,6-8,7 h) y el grupo sin hepatotoxicidad ( $n = 18$ ;  $t_{1/2}$  mediana de 2,4 h; extremos: 1,6-4,3 h). Se halló una coincidencia entre cociente positivo y  $t_{1/2}$  superior a 4 h, y entre cociente negativo y  $t_{1/2}$  inferior a 4 h, teniendo en cuenta que el cociente se obtuvo a través de ecuaciones matemáticas.

**CONCLUSIONES:** Se propone que se complemente el nomograma de Rumack con la estimación de la  $t_{1/2}$  en todos los casos de intoxicación por paracetamol en que se planteen dudas respecto a la indicación de tratamiento con antídoto, y en aquellos en los que se desconozca el tiempo transcurrido desde la ingesta o cuando ésta haya sido fraccionada.

**Palabras clave:** Paracetamol. Semivida de eliminación. Hepatotoxicidad.

Clinical value of estimated half-life in paracetamol poisoning as a complement to Rumack's nomogram

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Rumack's nomogram is usually used to indicate the treatment with N-acetylcysteine in the paracetamol poisoning, but it has several limitations. Paracetamol half-life elimination ( $t_{1/2}$ ) is approximately of 2 h with therapeutic doses and it increases to more than 4 h in patients with hepatotoxicity. The aim of this study was to determine the usefulness of estimated paracetamol  $t_{1/2}$  as greater than or inferior to 4 h by using a simple ratio in relation to the development of hepatotoxicity.

**PATIENTS AND METHOD:** 21 patients with paracetamol overdose were admitted to Son Dureta Hospital (Palma de Mallorca) and Clínic Hospital (Barcelona) over 13 months. The estimated  $t_{1/2}$  is calculated using the quotient between 2 plasma paracetamol concentrations separated by 2 or more hours.

**RESULTS:** We found a significant difference ( $p < 0,005$ ) between the group with hepatotoxicity ( $n = 3$ ;  $t_{1/2} = 8,5$  h; range: 3,6 - 8,7 h); and without hepatotoxicity ( $n = 18$ ;  $t_{1/2} = 2,4$  h; range: 1,6 - 4,3 h). We observed an agreement between positive ratio and a  $t_{1/2} > 4$  h, and negative ratio with  $t_{1/2} < 4$  h, bearing in mind that the quotient is obtained through mathematical equations.

**CONCLUSIONS:** Rumack's nomogram should be complemented with  $t_{1/2}$  estimation in all cases of paracetamol poisoning, especially with those patients for whom we are not able to determine the time of ingestion at presentation or if there has been a multiple-timepoint ingestion.

**Key words:** Paracetamol. Half-life elimination. Hepatotoxicity.

A pesar de la amplia experiencia clínica que se posee respecto a la intoxicación por paracetamol y el peso específico que la dosis ingerida tiene para generar efectos tóxicos, se desconocen los mecanismos toxicodinámicos que permiten diferenciar a los pacientes que van a desarrollar hepatotoxicidad grave, o incluso insuficiencia multiorgánica, de los que van a permanecer asintomáticos o con elevaciones moderadas y transitorias de las transaminasas.

Se sabe que la concentración plasmática de paracetamol se relaciona con la probabilidad de lesión hepática y que se ha traducido en el denominado «nomograma de Rumack»<sup>1</sup>. Este nomograma tiene varias limitaciones de uso, entre las que destaca la imposibilidad de utilizarlo cuando se desconoce el tiempo transcurrido desde la ingesta de paracetamol o si ésta ha sido fraccionada.

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del paracetamol, que a dosis terapéuticas es de unas 2 h, se incrementa hasta más de 4 h en caso de hepatotoxicidad<sup>2</sup>. La utilización de la  $t_{1/2}$  permitiría disponer de una herramienta eficaz para predecir la hepatotoxicidad cuando no es aplicable el nomograma de Rumack.

El objetivo de este trabajo ha sido validar la predicción de hepatotoxicidad a partir de la estimación de la  $t_{1/2}$  obtenida mediante un simple cociente entre 2 determinaciones de paracetamol, separadas por un período de tiempo conocido.

### Pacientes y método

Se ha estudiado a los pacientes con sobredosisificación de paracetamol que acudieron al Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca o al Hospital Clínic de Barcelona durante un período de 13 meses, y en los que se dispusiera al menos de 2 determinaciones de paracetamol. La hepatotoxicidad se definió por una elevación de transaminasas<sup>3</sup> (alanino-aminotransferasa y/o aspartato-transaminasa) superior a 1.000 U/L.

Correspondencia: Dr. B. Castanyer-Puig. Unidad de Toxicología Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Dureta. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Islas Baleares. España. Correo electrónico: tcastanyer@hsd.es

Recibido el 1-12-2006; aceptado para su publicación el 17-4-2007.

Para el cálculo de la  $t_{1/2}$ , era necesario estar en fase de eliminación y disponer al menos 2 determinaciones de paracetamol. Cuando se pudo disponer de 3 o más concentraciones plasmáticas de paracetamol, se investigó si éstas seguían una distribución lineal, mediante la representación gráfica de las determinaciones respecto al tiempo en papel semilogarítmico, lo que confirmaría la eliminación de primer orden.

Para la estimación de la  $t_{1/2}$  se trabajó sobre el modelo matemático de obtención de variables farmacocinéticas de primer orden<sup>4</sup>, fijando la variable independiente (tiempo) en el intervalo entre las 2 determinaciones  $C_1$  y  $C_2$  (concentraciones de 2 a 12 h) y la  $t_{1/2}$  en 4 h, que es la que se considera indicativa de riesgo de hepatotoxicidad. El desarrollo matemático para el intervalo de tiempo de 2 h, que es el que se consideró mejor a efectos de práctica clínica, se explica en la tabla 1.

Si el cociente era igual o inferior al valor establecido en las tablas para su período de tiempo, se consideraría positivo e indicaría una  $t_{1/2}$  superior a 4 h y, por tanto, alta probabilidad de daño hepático. En caso contrario, se consideraría negativo, indicaría una  $t_{1/2}$  inferior a 4 h y, por consiguiente, una baja probabilidad de daño hepático. Los valores del coeficiente para los tiempos de 2 hasta 12 h se muestran en la tabla 2.

Las determinaciones de paracetamol se realizaron mediante inmunoanálisis de polarización de fluorescencia en un analizador TDX/FLX de Abbott Diagnostics. La sensibilidad analítica es de 1 mg/L.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media (desviación estándar) o mediana y extremos en función del tipo de distribución de las variables estudiadas. Las diferencias de las  $t_{1/2}$  entre los grupos que desarrollaron o no hepatotoxicidad se establecieron utilizando la prueba estadística de la U de Mann-Whitney, y las correlaciones se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El tratamiento de los datos se efectuó con el programa estadístico SPSS versión 8.0. Los valores de  $p$  inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

### Resultados

Se incluyó del estudio a 21 pacientes con intoxicación por paracetamol. Su edad media (desviación estándar) era de 39 (18) años y el 57% eran mujeres. El motivo de la ingesta fue accidental en un 15%, y el 85% restante correspondió a tentativas de autólisis. La ingesta fue úni-

ca en el 71% de los casos y fraccionada en el 29%, y la media de la cantidad ingerida fue de 16 (11) g. El 48% tomó el paracetamol junto con alcohol etílico y el 43% presentó ingestas simultáneas de otros fármacos; sólo hubo un caso de ingesta declarada de drogas de abuso (*cannabis*). En cuanto a la evolución clínica, 3 casos cumplieron los criterios de hepatotoxicidad; 2 de ellos fueron intoxicaciones accidentales por ingesta fraccionada del fármaco en busca de un efecto analgésico, mientras que el tercero correspondió a una ingesta única con intencionalidad suicida. Un paciente desarrolló insuficiencia renal. No se registró ningún caso de encefalopatía hepática. La evolución fue favorable en todos los pacientes y la estancia hospitalaria media fue de 48 (42) h. En el grupo con hepatotoxicidad, la  $t_{1/2}$  mediana fue de 8,5 h (extremos: 3,6-8,7 h), mientras que en el grupo sin hepatotoxicidad ( $n = 18$ ) fue de 2,4 h (extremos: 1,6-4,3 h); esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ). El valor medio global de las  $t_{1/2}$  de los pacientes de la serie fue 3,3 (2,1) h. Se observó una coincidencia entre el cociente positivo y una  $t_{1/2}$  superior a 4 h, y entre cociente negativo y una  $t_{1/2}$  inferior a 4 h (determinadas por cálculo), teniendo en cuenta que el cociente se obtiene a través de fórmulas matemáticas. Se detectó un caso falso positivo ( $t_{1/2} > 4$  h sin toxicidad) y otro falso negativo ( $t_{1/2} < 4$  h con hepatotoxicidad), con valores de  $t_{1/2}$  de 4,3 y 3,6 h, respectivamente. Por lo tanto, la sensibilidad y la especificidad de la prueba fueron del 67 y el 94%, respectivamente. La comprobación de que la cinética de eliminación del paracetamol fue de primer orden se realizó en 12 pacientes. El coeficiente de correlación lineal de Pearson fue de  $-0,984$  (extremos: de  $-0,732$  a  $-0,999$ ).

### Discusión

Los resultados obtenidos en la presente serie muestran que el nomograma de Rumack no fue aplicable en 12 de los 21 casos (57%); en 2 porque se desconocía la hora de la ingesta, y en los 10 restantes porque ésta fue fraccionada y/o porque los valores de paracetamol se obtuvieron antes de que hubieran transcurrido 4 h desde la ingesta. El tiempo transcurrido desde la ingesta es un dato que se obtiene siempre del propio paciente o de sus familiares y muchas veces no puede verificarse<sup>5</sup>. En este supuesto, la concentración plasmática del fármaco obtenida a través de una muestra puntual aporta una información importante, pero que sólo tendrá valor pronóstico en los casos de valores muy altos ( $> 200$  mg/l) o muy bajos ( $< 10$  mg/l). La solución sería

**TABLA 1**  
**Procedimiento de estimación de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ )**

$K_{el} = (\ln C_0 - \ln C_2) / t_2 - t_1$   
 $t_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$   
Si se establece la  $t_{1/2}$  en  $\geq 4$  h y  $t_2 - t_1$  en 2 h, resultará que:  
 $K_{el} = 0,17325 \text{ h}^{-1}$   
y, por lo tanto,  
 $0,17325 = (\ln C_0 - \ln C_2) / 2$ ;  
 $0,346 = \ln (C_0 / C_2)$   
y aplicando antilogaritmos:  $C_0 / C_2 \leq 1,4$

$C_0$ : concentración de paracetamol en la hora de la primera extracción;  $C_2$ : concentración de paracetamol en la hora de la segunda extracción, a las 2 h de la primera;  $K_{el}$ : constante de eliminación;  $\ln$ : logaritmo neperiano;  $t_1$ : hora de la primera extracción (al ingresar);  $t_2$ : hora de la segunda extracción, a las 2 h de la primera.

**TABLA 2**  
**Valores del cociente entre 2 determinaciones plasmáticas de paracetamol para intervalos de tiempo de 2 a 12 h**

Intervalo de tiempo (h) entre determinaciones	$t_{1/2} > 4$ h si cociente $\leq$
2	1,4
3	1,7
4	2
5	2,4
6	2,8
7	3,7
8	4
9	4,7
10	5,6
11	6,7
12	8

$t_{1/2}$ : semivida de eliminación.

disponer de un marcador de hepatotoxicidad que eliminase la variable tiempo desde la ingesta. Nosotros proponemos utilizar la  $t_{1/2}$  del paracetamol, que se incrementa hasta valores superiores a las 4 h en los casos de hepatotoxicidad, tal como se ha corroborado en la presente serie. Sin embargo, requiere unos conocimientos farmacocinéticos y matemáticos que dificultan su obtención en condiciones de práctica clínica habitual, y más en el contexto de los servicios de urgencias. Basándonos en que una  $t_{1/2}$  superior a 4 h es predictiva de hepatotoxicidad, la estimamos mediante la simple división de las concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas en un intervalo de tiempo definido de 2 hasta 12 h. En nuestra serie se ha detectado un caso que resultó ser un falso positivo de estimación de riesgo hepatotóxico porque la  $t_{1/2}$  no fue indicativa de hepatotoxicidad. Este mismo caso fue también un falso positivo al aplicarse el nomograma de Rumack, ya que la concentración de paracetamol a las 7 h de la ingesta fue de 354 mg/l, lo que situaba al paciente en zona de riesgo alto de hepatotoxicidad. La  $t_{1/2}$  calculada para este paciente fue de

4,3 h. Algunos autores<sup>6</sup>, en un intento de optimizar un valor de  $t_{1/2}$  como parámetro discriminatorio de hepatotoxicidad, sitúan el punto de corte en una  $t_{1/2}$  superior a 5,5 h.

También hemos constatado en nuestra serie un caso que resultó ser un falso negativo, ya que con una  $t_{1/2}$  de 3,6 h desarrolló hepatotoxicidad. Este paciente acudió a urgencias a las 18 h de realizar el intento autolítico con una ingesta única de 13,5 g de paracetamol, 4 comprimidos de mirtazapina y 4 de venlafaxina. Al ingresar ya presentaba valores elevados de transaminasas (aspartato-transaminasa: 93 U/l; alanina-aminotransferasa: 113 U/l) y desarrolló hepatotoxicidad entre las 48 y 72 h posteriores al ingreso, a pesar de recibir la pauta de antídoto. La evolución clínica fue favorable. La aplicación del nomograma de Rumack no situaba claramente al paciente en zona de riesgo (33,5 mg/l a las 18 h de la ingesta). No obstante, el largo intervalo de tiempo transcurrido desde la ingesta coloca al paciente en la zona horaria (16-24 h) de mayor prevalencia de hepatotoxicidad (un 45,07% de todos los casos) y, por tanto, como tributario de tratamiento precoz con N-acetilcisteína<sup>7,8</sup>.

Aunque la sensibilidad de la prueba (67%) debería ser mayor en un test que pretende tener características predictivas, si consideramos que en 12 de los 21 casos (57%) no pudo aplicarse el nomograma de Rumack, al efectuar los cálculos de sensibilidad y especificidad sólo sobre este importante grupo de pacientes ambas pasan a ser del 100%, resultados que no han sido publicados hasta la fecha.

La incertidumbre respecto al tiempo transcurrido desde la ingesta se elimina al utilizar la  $t_{1/2}$ , en la que sólo es importante conocer exactamente los tiempos de las extracciones de sangre.

Los mecanismos necesarios para desarrollar hepatotoxicidad son múltiples y complejos<sup>9</sup>. Sin embargo, la concentración plasmática de paracetamol alcanzada en diferentes momentos –y, por lo tanto, su velocidad de eliminación– es el único dato objetivo y rápido que puede obtenerse fácilmente en la práctica clínica diaria como marcador de riesgo. Aunque el nomograma de Rumack es en la actualidad la herramienta clave para la decisión terapéutica de administrar antídoto en la intoxicación por paracetamol, proponemos que se complemente con la estimación de la  $t_{1/2}$  en todos los casos en que se planteen dudas o se desconozca el tiempo transcurrido desde la ingesta, o cuando ésta haya sido fraccionada. La realización de una determinación adicional, además de ser útil para calcular la  $t_{1/2}$ , permitiría comprobar si se sigue estando o no en la misma zona del nomo-

grama de Rumack, lo que aportaría al clínico una aproximación pronóstica más ajustada.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55:871-6.
2. Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *Lancet*. 1971;1:519-22.
3. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hyman LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42:1364-72.
4. Winter ME. Elimination rate constant and half life. En: Troy DB, editor. *Basic clinical pharmacokinetics*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 39-53.
5. Aujla KS, Maclean VM, Richardson JR, Docherty EM. Deaths from low dose paracetamol poisoning. Nomogram does not show absolute concentration for treatment. *BMJ*. 1998;317:1655.
6. Schiodt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdosage. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71:221-5.
7. Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology*. 2004;40:10-5.
8. Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN, Good AM, Johnson DW. A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med*. 2005;46:263-71.
9. James LP, Mayeux PR, Hinson JA. Acetaminophen induced hepatotoxicity *Drug Metab Dispos*. 2003;31:1499-506.

## 10.5.- Anexo 5.

Revista: Emergencias

Factor impacto: 2,486

Quartil dentro de la especialidad: Q1

Título:

“Utilidad de la detección de paracetamol en orina para descartar la ingesta del fármaco en pacientes pediátricos “

Autores:

Lidia Martínez Sánchez, José M. Quintillá Martínez, Esther Molina Hermoso, **Bartomeu Castanyer Puig**, Bernardí Barceló Martín y Anna Valls Lafon

Estado: En prensa.

Fecha aceptación.- 9 de Diciembre de 2011

.-

## Estudio preliminar sobre la utilidad de la detección de paracetamol en orina para descartar su ingesta en pacientes pediátricos

LIDIA MARTÍNEZ SÁNCHEZ<sup>1</sup>, JOSÉ M. QUINTILLÁ MARTÍNEZ<sup>1</sup>, ESTHER MOLINA HERMOSO, TOMEU CASTANYER I PUIG<sup>2</sup>, BERNARDÍ BARCELÓ MARTÍN, ANNA VALLS LAFON, CARLES LUACES CUBELLS<sup>1</sup> Y GRUPO DE TRABAJO DE INTOXICACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE URGENCIAS DE PEDIATRÍA

<sup>1</sup>Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Esplugues de Llobregat, España. <sup>2</sup>Unidad de Toxicología. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, España.

### CORRESPONDENCIA:

Lidia Martínez Sánchez  
Servicio de Urgencias  
Hospital Sant Joan de Déu  
Paseo Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, España  
E-mail: lmartinez@hsjdbcn.org

### FECHA DE RECEPCIÓN:

5-10-2011

### FECHA DE ACEPTACIÓN:

9-12-2011

### CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

**Objetivo:** Estudiar en la población pediátrica si la determinación de paracetamol en orina (PCTo) utilizando la misma técnica de análisis en sangre.

**Método:** Estudio transversal, observacional-analítico y retrospectivo realizado en una muestra aleatoria de pacientes a los que por su patología se les realizaba en el servicio de urgencias una analítica de orina. Se dividieron en dos grupos, A y B, según hubieran o no recibido dosis terapéuticas de paracetamol en las 24 horas previas. En todos se determinaron los niveles de PCTo. Se comparó la proporción de pacientes con PCTo detectable en los dos grupos y se calculó sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

**Resultados:** Se incluyeron 161 niños de entre 17 días y 17 años (83 del grupo A y 78 del grupo B). La proporción de PCTo positiva fue superior en el grupo A (100%) frente al B (7,7%). La sensibilidad de la prueba fue del 100% (IC 95% = 95,6-100%) y la especificidad del 92,3% (IC 95% = 84,2-96,4%). Ningún paciente con PCTo indetectable había ingerido paracetamol (valor predictivo negativo 100%, IC 95% = 94,9-100%).

**Conclusiones:** La detección de PCTo es útil para descartar la ingesta del fármaco en las 24 horas previas y su negatividad puede hacer innecesaria la determinación de niveles séricos. Se pueden beneficiar claramente niños con ingesta dudosa y adolescentes con intoxicación con fin suicida. [Emergencias 2012;24:00-00]

**Palabras clave:** Paracetamol. Detección. Intoxicación aguda. Niños.

### Introducción

El paracetamol es la causa más frecuente de intoxicación medicamentosa en los servicios de urgencias pediátricas hospitalarios<sup>1</sup>. El principal factor de riesgo de hepatotoxicidad es el retraso en la administración de N-acetilcisteína más de ocho horas<sup>2,3</sup>. La indicación del antídoto debe valorarse mediante los niveles séricos a partir de las cuatro horas de la ingesta trasladados al nomograma de Rumack-Matthew<sup>4</sup> u otros más recientes<sup>2,3</sup>. En ocasiones se desconoce si se ha producido ingesta del fármaco, por ejemplo niños sorprendidos con el envase o intoxicaciones voluntarias con finalidad suicida, que suelen implicar múltiples tóxicos, y en las que es obligatorio descartar la ingesta de

paracetamol<sup>5-7</sup>. Según la *National Academy of Clinical Biochemistry*, el 84% de 300 determinaciones séricas de paracetamol obtenidas en un hospital durante seis meses fueron negativas, y por tanto innecesarias<sup>5</sup>. Diversos estudios en adultos indican que la detección de paracetamol en orina (PCTo) tiene una elevada sensibilidad<sup>8-10</sup>, lo que podría permitir descartar la ingesta del fármaco sin realizar analítica. En este sentido, la mayoría de hospitales disponen de una técnica de análisis cuantitativo en sangre. Su utilización en orina permitiría afirmar o descartar la ingesta sin necesidad de una extracción sanguínea ni de un test urinario específico. Nuestro objetivo es realizar un estudio preliminar sobre la utilidad de la determinación de PCTo para detectar la ingesta del fármaco en



las 24 horas previas en la población pediátrica, utilizando la misma técnica de análisis en sangre.

## Método

Estudio transversal, observacional-analítico y retrospectivo realizado entre septiembre de 2006 y enero de 2008 en el servicio de urgencias de un hospital urbano maternoinfantil terciario, con un área de influencia de 1.300.000 habitantes y 100.000 urgencias pediátricas anuales. Se seleccionó una muestra de pacientes a los que dentro del manejo de su patología se realizaba una analítica de orina. Los casos incluidos corresponden a todas las recogidas de orina en los turnos de trabajo de los investigadores (incluyen mañanas, tardes y noches, todos los días de la semana). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del hospital. Tras obtener el consentimiento para participar en el estudio, se interrogó sobre la ingesta de paracetamol en las 24 horas previas, dosis y tiempo transcurrido desde la última toma. Los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo A, que había recibido al menos una dosis terapéutica en ese período y el grupo B, que no habían recibido el fármaco. Se excluyeron los pacientes con hepatopatía o insuficiencia renal. En todas las muestras de orina se determinó PCTo.

Se calculó un tamaño muestral de 146 sujetos<sup>11</sup> con una potencia del 90% y estimando una sensibilidad superior al 95% y un intervalo de confianza inferior al 5%. Se escogió un tiempo límite de ingesta de 24 horas, ya que la excreción urinaria tras una dosis terapéutica se completa en dicho período<sup>12</sup>.

El PCTo se determinó mediante inmunoensayo por polarización de fluorescencia con el sistema TDx/FLx de Abbott (EE.UU.). El límite de detección del test es de 1 µg/mL. Los resultados inferiores a dicho valor se consideraron no detectables e iguales a cero. Los datos se recogieron en una base de datos Microsoft Access 2007 (Microsoft Corp., EE.UU.) y se analizaron con el programa SPSS 17.0 (SPSS Inc., EE.UU.). Se comparó la proporción de pacientes con PCTo detectable en los dos grupos mediante la prueba de ji al cuadrado. Se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos.

## Resultados

Se incluyeron 161 pacientes, de los que 83 correspondieron al grupo A y 78 al grupo B. Ningún

**Tabla 1.** Comparación entre el antecedente de ingesta declarada de paracetamol en las 24 horas previas y el resultado de la determinación de paracetamol en orina (PCTo)

Antecedente de ingesta	Determinación de PCTo		Total
	Positiva	Negativa	
Sí	83	0	83
No	6	72	78
Total	89	72	161

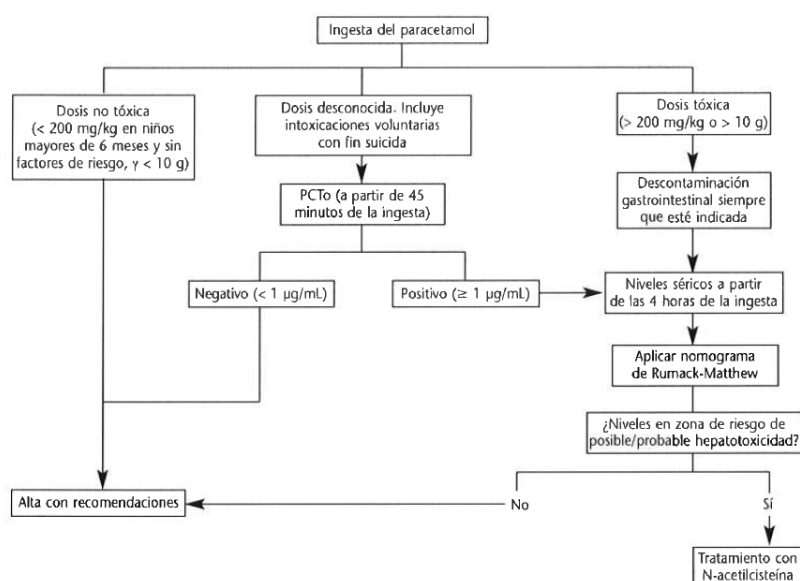
paciente fue excluido. La edad media fue de 4,1 años (desviación típica 5,6 años, rango 17 días-17 años). No hubo diferencias significativas entre grupos en edad (mediana 0,9 frente a 1,7 años). El tiempo desde la ingesta en el grupo A fue como mínimo de 45 minutos y la mediana de 270 minutos (P25-75 = 189 – 480 minutos).

La Tabla 1 muestra la comparación entre el antecedente de ingesta de paracetamol y el resultado de PCTo. La proporción de pacientes del grupo A en los que se detectó PCTo fue superior a los del grupo B (100% frente a 7,7%;  $p < 0,001$ ). De los seis casos del grupo B con PCTo detectable, cinco no superaron 1,5 µg/mL y en el caso restante se obtuvo un valor de 4,3 µg/mL. La sensibilidad de la prueba fue del 100% (IC 95% = 95,6-100%) y su especificidad de 92,3% (IC 95% = 84,2-96,4%). Ningún paciente con PCTo indetectable había ingerido paracetamol en las 24 horas previas (valor predictivo negativo 100%, IC 95% = 94,9-100%). El valor predictivo positivo fue de 93,3% (IC 95% = 86,1-96,9%).

## Discusión

Nuestro trabajo es el primero sobre la utilidad de la detección de PCTo en la población pediátrica. Los estudios previos son escasos y todos realizados en adultos, para los que se utilizó diferentes tests cualitativos<sup>8-10</sup>. Además, éste es el primer trabajo que ha realizado la medición de PCTo con el mismo material que para la determinación en sangre, sin equipamiento específico ni entrenamiento del personal de laboratorio.

Perrone *et al*<sup>8</sup> comparó la determinación de PCTo y en la sangre en 88 adultos con intento de suicidio, sin hallar falsos negativos. Ingram *et al*<sup>9</sup> valoró la utilidad de un test cualitativo en orina en 191 pacientes. Un test de PCTo positivo se correlacionó con la presencia de paracetamol en sangre con una sensibilidad del 100%. MacDaniel *et al*<sup>10</sup> realizó un estudio prospectivo en 29 voluntarios adultos comparando la detección en orina y suero. El test urinario tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97%.



**Figura 1.** Algoritmo de manejo del paciente pediátrico con sospecha de ingesta de paracetamol. PCTo: detección de paracetamol en orina.

En nuestra serie, la detección de PCTo ha resultado eficaz para descartar la ingesta de paracetamol en las 24 horas previas, ya que no encontramos ningún caso en que se hubiera administrado el fármaco y no se detectara en orina. La sensibilidad del test para dosis terapéuticas indica su potencial utilidad en ingestas tóxicas (12 a 20 veces superiores). Un PCTo negativo excluiría ingesta del fármaco y podría hacer innecesarios los niveles plasmáticos, reducir los costes, la estancia en urgencias y la agresividad para el paciente. Podrían beneficiarse niños con ingesta dudosa y adolescentes con intoxicación con finalidad suicida. En la Figura 1 reproducimos el algoritmo de manejo del paciente pediátrico con sospecha de intoxicación aguda por paracetamol e indicamos dónde podría ser útil la determinación de PCTo como test de despistaje. Este algoritmo muestra las dosis tóxicas aceptadas actualmente por las guías internacionales<sup>2,3,13,14</sup>. Un test positivo indica la ingesta del fármaco y no intoxicación. Una ingesta segura a dosis tóxicas o un resultado positivo de PCTo obliga a realizar niveles séricos para valorar la toxicidad.

Aunque los falsos positivos de nuestro estudio son escasos, detectamos PCTo en algunos pacientes sin antecedente de ingesta. Podría justificarse por interacciones con otras sustancias o por desconocimiento del acompañante de la ingesta de paracetamol. En todo caso, la detección de PCTo

tiene como objetivo ser un test de despistaje, por lo que su utilidad se basa en su sensibilidad y su valor predictivo negativo, que son óptimos.

No existen estudios en niños que indiquen a partir de qué momento se alcanzan niveles detectables de paracetamol en orina. Dada su rápida absorción y su aclaramiento renal de 12-13 ml/min<sup>12,15</sup>, es esperable detectar 5  $\mu\text{g/mL}$  de paracetamol al cabo de 30 minutos de la ingesta<sup>8</sup>. En nuestro estudio, el tiempo hasta la recogida de orina fue como mínimo de 45 minutos, margen que consideramos recomendable.

Nuestro trabajo no permite obtener conclusiones sobre el valor de la determinación de PCTo para estimar la cantidad ingerida. Esto no era un objetivo del trabajo y por tanto no hemos tenido en cuenta la cantidad total de fármaco recibido. Para ello se requerirían estudios que controlaran los factores que influyen en su excreción urinaria. También resultarían convenientes estudios para corroborar la utilidad del método en pacientes con ingesta tóxica y para establecer un punto de corte superior a la simple positividad del test.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo realizado en un solo centro. En segundo lugar, teóricamente sería posible algún falso negativo si además el acompañante desconociera el antecedente de ingesta. Dado que la probabilidad de

que estos dos hechos se den simultáneamente es bajísima, consideramos que no cuestionaría de forma significativa la sensibilidad obtenida. Para generalizar el uso de la técnica estudiada sería necesario realizar estudios en los que los investigadores controlaran la administración del fármaco y los resultados se compararan con una técnica validada de detección de PCTo. En nuestro estudio no se comparó el resultado de PCTo con los niveles séricos. Al tener en cuenta que los niveles plasmáticos tras una dosis terapéutica dejarán de ser detectables a las 10-12 horas<sup>12</sup> consideramos que no son una referencia adecuada para la comparación de sensibilidades y especificidades.

### Adenda

A los miembros del Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría: A. Barasoain (Fundación Hospital Alcorcón), J.R. Bretón (H. Doctor Peset), C. Campos (H. Servet), E. Crespo (H. Virgen de la Salud), L. del Arco (H. Universitario Cruces), J. Fábrega (H. Universitari Germans Trias i Pujol), P. Fernández (H. Carmen y Severo Ochoa), R. Fernández (H. Cabueñes), M.de la O García (H. General Universitario de Alicante), C. García-Yao (H. Aranjuez), E. García-Vena (C. Hospitalario Jaén), L. Gómez (Complejo Hospitalario de Navarra), J. Humayor (H. Basurto), I. Iturralde (H. Alto Deba), A. Jordá (H. Laredo), J.R. Lasarte (H. Mendázar), J. López (H. Universitario de Salamanca), M.J. López (Hospital de Terrassa), V. López Corominas (H. Universitario Son Espases de Palma de Mallorca), L. Martínez (H. Sant Joan de Deu), M.E. May (Mutua Terrassa), J. Mayordomo-Colunga (H. Universitario Central de Asturias), R. Mendivil (Corporación Sanitaria Parc Taulí), J.C. Molina (H. Niño Jesús), J.A. Muñoz (Complejo Hospitalario Donostia), A. Nuño (H. La Fe), S. Oliva (H. Carlos Haya), A. Palacios (H. Doce de Octubre), A. Pérez (H. de Zumárraga), C. Pérez (H. Universitario Virgen de la Arrixaca), N. Pociello (H. Arnau de Vilanova), M.C. Puente (H. Universitario Puerta de Hierro Majadahonda), R. Rodríguez (H. Universitario Fuenlabrada), R. Sánchez (H. Virgen de las Nieves), M. Tallón (H. Xeral de Vigo), P. Vázquez (H. Gregorio Marañón), R. Velasco (H. Río Ortega), C. Vidal (H. Son Llatzer).

### Bibliografía

- 1 Azkunaga B, Mintegi S, Bizkarrá I, Fernández J and The Intoxications Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Toxicology surveillance system of the Spanish Society of Pediatric Emergencies: first-year analysis. *Eur J Emerg Med.* 2011;18:285-7.
- 2 Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA; Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand – explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centers. *Med J Aust.* 2008;188:296-301.
- 3 Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clin Evid (online)* 2007;4:2101.
- 4 Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55:871-6.
- 5 Wu AHB, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP, Otten EM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practise Guidelines: Recommendations for the Use of Laboratory Tests to Support Poisoned Patients Who Present to the Emergency Department. *Clin Chem.* 2003;49:357-79.
- 6 Ashbourne JF, Olson KR, Khayam-Bashi H. Value of rapid screening for acetaminophen in all patients with intentional drug overdose. *Ann Emerg Med.* 1989;18:1035-8.
- 7 Hartington K, Hartley J, Clancy M. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdose; development of a clinical decision rule and clinicians willingness to use it. *Emerg Med J.* 2002;19:408-11.
- 8 Perrone J, Hollander J, Shaw L, De Roos F. Predictive properties of a qualitative urine acetaminophen screen in patients with self-poisoning. *Clin Toxicol.* 1999;37:769-72.
- 9 Ingram DM, Bosse GM, Womack EP, Jortani SA. Evaluation of a urine screen for Acetaminophen. *Med Toxicol J* 2008;4:96-100.
- 10 MacDaniel J, Bebartá VS, Schwertner HA, Martin JF. Comparison of urine and serum testing for early detection of acetaminophen ingestion. *Mil Med.* 2007;172:399-401.
- 11 Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J.* 2003;20:453-8.
- 12 Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10(Supl):291-8.
- 13 Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoquerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen Poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol.* 2006;44:1-18.
- 14 Burillo-Putze G, Mintegi S, Munne P. Changues in pediatric toxic dose of acetaminophen. *Am J Emerg Med.* 2004;22:323.
- 15 Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinicals pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet.* 1982;7:93-107.

### Utility of pediatric urinalysis to screen for paracetamol intake: a preliminary study

Martínez Sánchez L, Quintillá Martínez JM, Molina Hermoso E, Castanyer i Puig T, Barceló Martín B, Valls Lafon A, Luaces Cubells C and Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría

**Objective:** To explore whether urinalysis to screen for paracetamol intake, following the same procedure as is used for blood analysis, would be useful.

**Methods:** Retrospective cross-sectional, descriptive-analytical study of a random sample of patients for whom urine tests were ordered at emergency department. The data were classified into 2 groups, according to whether the patients had or had not taken a therapeutic dose of paracetamol during the previous 24 hours. Paracetamol concentration in urine was measured for all patients. We compared the percentages of patients with positive findings between groups and calculated the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of urinalysis for paracetamol.

**Results:** A total of 161 children between the ages of 17 days and 17 years were included; 83 had taken paracetamol and 78 had not. Urine tests were positive for all patients in the first group and for 7.7% in the second group. The sensitivity of the test was 100% (95% confidence interval [CI], 95.6%-100%) and the specificity was 92.31% (95% CI, 84.22%-96.43%). No patient who had taken paracetamol had a negative urine test (negative predictive value, 100%; 95% CI, 94.93%-100%).

**Conclusions:** Urinalysis to screen for paracetamol intake in the previous 24 hours is useful. A negative result would make blood testing unnecessary. This approach to screening would clearly benefit young children who may have taken the medication accidentally or adolescents who may have used it to attempt suicide. [Emergencias 2012;24:00-00]

**Key words:** Acetaminophen. Paracetamol. Detection. Acute poisoning. Children.

## 11 – BIBLIOGRAFIA.

1. Casaret and Doull. Historia y alcance de la Toxicología. En: Mc.Graw Hill, ed. Manual de Toxicología Clínica. 2001:3-5.Mexico DF.
2. Gosell TA and Bricker JD. Principles of Clinical Toxicology, 3ª ed. 1994 En: Ed. Raven Press , New York.
3. Pappas AA, Massoll NA, Cannon DJ. Toxicology: past, present, and future. Ann Clin Lab Sci 1999;29:253-62.
4. Ramón Bataller Sifre.La toxicología clínica en el contexto de la medicina interna y general.Su nexo con la toxicología legal.Ubicacion docente. En: Toxicología Clínica . Ed. Universidad de Valencia Valencia: 2004.
5. Miró O. Y otro año sin. Emergencias 2011;421-2.
6. Descotes J, Testud F. Toxicovigilance: a new approach for the hazard identification and risk assessment of toxicants in human beings. Toxicol Appl Pharmacol 2005;207:599-603.
7. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2011;49:910-41.
8. Wolkin AF, Martin CA, Law RK, Schier JG, Bronstein AC. Using poison center data for national public health surveillance for chemical and poison exposure and associated illness. Ann Emerg Med 2012;59:56-61.
9. Monteis Catot J. Epidemiología de la intoxicación aguda. En: Toxicología Clínica .Marruecos, Nogué,Nollá. Editorial Springer Verlag Iberica,. Barcelona: 1993:9-16.
10. Ministerio de Sanidad y Política Social.Gobierno de España. Informe anual del sistema estatal de información permanente sobre adicciones a drogas (SEIPAD).<http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/seipad/home.htm> (05/07/2012) Observatorio español sobre Drogas . 2012. .
11. Ferrer A, Nogué-Xarau S. Sistemas de vigilancia de riesgos ambientales para la salud. Sistemas de Toxicovigilancia. Rev Salud Ambiental 2004;4:69-72.
12. Ferrer A, Nogué-Xarau S, Vargas F, Castillo O. Toxic exposure surveillance system. Med Clin (Barc ) 2000;115:238.
13. Munné P. Tesis Doctoral: Toxicología aguda en los hospitales publicos de Catalunya. Facultat de Medicina Universitat de Barcelona 1995.
14. Burillo-Putze G, Munné P, Dueñas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, Alonso J. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. Eur J Emerg Med 2003;10:101-4.
15. Climent B. Pasado,presente y futuro de las Unidades de Toxicología Clínica en España. Revista de Toxicología 2003;20:79-81.

16. Nogué-Xarau S. Intensive medicine and clinical toxicology. *Med Clin (Barc)* 1983;81:342-4.
17. Nogué-Xarau S. Toxicólogo y *urgenciólogo*: una nueva variante del cangrejo ermitaño. *Emergencias*. 2009; 62-4.
18. Puiguriguer-Ferrando J. Tesis Doctoral: Mejora de la calidad clínica del paciente intoxicado a partir del cumplimiento de los indicadores de calidad en Toxicología Clínica. Facultat de Medicina Universidad de Barcelona 2010.
19. Flanagan RJ, Connally G. Interpretation of analytical toxicology results in life and at postmortem. *Toxicol Rev* 2005;24:51-62.
20. Isbister GK. How do we use drug concentration data to improve the treatment of overdose patients? *Ther Drug Monit* 2010;32:300-4.
21. Megarbane B, Baud FJ. Interest of toxicological analysis for poisonings. *Rev Prat* 2008;58:838-43.
22. Isbister GK. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in overdose patients - is it worth the trouble? *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:896-7.
23. Houze P, Mager DE, Risede P, Baud FJ. Pharmacokinetics and toxicodynamics of pralidoxime effects on paraoxon-induced respiratory toxicity. *Toxicol Sci* 2010;116:660-72.
24. Baud FJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. How are they useful in human toxicology? *Toxicol Lett* 1998;102-103:643-8.
25. Megarbane B, Aslani AA, Deye N, Baud FJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of cardiac toxicity in human acute overdoses: utility and limitations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:569-79.
26. Melanson SE, Baskin L, Magnani B, Kwong TC, Dizon A, Wu AH. Interpretation and utility of drug of abuse immunoassays: lessons from laboratory drug testing surveys. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:735-9.
27. Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2008;83:66-76.
28. Marquet P. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. *Ther Drug Monit* 2002;24:255-76.
29. Marquet P, Saint-Marcoux F, Gamble TN, Leblanc JC. Comparison of a preliminary procedure for the general unknown screening of drugs and toxic compounds using a quadrupole-linear ion-trap mass spectrometer with a liquid chromatography-mass spectrometry reference technique. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;789:9-18.
30. Flanagan RJ. The poisoned patient: the role of the laboratory. *Br J Biomed Sci* 1995;52:202-13.
31. Lesser RP, Sundaram M. Treat the patient, not the test. *Neurology* 2003;60:534-5.

32. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:162-74.
33. Eichhorst JC, Etter ML, Rousseaux N, Lehotay DC. Drugs of abuse testing by tandem mass spectrometry: a rapid, simple method to replace immunoassays. *Clin Biochem* 2009;42:1531-42.
34. Marquet P. Is LC-MS suitable for a comprehensive screening of drugs and poisons in clinical toxicology? *Ther Drug Monit* 2002;24:125-33.
35. Bjornaas MA, Hovda KE, Mikalsen H, Andrew E, Rudberg N, Ekeberg O, Jacobsen D. Clinical vs. laboratory identification of drugs of abuse in patients admitted for acute poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:127-34.
36. Braithwaite RA, Jarvie DR, Minty PS, Simpson D, Widdop B. Screening for drugs of abuse. I: Opiates, amphetamines and cocaine. *Ann Clin Biochem* 1995;32 ( Pt 2):123-53.
37. Simpson D, Braithwaite RA, Jarvie DR, Stewart MJ, Walker S, Watson IW, Widdop B. Screening for drugs of abuse (II): Cannabinoids, lysergic acid diethylamide, buprenorphine, methadone, barbiturates, benzodiazepines and other drugs. *Ann Clin Biochem* 1997;34 ( 5):460-510.
38. George S. Position of immunological techniques in screening in clinical toxicology. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1288-309.
39. Nasky KM, Cowan GL, Knittel DR. False-Positive Urine Screening for Benzodiazepines: An Association with Sertraline?: A Two-year Retrospective Chart Analysis. *Psychiatry (Edgmont )* 2009;6:36-9.
40. George S, Braithwaite RA. A preliminary evaluation of five rapid detection kits for on site drugs of abuse screening. *Addiction* 1995;90:227-32.
41. Luzzi VI, Saunders AN, Koenig JW, Turk J, Lo SF, Garg UC, Dietzen DJ. Analytic performance of immunoassays for drugs of abuse below established cutoff values. *Clin Chem* 2004;50:717-22.
42. Thomas SH, Watson ID. Laboratory analyses for poisoned patients. *Ann Clin Biochem* 2002;39:327.
43. Manini AF, Kumar A, Olsen D, Vlahov D, Hoffman RS. Utility of serum lactate to predict drug-overdose fatality. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:730-6.
44. Burillo-Putze G. 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;20:15-26.
45. Greene SL, Wood DM, Gawarammana IB, Warren-Gash C, Drake N, Jones AL, Dargan PI. Improvement in the management of acutely poisoned patients using an electronic database, prospective audit and targeted educational intervention. *Postgrad Med J* 2008;84:603-8.
46. Burillo-Putze,G.Tesis Doctoral. Urgencias hospitalarias por intoxicaciones agudas. Estudio multicentrico nacional. 2010. Universidad de La Laguna.

47. Wu AH, 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;49:357-79.
48. Levy S, Harris SK, Sherritt L, Angulo M, Knight JR. Drug testing of adolescents in general medical clinics, in school and at home: physician attitudes and practices. *J Adolesc Health* 2006;38:336-42.
49. Pettie JM, Dow MA, Sandilands EA, Thanacoody HK, Bateman DN. An integrated care pathway improves the management of paracetamol poisoning. *Emerg Med J* 2011.
50. Rosell Ortiz F. Incorporación de la Troponina T en la evaluación extrahospitalaria del dolor torácico. *Emergencias* 2011;16:4-11.
51. Thanacoody HK, Good AM, Waring WS, Bateman DN. Survey of cases of paracetamol overdose in the UK referred to National Poisons Information Service (NPIS) consultants. *Emerg Med J* 2008;25:140-3.
52. Levy S, Harris SK, Sherritt L, Angulo M, Knight JR. Drug testing of adolescents in ambulatory medicine: physician practices and knowledge. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:146-50.
53. Ballesteros S, Martinez MA, Ballesteros MA, de la Torre CS, Rodriguez-Borregan JC. A severe case of olanzapine overdose with analytical data. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:412-5.
54. Langford NJ, Martin U, Ruprah M, Ferner RE. Alternative venlafaxine kinetics in overdose. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:465-7.
55. Nogué-Xarau S, Puiguriguer-Ferrando J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas. *Rev Calidad Asistencial* 2011;23:173-91.
56. Touger M, Birnbaum A, Wang J, Chou K, Pearson D, Bijur P. Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. *Ann Emerg Med* 2010;56:382-8.
57. Baker JE, Jenkins AJ. Screening for cocaine metabolite fails to detect an intoxication. *Am J Forensic Med Pathol* 2008;29:141-4.
58. Manchon M, Mialon A, Berny C, Baltassat P. Value of the Remedi chromatography automate for the analytic diagnosis of drug poisoning. *Ann Biol Clin (Paris)* 1997;55:223-8.
59. Lidder S, Ovaska H, Archer JR, Greene SL, Jones AL, Dargan PI, Wood DM. Doctors' knowledge of the appropriate use and route of administration of antidotes in the management of recreational drug toxicity. *Emerg Med J* 2008;25:820-3.
60. Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Survey of ICD-10 coding of hospital admissions in the UK due to recreational drug toxicity. *QJM* 2011;104:779-84.



61. Wood DM, Hill D, Gunasekera A, Greene SL, Jones AL, Dargan PI. Is cocaine use recognised as a risk factor for acute coronary syndrome by doctors in the UK? *Postgrad Med J* 2007;83:325-8.
62. Eisen JS, Sivilotti ML, Boyd KU, Barton DG, Fortier CJ, Collier CP. Screening urine for drugs of abuse in the emergency department: do test results affect physicians' patient care decisions? *CJEM* 2004;6:104-11.
63. Heyerdahl F, Hovda KE, Bjornaas MA, Brors O, Ekeberg O, Jacobsen D. Clinical assessment compared to laboratory screening in acutely poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:73-9.
64. Eisen JS, Sivilotti ML, Boyd KU, Barton DG, Fortier CJ, Collier CP. Screening urine for drugs of abuse in the emergency department: do test results affect physicians' patient care decisions? *CJEM* 2004;6:104-11.
65. Tenenbein M. Do you really need that emergency drug screen? *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:286-91.
66. Badia R, de la TR, Corcione S, Segura J. Analytical approaches of European Union laboratories to drugs of abuse analysis. *Clin Chem* 1998;44:790-9.
67. Levy S, Harris SK, Sherritt L, Angulo M, Knight JR. Drug testing of adolescents in ambulatory medicine: physician practices and knowledge. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:146-50.
68. Durback LF, Scharman EJ, Brown BS. Emergency physicians perceptions of drug screens at their own hospitals. *Vet Hum Toxicol* 1998;40:234-7.
69. Reisfield GM, Bertholf R, Barkin RL, Webb F, Wilson G. Urine drug test interpretation: what do physicians know? *J Opioid Manag* 2007;3:80-6.
70. Reisfield GM, Webb FJ, Bertholf RL, Sloan PA, Wilson GR. Family physicians' proficiency in urine drug test interpretation. *J Opioid Manag* 2007;3:333-7.
71. Whyte IM, Buckley NA, Reith DM, Goodhew I, Seldon M, Dawson AH. Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther Drug Monit* 2000;22:742-8.
72. Aujla KS, Maclean VM, Richardson JR, Docherty EM. Deaths from low dose paracetamol poisoning. Nomogram does not show absolute concentration for treatment. *BMJ* 1998;317:1655.
73. Thomas SH. Deaths from low dose paracetamol poisoning. If in doubt use the antidote. *BMJ* 1998;317:1655-6.
74. Kozer E, Koren G. Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf* 2001;24:503-12.
75. 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;42:1364-72.
76. Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997;337:1112-7.

77. Schiodt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:221-5.
78. Vassallo S, Khan AN, Howland MA. Use of the Rumack-Matthew nomogram in cases of extended-release acetaminophen toxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:940.
79. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, Baxter MK, Whelpton R, Goldhill DR. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997;23:256-60.
80. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:420-31.
81. Anderson BJ, Holford NH, Armishaw JC, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr* 1999;135:290-5.
82. Douglas DR, Smilkstein MI, Rumack BH. APAP levels within 4 hours: Are they useful? *Vet Hum Toxicol* 1994;36:350.
83. Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K, Bendtsen F. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002;360:1151-2.
84. Perrone J, Hollander JE, Shaw L, De RF. Predictive properties of a qualitative urine acetaminophen screen in patients with self-poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:769-72.
85. MacDaniel J, Bebarta VS, Schwertner HA, Martin JF. Comparison of urine and serum testing for early detection of acetaminophen ingestion. *Mil Med* 2007;172:399-401.
86. Ingram DM BV, Schwertner HA, Martin JF. Evaluation of a urine screen for acetaminophen. *Med Toxicol* 2008;4:96-100.
87. Ashbourne JF, Olson KR, Khayam-Bashi H. Value of rapid screening for acetaminophen in all patients with intentional drug overdose. *Ann Emerg Med* 1989;18:1035-8.
88. Hartington K, Hartley J, Clancy M. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdoses; development of a clinical decision rule and clinicians willingness to use it. *Emerg Med J* 2002;19:408-11.
89. Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10 Suppl 2:291S-8S.
90. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:93-107.
91. Amigó M, Nogué S, Miró O. Use of activated charcoal in acute poisonings: clinical safety and factors associated with adverse reactions in 575 cases. *Med Clin (Barc)* 2010;135:243-9.
92. Maurer HH. Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit* 2010;32:544-9.

93. Skelton H, Dann LM, Ong RT, Hamilton T, Ilett KF. Drug screening of patients who deliberately harm themselves admitted to the emergency department. *Ther Drug Monit* 1998;20:98-103.
94. Pohjola-Sintonen S, Kivisto KT, Vuori E, Lapatto-Reiniluoto O, Tiula E, Neuvonen PJ. Identification of drugs ingested in acute poisoning: correlation of patient history with drug analyses. *Ther Drug Monit* 2000;22:749-52.
95. Kellermann AL, Fihn SD, LoGerfo JP, Copass MK. Impact of drug screening in suspected overdose. *Ann Emerg Med* 1987;16:1206-16.
96. Brett AS. Implications of discordance between clinical impression and toxicology analysis in drug overdose. *Arch Intern Med* 1988;148:437-41.
97. von Mach MA, Weber C, Meyer MR, Weilemann LS, Maurer HH, Peters FT. Comparison of urinary on-site immunoassay screening and gas chromatography-mass spectrometry results of 111 patients with suspected poisoning presenting at an emergency department. *Ther Drug Monit* 2007;29:27-39.
98. Castanyer-Puig B, Barcelo-Martin B, Puiguriquer-Ferrando J, Rovira-Illamola M, Soy-Muner D, Nogué-Xarau S. Clinical value of estimated half-life in paracetamol poisoning as a complement to Rumack's nomogram. *Med Clin (Barc.)* 2007;129:501-3.
99. Barcelo B, Yates C, Castanyer B, Puiguriquer J. Prolonged QT interval in two cases of amisulpride overdose. *Med Clin (Barc.)* 2010;134:564-5.
100. Boehnert MT, 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;313:474-9.