

# *"Antídotos específicos y antivenenos necesarios en Uruguay"*

Ciclo de Medicina Científica II 2021- Grupo 21

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

**Autores:**

Br. Ana Calfani <sup>1</sup>,

Br. Camila Álvarez <sup>1</sup>,

Br. Christian Bautista<sup>1</sup>,

Br. Damián Dufour<sup>1</sup>,

Br. Jean Ceballos<sup>1</sup>,

Br. Ivana Viera<sup>1</sup>

**Orientadores:**

Dra. María Noel Tortorella<sup>2</sup>,

Dra. Nancy De León<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiantes de Medicina, curso de Metodología Científica II 2021, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

<sup>2</sup> Prof. Adjunto del Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

<sup>3</sup> Med. Asistente del Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1-Resumen.....	3
2-Introducción.....	5
2.1- Rol de un Centro Toxicológico.....	5
2.2-Intoxicaciones agudas.....	7
2.3-Antídotos específicos.....	8
2.4-Antivenenos.....	9
3-Objetivos.....	11
3.1-General.....	11
3.2-Específicos.....	11
4-Metodología.....	11
5-Resultados.....	12
5.1-Factores que influyen en la disponibilidad de antídotos y antivenenos.....	12
5.2-Consensos internacionales.....	13
5.3-Lista de Antídotos específicos según la OMS.....	21
5.4-Epidemiología de las intoxicaciones en Uruguay.....	22
5.5-Lista de Antídotos específicos adecuada a la epidemiología de nuestro país	
5.6-Índice de tablas:	
-Tabla 1: Lista de antídotos de la NPIS, revisión y actualización del botiquín y guía de antídotos de un Hospital de tercer nivel .....	15
-Tabla 2: Disponibilidad de antídotos específicos según el nivel hospitalario.....	17
-Tabla 3: Versión digital de la lista de medicamentos publicados por la OMS en el año 2019.....	21
-Tabla 4: Lista de Antídotos específicos adecuada a la epidemiología de nuestro país.....	24
6-Discusión.....	25
7-Conclusión.....	26
8-Agradecimientos.....	27
9-Bibliografía.....	28

## RESUMEN

Los antídotos son fundamentales en el tratamiento de las intoxicaciones agudas. Las cuales representan una urgencia médica y requieren una adecuada respuesta del sistema de salud. En Uruguay, el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), durante el 2017 recibió 10777 llamadas, 98% fueron casos, con mayor incidencia en adultos, siendo el agente más frecuente los ansiolíticos. Respecto a los accidentes ofídicos, son menos frecuentes que en otros países de la región, siendo la incidencia 65 casos al año, predominando la especie *Bothrops alternatus* en meses cálidos y zonas rurales.

El propósito es recomendar una lista de antídotos específicos y antivenenos adaptada a la epidemiología actual del Uruguay.

Se realizó una revisión bibliográfica, a partir de literatura académica hasta junio del 2021, utilizando los principales portales de publicaciones académicas con las siguientes palabras claves: “antídotos”, “antivenenos”, “intoxicaciones agudas”, “disponibilidad”, “consenso”, “antídotos específicos”. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: límite temporal de 20 años.

En cuanto a los resultados obtenidos, la bibliografía describe la importancia de establecer una asociación entre los hospitales de áreas rurales y urbanas, crear una red de antídotos, para lograr un adecuado tratamiento de las intoxicaciones agudas de manera temprana, determinar un stock mínimo de antídotos, disponibilidad cualitativa y cuantitativa, caducidad, localización, lugar de almacenamiento, costo, tiempo de adquisición y administración.

Distintas variables influyen en la disponibilidad de los antídotos específicos: como la incidencia de determinadas intoxicaciones, la urgencia de la administración del antídoto, el costo y la fecha de caducidad del mismo.

Como conclusión, destacamos la importancia de conocer las distintas debilidades en los diferentes sistemas de salud, para mejorar las falencias que existen en el manejo de las intoxicaciones, y señalamos el excelente manejo de antivenenos con tiempos de reposición y notificación acorde a las necesidades del país.

**Palabras clave:** “antídotos específicos”, “intoxicaciones agudas”, “antivenenos”, “emponzoñamientos”, “accidentes ofídicos”, “banco de antídotos”

## ABSTRACT

Antidotes are essential in the treatment of acute poisonings. These represent a medical emergency and require an adequate response from the health system. In Uruguay, the Center of Toxicological Information and Advice (CIAT) received 10777 calls in 2017, 98% were cases, with a higher incidence in adults, and the most frequent agent was anxiolytics.

Regarding ophidian accidents, they are less frequent than in other countries in the region, with an incidence of 65 cases per year, with the species *Bothrops alternatus* predominating in warm months and rural areas. The propose is to recommend a list of specific antidotes and antivenoms adapted to the current epidemiology of Uruguay.

A bibliographic review of academic literature up to June 2021, was carried out using the main academic publication portals with the following keywords: "antivenoms", "antivenoms", "acute poisonings", "availability", "consensus", "specific antivenoms". We used the following inclusion criteria: time limit of 20 years.

Regarding the results obtained, the literature describes the importance of establishing a partnership between hospitals in rural and urban areas, creating a network of antidotes to achieve adequate early treatment of acute poisonings, determining a minimum stock of antidotes, qualitative and quantitative availability, expiry date, location, storage location, cost, time of acquisition and administration.

Different variables influence the availability of specific antidotes: such as the incidence of certain poisonings, the urgency of antidote administration, the cost and expiration date of the same.

In conclusion, we highlight the importance of knowing the different weaknesses in the different health systems, in order to improve the shortcomings that exist in the management of poisonings, and we emphasize the excellent management of antivenoms with replenishment and notification times in accordance with the country's needs.

**Keywords:** "specific antidotes", "acute poisonings", "antivenoms", "poisonings", "ophidian accidents", "antivenom bank".

## 2- INTRODUCCIÓN

Los antidotos forman una parte fundamental en el tratamiento de las intoxicaciones agudas por sustancias químicas y/o toxinas, estas son consideradas una urgencia médica, que requiere una adecuada respuesta por parte del sistema de salud.<sup>1</sup> Estas situaciones suelen ocurrir de manera accidental en la población pediátrica a diferencia de la adulta, en la cual involucra la intencionalidad. Independientemente de esto, ambos casos pueden evolucionar rápidamente a formas graves e inclusive provocar la muerte. Por este motivo, es un aspecto de suma importancia la correcta distribución de los recursos terapéuticos, con el fin de lograr la accesibilidad oportuna en los distintos centros asistenciales del país.<sup>2</sup>

Para llevar a cabo esto, debemos contar con una unidad especializada que asesora, ayuda con la prevención, el diagnóstico y la gestión de las intoxicaciones. Estos son los centros de información toxicológica, establecimientos especializados con personal capacitado, entre ellos encontramos: médicos, enfermeros, licenciados, químicos, y farmacéuticos, la cantidad de personal necesaria varía dependiendo del número de llamadas, así como, de la complejidad de estas. Pueden estar asociados a hospitales, laboratorios toxicológicos y universidades; adquiriendo diferentes ventajas de acuerdo donde se aloje el centro.<sup>3</sup>

### **2.1- Rol de un Centro Toxicológico:**

Un Centro Toxicológico, es una unidad especializada en responder consultas generalmente por vía telefónica, acerca de la exposición a agentes químicos, fármacos, sustancias adictivas, plaguicidas y productos químicos industriales. A partir de la información proporcionada, los especialistas en toxicología determinan la severidad de la exposición e informan sobre las directivas del tratamiento a seguir. Esta información debe adecuarse a las circunstancias y adaptarse al nivel de conocimiento y comprensión de la persona que realiza la consulta, ya que la misma puede proceder del propio paciente y/o su familia, personal de salud no médico y equipo asistencial. Estos proporcionan asesoramiento sobre el tratamiento, basándose en la evidencia e informando acerca de los tratamientos inefectivos o innecesarios, pudiendo también derivar la consulta a un médico toxicólogo en casos graves o complejos. Los centros pueden asesorar acerca de si los análisis de laboratorio son necesarios y pueden aportar información sobre la disponibilidad y localización de los antidotos. Los centros también, pueden proporcionar material por escrito sobre algunos temas, como afiches de difusión. Otro medio de comunicación que puede utilizarse para consultas no urgentes es por ejemplo el correo electrónico.

Otro rol de los centros es la toxicovigilancia, función esencial e importante actividad de salud pública que permite identificar las poblaciones en riesgo y los agentes tóxicos que intervienen con más frecuencia en las intoxicaciones, a través de la recopilación de datos sobre los casos de intoxicación que ha atendido, las circunstancias, agente involucrado y gravedad de éstas. Esta información debe ser proporcionada al Ministerio de Salud Pública (MSP) y a otras autoridades competentes a fin de que se adopten las medidas preventivas y reglamentarias necesarias.

Los centros toxicológicos, pueden asesorar sobre los antídotos y antivenenos adecuados para algún tipo de intoxicación.<sup>3</sup> En algunos países, los centros toxicológicos son centros centralizados que almacenan antídotos y antivenenos incluyendo aquellos que no se utilizan de manera frecuente, y son responsables de expedir estos medicamentos, según sea necesario para llevar a cabo el tratamiento de las intoxicaciones. Determinados centros toxicológicos son responsables de mantener un inventario de la existencia de antídotos y antivenenos en los diferentes hospitales y en otros lugares para facilitar su provisión.

Deben participar en la enseñanza y formación de médicos y otros profesionales del área de la salud para el manejo de las intoxicaciones.

Algunos antídotos son costosos, se usan con poca frecuencia y tienen una validez corta, es importante su almacenamiento desde un punto de vista económico y práctico, facilitando su inspección y garantizando un suministro de productos no caducados. Las autoridades sanitarias deberían organizar ese banco central de antídotos de manera que cualquier paciente intoxicado pueda tener la seguridad de recibir un antídoto en el momento adecuado. Los antídotos que se usan con mayor frecuencia o deben adquirirse de forma rápida, deben almacenarse en los hospitales, mientras que, otros pueden guardarse en un lugar centralizado.<sup>3</sup>

En Uruguay contamos con un Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), oficialmente inaugurado en 1975. Se encuentra ubicado en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, depende de la Facultad de Medicina - Universidad de la República (UdelaR). Recibe consultas de la población y de todos los servicios asistenciales del país tanto públicos como privados. Cuenta con un equipo de médicos capacitados para la atención de las consultas las 24 hs. del día, los 365 días del año a través de la línea telefónica 1722. Los objetivos de su creación, fueron en primer lugar otorgar información a nivel nacional sobre sustancias químicas potencialmente tóxicas (de forma telefónica, por escrito, o personalmente), brindar asesoramiento sobre diagnóstico, tratamiento precoz de las intoxicaciones y realizar promoción de salud, tanto a trabajadores como a la población general. Teniendo un rol importante en el almacenamiento y distribución y/o gestión de determinados antídotos.<sup>4</sup>

## 2.2- Intoxicaciones agudas

En cuanto a las intoxicaciones agudas, constituyen el objeto principal de atención de la toxicología clínica. En la actualidad, representa alrededor del 1% del total de las urgencias en España. El conocimiento del perfil epidemiológico de las intoxicaciones agudas, es imprescindible para su diagnóstico y para el desarrollo de las medidas necesarias para su prevención y tratamiento.<sup>5</sup>

De los casos que llegan al servicio de urgencia con sospecha de intoxicación aguda, el 75% presentan algún tipo de clínica. Los cuadros más frecuentes se relacionan con la afectación del sistema nervioso central. El segundo grupo de síntomas, es de tipo digestivo, destacando las náuseas y vómitos y en tercer lugar la sintomatología cardiovascular con alteraciones leves.<sup>5</sup>

La terapéutica adecuada de una intoxicación, se halla basada en tres factores, siendo estos el conocimiento de la naturaleza del tóxico, la urgencia de la intervención médica y el carácter inocuo de las medidas del tratamiento requerido.<sup>6</sup>

Se destaca que, en España, casi la mitad de los pacientes quedan ingresados en una sala de observación por un período inferior a 24 horas, requiriendo ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) menos de un 5%. La evaluación es satisfactoria en casi la totalidad de los casos, registrándose una mortalidad inferior al 0,2%.<sup>5</sup>

Se observó un comportamiento similar en la ciudad de Campinas, datos proporcionados por el Centro de Control de Intoxicaciones de Campinas (CCI/FCM/UNICAMP) en el año 2011, indican una mortalidad menor al 0.7% de la totalidad de los casos registrados en el transcurso de ese año.<sup>7</sup>

Se debe tener en cuenta que, para realizar el manejo del paciente intoxicado, es necesario hacer un acercamiento diagnóstico sindromático, que permita direccionar, en primer lugar, hacia las medidas que impidan la absorción del tóxico o favorezcan la eliminación, así como también, hacia la utilización del tratamiento antidótico específico para el caso en cuestión.

En general los agentes tóxicos se pueden clasificar en dos grupos: aquellos para los que existe un tratamiento específico y otros para los que no existe una terapia específica. Siendo el último grupo el más grande. Cabe destacar, que la mayoría de las intoxicaciones requerirán un manejo exclusivamente sintomático, hay algunas en las cuales, de no ser utilizado el antídoto, el éxito final en la recuperación del paciente se verá afectado de forma significativa. Es por esto, que es prioritario disponer de antídotos según el grado de complejidad en el manejo de algunas intoxicaciones, así como también de la capacidad operativa de cada institución.<sup>8</sup>

### 2.3- Antídotos específicos

Con respecto al término “antídoto” se define como cualquier sustancia que es administrada específicamente para contrarrestar los efectos nocivos de un tóxico. Los cuales, median su efecto impidiendo la absorción de la toxina, uniendo y neutralizando el veneno, antagonizando su efecto sobre el órgano terminal o inhibiendo la conversión de la toxina en metabolitos más tóxicos.<sup>1,9</sup> La administración del antídoto no solo puede resultar en la reducción del nivel de tóxico libre o activo, sino también, en la mitigación de los efectos del tóxico en los órganos terminales, mediante mecanismos que incluyen inhibición competitiva, bloqueo del receptor o antagonismo directo del tóxico.<sup>6</sup>

Los antagonistas farmacológicos ejercen su acción bloqueando receptores específicos (por ejemplo, Naloxona, Atropina), inhibiendo el metabolismo del tóxico a un producto más tóxico (por ej.: Etanol) o potenciando la desintoxicación endógena (por ej.: N-acetilcisteína, Pralidoxima). Los agentes que forman complejos inertes (por ejemplo, quelantes) actúan neutralizando los efectos del tóxico favoreciendo su eliminación.<sup>10</sup>

La indicación para el uso de antídotos se hará de acuerdo con los siguientes principios: mecanismo de acción frente a un tóxico, tiempo transcurrido, estado clínico y/o analítica toxicológica y valoración de riesgo/ beneficio, ya que algunos poseen toxicidad intrínseca. La precocidad en su utilización, continúa siendo un factor condicionante de eficacia y de ahí el interés de su empleo en asistencia prehospitalaria, sobre todo en algunos casos en particular.<sup>11</sup>

El beneficio de los antídotos, en general depende del tiempo transcurrido, el cual es muchas veces incierto. Los antídotos que disminuyen el nivel de la toxina al reducir la absorción o por adsorción (agentes de unión) a nivel del receptor o enzima, son generalmente beneficiosos si se administran de forma temprana, por otro lado, los antídotos que modifican los metabolitos tóxicos o modulan los efectos (ya sea sintomático o antagonismo directo del efecto de la toxina) podrían administrarse en tiempos variables.<sup>12</sup>

En el siglo XIX el avance en el conocimiento sobre los mecanismos defensivos del organismo contra las agresiones biológicas, la identificación de diversas toxinas como causa de enfermedades y el inicio de los estudios experimentales sobre la producción de preparados que brindarán protección contra procesos mórbidos, permitió establecer los primeros tratamientos eficaces en esta área. Es así como surgen las primeras vacunas y sueros.<sup>13</sup>



## 2.4- Antivenenos

En 1890 el médico francés Albert Calmette, integrante del Cuerpo de Sanidad de las Colonias del Ejército de Francia, estudió la acción de los venenos y del tratamiento del emponzoñamiento. Consiguió preparar el primer antiveneno: un suero polivalente (es decir, útil para el tratamiento de envenenamientos por varios tipos de ofidios). El tratamiento con suero de las personas mordidas por ofidios de origen asiático, se inició aproximadamente en 1896. Unos años después en América del Sur, el médico brasileño Vital Brazil formado en inmunología en el Instituto Pasteur, estudió experimentalmente in vivo, el efecto del suero producido por Calmette para el tratamiento de las mordeduras por ofidios brasileños. El descubrimiento y los trabajos de Vital Brazil sobre la especificidad de los antivenenos iniciaron un nuevo concepto de la inmunología de las mordeduras por estos animales. El desarrollo de sueros antiofídicos específicos y polivalentes significó para la medicina, la posibilidad de un tratamiento eficaz para el accidente ofídico.<sup>13</sup>

Se denominan sueros a los productos biotecnológicos que contienen anticuerpos y que se administra por vía parenteral, en este caso el suero es llamado también antiveneno. El mecanismo de acción de este fármaco, consiste en la neutralización de las toxinas del veneno ofídico. El antiveneno es utilizado para contrarrestar las toxinas del veneno de los ofidios minimizando de esa manera las complicaciones vinculadas al accidente ofídico. La producción de este tipo de fármaco, es un proceso complejo y de alta especialización, cuyo primer paso es la extracción del veneno a los ofidios.<sup>13</sup>

El veneno se obtiene a partir de ofidios en cautiverio, inyectándose luego a equinos, que forman anticuerpos contra el veneno ofídico, adquiriendo de este modo capacidad defensiva contra la ponzoña, o sea inmunidad que luego se obtiene para su uso en humanos. Los sueros polivalentes, son fracciones de inmunoglobulinas purificadas y específicas, cuya presentación es variable, contando con diferentes requisitos de almacenamiento y/o distribución. Hay disponible en la región una presentación en forma líquida, que requiere cadena de frío para su traslado y distribución, debiendo ser conservado en un ambiente refrigerado hasta el momento de su uso.<sup>14,15</sup>

Por otro lado, existen presentaciones de suero liofilizado que no requieren de dichas medidas de conservación y transporte.

Podemos clasificar a los sueros en heterólogos u homólogos dependiendo si provienen de animales o seres humanos, en lo que respecta a los sueros antiofídicos que utilizamos en nuestro país, estos son heterólogos, debido a que provienen de equinos. Los sueros heterólogos pueden

producir reacciones adversas de magnitud variable, debido a que se originan en otra especie animal, algunas de ellas infrecuentes o difíciles de evaluar, esta es una de las razones que hacen imprescindible su administración en un centro asistencial bajo indicación y monitorización médica.<sup>13,16</sup>

En lo que respecta a la administración de suero antiofídico, la misma se realiza en forma intravenosa en relación a la clínica y alteración paraclínica presente en cada caso, teniendo presente que debe realizarse en ambiente hospitalario con elementos de reanimación y adrenalina al alcance, debido a la posibilidad de desarrollar un cuadro de shock anafiláctico causado por las proteínas heterólogas de equino presentes en el suero. Se destaca que la producción nacional de suero antiofídico se encuentra suspendida, sin embargo, el país a través del MSP, se mantiene abastecido con suero antiofídico polivalente, el cuál proviene de centros de producción de países de la región.<sup>13</sup> En Uruguay, se comenzó a utilizar el antídoto BIOL® (lío-filizado) a partir del año 2018, este uso coexiste con las formas líquidas tradicionales de antídoto (Vital Brasil y Malbran).<sup>16</sup>

En Uruguay existen cuatro especies de ofidios potencialmente capaces de generar accidentes en humanos, como son Yara (*Bothrops pubescens*), Crucera (*Bothrops alternatus*), Coral (*Micrurus altirostris*), Cascabel (*Crotalus durissus terrificus*), siendo solo las 2 primeras, las causantes de más accidentes a la fecha.<sup>17,18</sup>

También contamos con cuatro tipos de arácnidos venenosos, estos son: *Loxosceles laeta* (“araña homicida, araña marrón o araña de los cuadros”), *Latrodectus mirabilis* (“viuda negra”, “araña del lino”, “araña del trigo”), *Phoneutria nigriventer* (“araña del banano”), *Lycosa erythrognatha* (“araña lobo”). Ésta última no tiene indicación de uso de sueros específicos. *Loxosceles laeta* es la especie de mayor importancia en el país, siendo responsable de la mayoría de los accidentes graves e incluso mortales, las mordeduras son siempre accidentales y suelen suceder dentro del hogar. Las circunstancias del accidente ocurren mayoritariamente mientras el paciente duerme, al vestirse o realizando tareas de limpieza en el hogar.<sup>19</sup>

El suero polivalente antiarácido, es elaborado a partir de la inmunización de caballos con antígenos producidos a partir de venenos, obteniendo diferentes tipos de plasma, que son sometidos a un procesamiento de purificación y formulación industrial, dando como resultado productos de alta calidad, seguridad y eficacia. Los tres países en Sudamérica productores son: Argentina (Instituto de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”), Brasil (Instituto Butantan) y Perú (Instituto Nacional de Higiene). Los primeros dos, son fracciones F (ab´) 2 de inmunoglobulinas

equinas, utilizándose como inmunógeno en el suero argentino el veneno de *Loxosceles laeta* y en el brasilero el veneno de *Loxosceles gaucho*. El suero peruano es inmunoglobulina G equina entera contra el veneno de *Loxosceles laeta*.<sup>18,20</sup>

La finalidad de este trabajo es proponer un modelo de stock mínimo necesario de antídotos específicos y antivenenos acorde a la epidemiología del país, tomando como referencia la aplicación y resultados obtenidos de consensos creados en otros países. Se tomarán en cuenta aspectos como su distribución, lugar de almacenamiento, considerando el tiempo óptimo de entrega y administración a los pacientes según el tóxico y la gravedad del cuadro.

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1- Objetivo general**

Recomendar un stock de antídotos específicos y antivenenos que deben estar disponibles en Uruguay.

#### **3.2- Objetivos específicos**

- Proponer contenidos de información necesarios para contribuir a la estandarización en la distribución de los antídotos según el nivel de atención en una práctica clínica adecuada al paciente intoxicado.
- Definir el acceso rápido y oportuno a los diferentes antídotos a fin de facilitar su administración en tiempo y forma.

### **4- METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura académica. Cada autor de forma independiente, realizó una búsqueda en los principales portales de publicaciones académicas o repositorios de publicaciones: Timbó Foco, Timbó Silo, Pubmed, Scielo, Colibrí, Elsevier, Google Académico. Se utilizaron las siguientes palabras claves según la terminología Mesh: “antídotos”, “antivenenos”, “intoxicaciones”, “disponibilidad”, “consenso”, “antídotos específicos” en español, y “antidote”, “antivenoms”, “poisonings”, “availability”, “consensus”, “specific antidote” en inglés.

La búsqueda incluyó: artículos de investigación originales, monografías, afiches, revistas, posters, libros de toxicología, guías internacionales sobre intoxicaciones agudas, boletín epidemiológico sobre araneísmo en Uruguay. Del total de 180 artículos encontrados sobre antídotos y antivenenos para el tratamiento de intoxicaciones agudas, se seleccionaron 40 apartados de interés. Debido a

la limitada disponibilidad del material, la selección de los artículos se realizó aplicando un límite temporal de 20 años (2001-2021). Asimismo, se analizaron los documentos emitidos por las siguientes instituciones u organizaciones, -Ministerio de Salud Pública (MSP), -Organización Mundial de la Salud (OMS), -Asociación Toxicológica Argentina (ATA), -Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), -Instituto Butantan. También la normativa nacional en referencia al tema.

## **5- RESULTADOS**

### **5.1- Factores que influyen en la disponibilidad de antidotos y antivenenos:**

La disponibilidad de los antidotos específicos en los diferentes ámbitos asistenciales, es un tema complejo, en el cual influyen muchas variables, como la frecuencia de presentación de la intoxicación en una determinada zona geográfica, siendo en nuestro territorio la mayor incidencia las intoxicaciones causadas por ansiolíticos(16%)<sup>21,22</sup>, la urgencia de administración del antidoto para contrarrestar el efecto del tóxico,<sup>7,23</sup> su costo elevado, su periodo de validez corto con respecto a la frecuencia de uso, y su dificultad de importación desde otros países.<sup>24</sup> En cuanto al costo total, es difícil estimar un monto específico. Este se obtiene del cálculo de multiplicar el costo de adquisición del antidoto, por la cantidad recomendada del mismo. Cabe señalar, que cada institución puede manejar un costo diferente, pudiendo conseguir los antidotos a un precio por debajo del promedio, así como también, pueden manejar contratos y pólizas en caso de vencimiento para su devolución. Otros factores, también influyen en el costo, como son el requerimiento de equipamiento específico, como una bomba de infusión o seguimiento en la UCI.<sup>25</sup> En la práctica, si bien el costo elevado de ciertos antidotos y su poca frecuencia de uso pueden resultar en una mala relación costo-beneficio, pueden significar una ventaja en el cuidado del paciente, en comparación con el uso de solo medidas de soporte.

De acuerdo con las recomendaciones “Indicadores de Calidad para la Asistencia Urgente de Pacientes con Intoxicaciones Agudas Toxicológicas (CALITOX)”<sup>26</sup> y diferentes tipos de revisiones científicas, se establecieron diversos puntos de acuerdo con la disponibilidad de antidotos en los diferentes niveles asistenciales, qué antidotos deberían estar presentes en los hospitales y en qué cantidad, en función de su nivel de complejidad asistencial, así como establecer las indicaciones toxicológicas y las recomendaciones más consensuadas de posología tanto en adultos como en niños.

Se entiende como calidad asistencial, aquella capaz de garantizar que todo paciente reciba el conjunto de servicios diagnósticos, terapéuticos y de cuidados más adecuados para obtener el

mejor resultado de su proceso, con el mínimo riesgo de iatrogenia y la máxima satisfacción del paciente.<sup>26</sup>

La complejidad asistencial se caracterizó en dos niveles. El nivel A se refiere a aquellos hospitales donde se cubren poblaciones rurales o poblaciones alejadas de los grandes núcleos urbanos. Extrapolado al sistema de salud uruguayo, el nivel A, corresponde al primer y segundo nivel de atención. Entendiéndose en primer nivel de atención, a los establecimientos de menor complejidad como consultorios, policlínicas, centros de salud, entre otros. Por otro lado, en el segundo nivel de atención se ubican los centros auxiliares, hospitales y establecimientos donde se prestan servicios relacionados a la atención en medicina interna, pediatría, gineco-obstetricia, cirugía general, psiquiatría, etc.<sup>27</sup>

Los de nivel B, engloban hospitales de alta tecnología y hospitales generales de referencia de alta resolución que se corresponden con hospitales de referencia provinciales y otros de mayor complejidad que los de nivel A. En nuestro medio, corresponde a los centros hospitalarios de tercer nivel. Este nivel de asistencia se reserva para la atención de problemas poco prevalentes, entendiéndose estas como las patologías más complejas que requieren procedimientos especializados y de alta tecnología. Por ejemplo: Hospital Pereira Rossell, Hospital Maciel, Centro Nacional de Quemados (CENAQUE), Centros de Diálisis, entre otros.<sup>27</sup>

Para el cálculo de la disponibilidad cuantitativa se utilizó la variable tratamiento paciente día (TPD) definida por Aguilar. Es la cantidad de antídoto necesaria para tratar un paciente adulto de 70 kg. en un ámbito sanitario determinado por 24 horas, aunque el tiempo puede variar, dependiendo de si el tratamiento fuese de menor duración. Se estableció que para los hospitales de nivel A, debe de haber al menos un TPD y para los de nivel B, unas tres veces el TPD. Para aquellos antídotos con bajo uso o elevado costo o inclusive aquellos que no se consideran de extrema urgencia, la recomendación de disponibilidad en hospitales de nivel B, fue menor y se redujo a 2 TPD o incluso 1 TPD.<sup>27</sup>

## **5.2- Consensos internacionales**

Del análisis de los resultados de la búsqueda realizada, se infirió en base a la experiencia, ventajas y desventajas para luego adaptarla a las necesidades del Uruguay.

- En la publicación de Nissen 2010, en Australia<sup>28</sup> se buscó determinar la suficiencia de los niveles de existencias de 13 antídotos en los hospitales de Queensland. Se envió una encuesta de autoinforme a 18 hospitales de Queensland con instalaciones de cuidados agudos. Se determinó el nivel de stock de diferentes tipos de antídotos. Otros factores muestreados, fueron la capacidad de camas, la clasificación de áreas rurales, remotas y metropolitanas, el uso de revisiones formales de existencias por parte de farmacéuticas o enfermeras, la existencia de acuerdos formales de préstamo con otras instalaciones para antídotos no almacenados, la distancia al hospital de referencia más cercano y el tiempo necesario para transferencia de antídotos a otro hospital.

Concluyeron, que la baja existencia de antídotos en los diferentes centros asistenciales, sería menos preocupante si pudieran adquirir los mismos de otra instalación en 30 minutos. La asociación entre hospitales en áreas remotas y rurales es importante para el abastecimiento adecuado de antídotos, ya que es más difícil transportar pacientes de un centro a otro. La necesidad de administración temprana de antídotos durante una intoxicación aguda, podría salvar vidas y reducir la necesidad de tratamientos costosos e invasivos, aumentando el riesgo de resultados clínicos adversos. La capacidad de camas es un factor importante asociado con los niveles más altos de existencia de antídotos en los diferentes hospitales, los hospitales con mayor cantidad de camas, almacenaron mayor cantidad de antídotos en niveles suficientes. Las posibles razones incluyen, restricciones presupuestarias en hospitales más pequeños, falta de percepción de necesidad de antídoto, fechas de vencimiento cortas de los antídotos o la suposición de que los pacientes o antídotos podrían transferirse con la suficiente rapidez si fuera necesario.<sup>28</sup>

- En otro estudio, realizado en el año 2011 en Madrid (España) por García-Martín, et al.<sup>29</sup> se elaboró una guía de antídotos y otros medicamentos para el tratamiento de intoxicaciones agudas y se definió un stock mínimo a disponer en el servicio de urgencias. Se efectuó mediante una búsqueda en bases de datos y en portales especializados de la Asociación Española de Toxicología y el National Poison Information Service (NPIS) británico, en fuentes terciarias, Micromedex, Medline, Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS (marzo, 2010) e información obtenida de hospitales. En la guía se incluyeron 42 principios activos y se acordó un stock mínimo en urgencias de 20 antídotos esenciales basado en el consenso americano de Dart et al (actualizado en 2009), para el tratamiento de un día, en un paciente de 100 kg. Se hizo excepción a esta decisión para los antídotos cuya dosificación no depende del peso corporal, o en los casos donde el cálculo para 100 Kg supera la dosis máxima recomendada. La guía es accesible en formato electrónico y revisada mensualmente por farmacéuticos ante la necesidad de reposición de los antídotos por caducidad o falta de solicitud. Se clasificaron a los antídotos específicos según la evidencia en dos clases: I y II. De los 42 antídotos seleccionados, 20 aparecen en la Lista A del NPIS británico

(Ver Tabla 1). La lista A, son los antídotos y otros fármacos que deben estar inmediatamente disponibles, allí donde el paciente vaya a ser atendido, en hospitales con Urgencias; recomienda un stock mínimo suficiente para tratar a dos pacientes durante 48 horas. La lista B, comprende los fármacos que se pueden requerir ocasionalmente y no se consideran imprescindibles para todos los hospitales, ya sea por su elevado costo o por su utilización infrecuente. Las listas C y D, incluyen los antídotos y otros medicamentos cuya disponibilidad no se considera esencial. No se estableció la cantidad mínima para los fármacos de las listas B, C y D. Se concluyó que la mayoría de la información disponible sobre la utilización de antídotos es limitada, y en gran parte se reduce a estudios de casos o series de casos y en menor medida a estudios de calidad bien diseñados que permitan extraer claras conclusiones. Asimismo, no se encontró información coincidente en las diferentes fuentes, en muchas ocasiones a causa de la desactualización. Las recomendaciones para el uso de ciertos antídotos, variaron según la procedencia. En cuanto a la disponibilidad, resultó difícil definir la cantidad apropiada en los servicios de urgencia, teniendo en cuenta la caducidad y los costos elevados. Se documentó un insuficiente stock mínimo de antídotos específicos ante una posible urgencia, en la mayoría de los consensos seleccionados para la realización del estudio.<sup>29</sup>

**Tabla 1:** Lista de Antídotos de la NPIS, revisión y actualización del botiquín y guía de antídotos de un Hospital de tercer nivel.<sup>30,31</sup>

<i>Lista A NPIS</i>	<i>Lista B NPIS</i>	<i>Lista C NIPS</i>	<i>Lista D NPIS</i>	<i>Sin Clasificación</i>
N-acetilcisteína 20% 2g (40 viales)	Edetato cálcico disódico (40 ampollas)	Hidroxicobalamina (6 viales)	Sulfato de Magnesio	Aceite de Parafina
Etanol absoluto (60 ampollas)	Dimercaprol (36 ampollas)	Penicilamina (30 cápsulas)		Ácido ascórbico
Anticuerpos Antidigoxina (20 viales)	Suero antibotulínico (2)	Fisostigmina (10 ampollas)		Azul de Metileno
Atropina		Bencilpenicilina		Cloruro de Amonio ½ M
Bicarbonato sódico 1M y ½ M		Dimercaprol		Tierra de Füller (7 envases)
Carbón activo		Prolidoxima		Neostigmina
Dantroleno (72 viales)		Azul prusia		Nitroprusiato sódico

Deferoxamina (20 viales)		Silibilina		Silibinina (16 viales)
Edetato de Cobalto (12 ampollas)		EDTA disódico cálcico		Suero Antirrábico (15 viales)
Flumazenilo				Sugammadex
Glucosa 33%				Sulfato sódico
Glucagón				Vacuna antirrábica (3)
Naloxona				
Piridoxina				
Pralidoxima (130 viales)				
Protamina				
Suero Antiofídico (4)				

-Del consenso de Aguilar, 2016 en España<sup>27</sup>, se procedió a revisar la bibliografía indexada en PubMed en los últimos 10 años y se consultaron así mismo tres libros de texto sobre urgencias toxicológicas, así como también diferentes bases de datos. Proponiendo un listado de 34 antídotos que deberían estar presentes en hospitales de nivel A y de 22 antídotos para el resto de los hospitales. La disponibilidad cuantitativa, se definió como la cantidad máxima de antídoto necesaria para tratar durante 24 hs a un adulto de 70 kg en hospitales comarcales (nivel A), o a tres, en el caso de hospitales de alta tecnología y/o de referencia de provincia (nivel B).

Se establecieron unas recomendaciones de disponibilidad cualitativa y cuantitativa en función de la complejidad asistencial del tipo de hospital, indicaciones toxicológicas y las recomendaciones más consensuadas de posología tanto en adultos como en niños. Además, se identificó si existía una presentación comercial en España, y en el caso de que no la hubiera, si se podía importar, o si por el contrario había que disponer de ella como fórmula magistral. También se explicita la principal indicación toxicológica y si esta estaba contemplada, o no, en la ficha técnica. Buscando la dosificación más ampliamente recomendada, tanto en niños como en adultos y añadiendo recomendaciones específicas cuando se consideró necesario. Se contemplaron todos los aspectos relacionados con la gravedad de la intoxicación, la urgencia en la administración del antídoto y la ubicación geográfica de los hospitales.



Por otro lado, se destaca que se excluyeron todos los “antídotos” que hicieran referencia a la descontaminación digestiva y los aprovisionamientos relativos a incidentes terroristas por armas químicas. Tampoco se ha contemplado la posibilidad de un accidente con múltiples víctimas, por lo que para algunos de los antídotos, se podría definir una dotación superior en determinados hospitales que actuarían como hospitales de referencia toxicológica de ámbito autonómico o nacional. Una de las limitaciones ha sido el no haber utilizado una metodología de consenso validada como la técnica Delphi, que hubiera garantizado la representación de un mayor número de expertos y una mayor certeza en la estimación de las dotaciones tanto cualitativas como cuantitativas. Otra de las limitaciones, es la posible dificultad en poder aplicar las recomendaciones en los hospitales, teniendo en cuenta el costo que representa el mantener un aprovisionamiento adecuado de algunos antídotos.<sup>27</sup>

La complejidad asistencial quedó definida en dos niveles: por un lado, los hospitales comarcales (nivel A) y, por otro, los hospitales generales de alta tecnología y los hospitales generales de referencia de alta resolución (nivel B). Para la disponibilidad cualitativa, se consideraron todos los aspectos relacionados con la gravedad de la intoxicación, la urgencia de administración del antídoto y la ubicación geográfica de los hospitales.<sup>27</sup>

Se instauró una lista que incluyó 34 fármacos, a partir de los cuales se ha elaborado la Guía de antídotos<sup>27</sup> (ver Tabla 2), común a todos los hospitales. Para cada antídoto se dispone de información sobre las principales indicaciones toxicológicas, en población adulta y pediátrica, si se trata de una indicación fuera o no de la ficha técnica del fármaco. Se dispuso de un apartado sobre la posología y otro sobre las precauciones, contraindicaciones y reacciones adversas.

**Tabla 2: Disponibilidad de antídotos específicos según el nivel hospitalario**

<i>Antídoto</i>	<i>Disponibilidad hospital nivel A</i>	<i>Disponibilidad hospital nivel B</i>
Acetilcisteína	5 viales	15 viales
Ácido ascórbico (Vitamina C)	8 ampollas	24 ampollas
Ácido fólico (Leucovorin cálcico)	6 ampollas	18 ampollas
Anticuerpos antidigoxina	-----	10 viales
Atropina sulfato	84 ampollas	252 ampollas
Azul de metileno	3 ampollas	9 ampollas
Bicarbonato	10 ampollas	30 ampollas
Biperideno	4 ampollas	12 ampollas

Carnitina	-----	39 ampollas
Dantroleno	35 viales	70 viales
Deferoxamina	-----	36 ampollas
Dimercaprol	-----	18 ampollas
Edetato cálcico disódico	-----	12 ampollas
Emulsión lipídica intravenosa	1.100 ml	3.300 ml
Etanol	40 ampollas	120 ampollas
Fisostigmina	24 ampollas	72 ampollas
Fitomenadiona	4 ampollas	12 ampollas
Flumazenilo	10 ampollas	30 ampollas
Fomepizol	-----	17 viales
Glucagón	120 jeringas	240 jeringas
Gluconato cálcico IV	10 ampollas	30 ampollas
Glucosa hipertónica	3 ampollas	9 ampollas
Hidroxocobalamina	2 viales	6 viales
Magnesio sulfato IV	4 ampollas	12 ampollas
Naloxona	15 ampollas	45 ampollas
Neostigmina	-----	15 ampollas
D-penicilamina	-----	12 caps.
Penicilina G sódica	12 viales	36 viales
Piridoxina (vitamina B6)	17 ampollas	51 ampollas
Pralidoxima	-----	85 viales
Protamina sulfato	1 vial	3 viales
Suero Antibotulínico	-----	2 viales
Suero antiofídico	Si comarcal aislado y zona endémica: 1 vial	2 viales
Silibinina	Si comarcal aislado y zona endémica: 4 viales	12 viales (si zona endémica 16 viales)

-En un artículo publicado en el año 2017, en Campinas (São Paulo, Brasil), por Fernandes, et al.<sup>7</sup> Se realizó un estudio transversal, en las emergencias de Campinas entre el año 2010 y 2012, participando 14 de 17 emergencias. El estudio abarcó a todos los niveles de atención, sobre una población aproximada de 1,15 millones de habitantes, con el objetivo de estudiar la disponibilidad de antídotos utilizados en el tratamiento de las intoxicaciones en los servicios de emergencia públicos y privados de la ciudad de Campinas, considerando el stock de al menos un tratamiento completo por antídoto, por servicio, para un adulto con un peso estimado de 70kg. El mismo se basó en los consensos de Reino Unido, Canadá y Estados Unidos. Se evaluó la presencia de un

stock mínimo de antídotos específicos, lugar de almacenamiento, frecuencia de uso en el año, tiempo de acceso a los 26 tratamientos con antídotos específicos: acceso en la primera hora y acceso para el uso inmediato, si contaba al menos con un tratamiento completo para un adulto de 70 kg y con un stock suficiente para su continuidad durante las primeras 24 horas de tratamiento. Se concluyó que sólo el centro de referencia poseía un stock que se acercaba al recomendado, en el resto de las emergencias sólo había 1 de cada 4 de los antídotos específicos recomendados para el tratamiento inmediato, en 7 centros había stock para continuar el tratamiento por las primeras 24 hs. Ningún centro tenía stock completo de la lista recomendada, siendo necesarias políticas que regulen la disponibilidad de los antídotos.<sup>7</sup>

-En el trabajo publicado por Dart en el año 2018, realizado en Estados Unidos<sup>23</sup>, se elaboran las directrices de consenso por expertos sobre el almacenamiento de antídotos en la atención de emergencia. Los antídotos son un componente crítico en el cuidado de pacientes intoxicados. En algunos casos, el antídoto debe estar disponible de inmediato, desafortunadamente los antídotos importantes, a menudo no se almacenan en absoluto o se almacenan en una cantidad insuficiente. Se recuperaron y revisaron 1446 artículos, de los cuales 583 se utilizaron para desarrollar los resúmenes de la literatura y las recomendaciones provisionales. Según el nivel de evidencia científica, los estudios se clasificaron en nivel 1, 2 y 3. El nivel de evidencia 1 (ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas) fue encontrado mayormente enfocado en temas de eficacia de antídotos. El nivel de evidencia 2 (estudios prospectivos, cohortes, o estudios caso-control bien diseñados) era más abundante pero también enfocado en temas de eficacia sobre el fármaco. En cuanto al nivel de evidencia 3 (estudios retrospectivos) es el más abundante, pero con enfoque más variado. Surgen pocos estudios sobre temas de tiempo de demora para la llegada del antídoto. El panel de expertos recomendó considerar: 24 antídotos para almacenar en hospitales que acepten pacientes de emergencia, 12 de estos antídotos estén disponibles inmediatamente para su administración a la llegada del paciente, disponibilidad de otros 9 antídotos dentro de la hora siguiente a la decisión de administrarlos, lo que permite almacenar el antídoto en la farmacia del hospital (siendo un requisito que dicho hospital cuente con un mecanismo para la pronta entrega del mismo), la cantidad de antídoto necesario para tratar a un paciente de 100 kg durante 8 a 24hs, retraso durante la transferencia de antídotos de un hospital al otro, incluso distancias cortas comprometiendo la atención del paciente. Cada hospital debe realizar una evaluación formal de vulnerabilidad al peligro de antídoto (requiere de un análisis por parte del hospital para determinar la necesidad de almacenar antídotos), las instalaciones deben asegurarse de que el lugar y la cantidad de cada antídoto almacenado, sean conocidos y accesibles para el personal hospitalario, a su vez deben contar con estrategias para minimizar los costos, que incluyen reducción del uso inadecuado y el intercambio de paquetes multivalentes entre las instalaciones.<sup>23</sup>

-En la publicación de Nogué-Xarau, 2018<sup>32</sup>, se realizó un estudio descriptivo y transversal, mediante un cuestionario enviado en el año 2015 a 70 hospitales de Cataluña, que atienden urgencias. Para ello se enviaron encuestas estructuradas en dos secciones: por un lado, se recogieron los datos del centro hospitalario, como el número de urgencias atendidas en el año 2015; y se agregó una segunda sección con una tabla que recogía 47 fármacos con indicación toxicológica o de descontaminación digestiva para efectuar la disponibilidad del fármaco, y el número de unidades de antídoto disponibles en farmacia y/o urgencias. Para un determinado antídoto, se consideró que la disponibilidad cualitativa y/o cuantitativa era adecuada cuando estaba presente en al menos el 80% de los hospitales.

La evaluación de la disponibilidad se basó en el nivel de complejidad del hospital, el cual determina la necesidad de disponer o no de un antídoto y en qué cantidad. Se planteó conocer, si los centros hospitalarios catalanes que atienden urgencias toxicológicas, disponían de los antídotos necesarios, con el fin de planificar actuaciones de optimización para la asistencia de intoxicaciones. Se concluyó que la disponibilidad de antídotos en los hospitales de Cataluña es, en general, baja y muestra diferencias en función de la complejidad asistencial de los hospitales. A la vista de estos resultados, el Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña y el Grupo de Trabajo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica, decidieron establecer recomendaciones de disponibilidad de antídotos, que sirvieran de referencia a los centros hospitalarios catalanes para adecuar su abastecimiento<sup>32</sup>.

Se creó una Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña<sup>33</sup>, con recomendaciones de disponibilidad de antídotos, indicaciones toxicológicas y posología en adultos y niños, para paliar la baja disponibilidad cualitativa y especialmente la cuantitativa. La Sociedad Catalana de Farmacia Clínica creó una red de antídotos, que consiste en una aplicación on-line, que permite localizar en qué hospitales están ubicados los antídotos con mayor dificultad de disponibilidad, en qué cantidad y con qué fecha de caducidad, con lo que se facilita el préstamo en caso de necesidad. Posteriormente, se llevó a cabo una actualización de esta guía. Los cambios aplicados consistieron en la inclusión de nuevos antídotos que surgieron en ese tiempo, información sobre las principales indicaciones toxicológicas, modificaciones de la posología y vías de administración, actualizaciones sobre recomendaciones de disponibilidad cualitativa y cuantitativa en función de la complejidad asistencial del tipo de hospital.

Para consensuar la relación de antídotos, se realizó una revisión exhaustiva de las 150 sustancias existentes, que se pueden utilizar para el tratamiento de las intoxicaciones, teniendo en cuenta la complejidad a la hora de aplicar criterios de medicina basados en la evidencia, ya que solo un

grupo reducido de fármacos dispone de ensayos clínicos controlados. Se descartaron aquellos antídotos de utilización controvertida y en el caso de la existencia de diferentes antídotos para el tratamiento de una misma indicación toxicológica, se tuvieron en cuenta los criterios de costo-efectividad de las distintas opciones. No se consideraron los fármacos utilizados para la descontaminación digestiva.<sup>33</sup>

### 5.3- Lista de antídotos específicos según la OMS

La lista modelo de medicamentos esenciales es publicada y actualizada regularmente por la OMS y consta de los mínimos medicamentos necesarios para un sistema básico de atención de salud<sup>34</sup>.

**Tabla 3:** Lista modelo de Medicamentos esenciales N°21 publicada por la OMS en el año 2019.

Antídoto Inespecífico	Fórmula
Carbón Activado	Oral Polvo
Antídoto Específico	Fórmula
N-Acetilcisteína.	Parenteral: Inyección: 200 mg/ml en ampollas de 10 ml. Oral: Líquida: 10% (EMLc) ; 20% (EMLc)
Atropina	Parenteral: Inyección: 1 mg (sulfato) en ampollas de 1 ml
Cloruro de Metiltioninio (azul de metileno)	Parenteral: Inyección: 10 mg/ml en ampollas de 10 ml
Gluconato Cálcico	Parenteral: Inyección: 100 mg/ml en ampollas de 10 ml.
Hexacianoferrato (II) Férrico de Potasio 2H <sub>2</sub> O (azul de Prusia)	Oral: Polvo para administración oral.
Naloxona	Parenteral: Inyección: 400 µg (clorhidrato) en ampollas de 1 ml.
Nitrito Sódico	Parenteral: Inyección: 30 mg/ml en ampollas de 10 ml.
Penicilamina	Oral: Forma sólida oral: 250 mg.
Tiosulfato Sódico	Parenteral:

	Inyección: 250 mg/ml en ampollas de 50 ml.
Deferoxamina	Parenteral: Polvo para inyección: 500 mg (mesilato) en viales.
Dimercaprol	Parenteral: Inyección oleosa: 50 mg/ml en ampollas de 2 ml.
Fomepizol	Parenteral: Inyección: 5 mg/ml (sulfato) en ampollas de 20-ml o 1 g/ml (base) en ampollas de 1,5-ml
Edetato cálcico y sódico	Parenteral: Inyección: 200 mg/ml en ampollas de 5 ml.
Ácido dimercaptosuccínico	Oral: Forma sólida oral: 100 mg

#### 5.4- Epidemiología de las intoxicaciones en Uruguay

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todas las consultas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) durante el año 2017<sup>21</sup>, en cuanto a los resultados se recibieron 10777 llamadas de las cuales el 98% fueron casos, 49% son adultos y 35% menores de 15 años. Las consultas provienen de todo el país, el 88% de los centros asistenciales y de emergencia. Se evaluó que las circunstancias de intoxicación intencionales y no intencionales fueron iguales en magnitud (46%) y el 6 % correspondía a problemas relacionados con medicamentos. En cuanto a los agentes involucrados se registraron con mayor frecuencia los ansiolíticos (16%), medicamentos antipsicóticos (9%), productos domésticos (10%), sustancias psicoactivas (8%) y plaguicidas (7%). La mayoría de los registros fueron clasificados como leves (61%), los casos moderados y severos un 13%<sup>21,22,35</sup>.

Los accidentes por mordeduras de ofidios ponzoñosos son un importante problema de salud, sin embargo, en Uruguay, estos accidentes no ocurren con tanta frecuencia cómo en otros países de la región, aun así, son importantes debido al riesgo que generan para la población. Denominamos accidente ofídico u ofidismo, al evento caracterizado por la producción de una serie de manifestaciones clínicas de características y magnitud variables, causadas por el contacto súbito entre un ofidio, que produce la mordedura y un receptor de esta, pudiendo ser el mismo; animal o humano<sup>13</sup>.

En nuestro país, el Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina (Universidad de la República, Udelar) a través del CIAT registra los casos clínicos producidos en el ser humano por presuntos accidentes ofídicos, la notificación en Uruguay es de 100 a 120 nuevos casos anuales, de los que más de la mitad es causada por ofidios ponzoñosos. Estos datos, concuerdan con los datos del Departamento de Epidemiología del MSP, encargado de registrar estos eventos a nivel nacional y de realizar las acciones pertinentes con el fin de dotar a los centros asistenciales con el suero específico<sup>4,13</sup>.

La incidencia es, en promedio, de 65 casos al año que corresponden a emponzoñamientos causados exclusivamente por las especies del género *Bothrops* existentes en nuestro país, con predominio de *Bothrops alternatus* (Crucera) (CIAT, Facultad de Medicina, Udelar), el resto de las consultas corresponden a accidentes por ofidios catalogados como no ponzoñosos. La mayoría de los emponzoñamientos bothróticos (aquellos producidos por las especies del género *Bothrops*) en Uruguay son de mediana gravedad, según las clasificaciones internacionales vigentes para los emponzoñamientos. La mayor incidencia de mordeduras se observa en los meses cálidos, coincidiendo con el periodo de mayor actividad biológica y metabólica de los ofidios, los accidentes son exclusivos de las zonas rurales<sup>36,13</sup>. Con respecto a la distribución geográfica del accidente por mordedura de ofidios, los departamentos con mayor número de casos son: Tacuarembó y Cerro Largo y los de menor número son Flores y Montevideo. A su vez, la posibilidad de accidente afecta a todas las edades, con mayor incidencia en personas de entre 15 y 40 años y preferentemente del sexo masculino, siendo gran parte de los casos relacionados a accidentes laborales, más específicamente a trabajos rurales<sup>13</sup>.

Cabe señalar que el ofidismo y araneísmo son eventos de notificación obligatoria del Grupo A, según el Decreto 41/012, dentro de las 24 horas de sospecha del caso<sup>19</sup>.

#### **LISTA DE ANTÍDOTOS ESPECÍFICOS Y ANTIVENENOS ADECUADA A LA EPIDEMIOLOGÍA DE NUESTRO PAÍS.**

Luego de leer detenidamente los diversos consensos internacionales, incorporar su experiencia, ventajas, desventajas, y conocer la epidemiología de nuestro país, tomamos la iniciativa de recomendar una lista de antídotos específicos y antivenenos acorde a la situación epidemiológica de Uruguay (Tabla 4).

**Tabla 4:** Lista de antídotos específicos y antivenenos adecuada a la epidemiología de nuestro país.

Antídoto	Agente/Síndrome
N-Acetilcisteína	Paracetamol
Sulfato de atropina	Plaguicidas anticolinesterásicos
Gluconato de calcio	Calcio Antagonistas
Cálcico disódico EDTA	Plomo
Dantroleno	Síndrome neuroléptico maligno
Ciproheptadina	Síndrome serotoninérgico
Deferoxamine mesylate	Hierro
Dextrosa d50	Hipoglucemiantes orales
Ácido fólnico	Metotrexato
Bicarbonato	Antidepresivos tricíclicos
Anticuerpos anti-digoxina	Digoxina
d-Penicilamina	Metales pesados: plomo
Carnitina	Ácido Valproico
Dimercaprol	Arsénico, oro, mercurio
Emulsión lipídica	ELI
Etanol	Metanol/etilenglicol
Vitamina k	Rodenticidas/anticoagulantes warfarínicos
Naloxona	Opiáceos
Hidroxocobalamina	Cianuro, humo de incendio con cianhídrico
Flumazenil	Benzodiazepinas
Neostigmina	Bloqueante neuromuscular curarizante
Protamina sulfato	Heparina
Penicilina G sódica	<i>Amanita phalloides</i>
Piridoxina	Isoniacida
Azul de metileno	Agentes metahemoglobinizantes
Suero antibotulínico	Botulismo
Glucagón	Calcio antagonistas, betabloqueantes e insulina
Biperideno	Síndromes extrapiramidales por neurolépticos
Suero antiofídico polivalente	<i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops pubescens</i> , <i>Micrurus altirostris</i> , <i>Crotalus durissus terrificus</i>
Suero antiarácnido polivalente	<i>Loxosceles laeta</i> , <i>Latrodectus mirabilis</i> , <i>Phoneutria nigriventer</i>



## DISCUSIÓN

En la presente revisión, de acuerdo a las diferentes bibliografías encontradas, se evidencian diversas limitaciones en cuanto a la disponibilidad de antídotos para los diferentes hospitales, en la dificultad para aplicar recomendaciones de disponibilidad en todos los hospitales debido al costo elevado no sustentable que representa mantener un stock adecuado de antídotos y la fecha de caducidad de los mismos, la cual es corta en relación a la presentación de la intoxicación. La información disponible sobre la utilización o indicación de los antídotos es acotada y en su mayoría se reduce a estudios de baja calidad científica, que incluyen, estudios de casos o serie de casos que no permiten extraer conclusiones claras, ya que no es ética la investigación científica en humanos por motivos de seguridad<sup>37,38,39</sup>.

En base a los datos extraídos de los consensos, ningún centro hospitalario contaba con un stock completo de la lista recomendada de antídotos específicos. Se destacó en cuanto a las diferentes falencias, la importancia de que cada hospital debería realizar una evaluación formal para determinar la necesidad de almacenar antídotos, asegurando que el sitio y la cantidad de cada antídoto almacenado sean conocidos y accesibles para el personal hospitalario, estableciendo estrategias con el fin de minimizar costos y reducir el uso inadecuado, de esta forma favorecer el intercambio entre los hospitales.

Con el cometido de mitigar dicha problemática, se creó una red de antídotos en España, que permitiese localizar en qué hospitales están ubicados los antídotos con mayor dificultad de disponibilidad, en qué cantidad y con qué fecha de caducidad para facilitar el préstamo en caso de necesidad y mejorar el acceso a los mismos.

En Argentina cuentan con 21 CIAATs, con diferente dependencia administrativa y nivel de complejidad<sup>40</sup>. En Uruguay el CIAT oficia como banco de antídotos, siendo uno de sus roles distribuir los antídotos hacia el resto del país, dependiendo de la urgencia de la intoxicación. Teniendo en cuenta este único centro de referencia, surgen las siguientes interrogantes: ¿La distribución de antídotos abarca el territorio uruguayo en tiempo y forma?, ¿Será necesario implementar otros bancos de antídotos regionales? ya que, para la extensión de territorio nacional, podría no alcanzar como único centro, planteando la necesidad de crear nuevos centros regionales que cumplan dicho rol.

De acuerdo con la Lista de la OMS, las listas consensuadas internacionalmente y la epidemiología del Uruguay, el equipo de trabajo, elaboró una lista de antídotos específicos y antivenenos fundamentales a disponer en Uruguay. La misma consta de 28 antídotos específicos y 2

antivenenos con la correspondiente indicación toxicológica, que consideramos pertinente, para cubrir las necesidades de nuestro medio (Ver tabla 4).

## CONCLUSIONES

1) El equipo de trabajo plantea que podría ser viable en Uruguay generar un plan de “préstamo de antidotos”, donde se logre centralizar los mismos con una posible distribución según necesidad en tiempo y forma, la accesibilidad en un área de corta distancia, determinando niveles en la cadena de distribución. Para ello se debe tener en cuenta el tiempo máximo para administrar el antidoto y deberán ser clasificados según su requerimiento, en emergente, con un tiempo menor o igual a 30 minutos, con requerimiento urgente, con un máximo de 2 horas y con requerimiento no urgente, donde contamos con 6 horas, logrando un método que facilite el alcance de antidotos en deficiencia. Actualmente dicha función es cumplida por el CIAT.

2) Mantener una disponibilidad adecuada de antidotos específicos, de acuerdo con los requerimientos de un área, es difícil de definir y aplicar, debido a que la fecha de caducidad es corta en relación con la poca frecuencia con la cual se manifiestan algunas intoxicaciones en nuestro país, de modo que el antidoto específico suele ser de alto costo, corriendo el riesgo de perder la utilidad y por ende un gasto improductivo. Uruguay no escapa a esta situación, en cuanto a la baja frecuencia de determinadas intoxicaciones y el uso de sus antidotos, por ejemplo, como lo es la intoxicación por plaguicidas.<sup>21</sup>

3) Se destaca una excelente sistematización en el manejo de antivenenos, con un adecuado tiempo de reposición y notificación acorde a las necesidades del país.

4) Resultó una tarea compleja llevar a cabo esta revisión, ya que contamos con escaso material a nivel nacional, siendo determinante la amplia gama de material internacional recabado, por ende, será pertinente estar actualizados dada la creciente investigación clínica y epidemiológica sobre este tema, estando alerta a futuros estudios y evidencias científicas.

5) Resaltamos la importancia de conocer las distintas debilidades en los diferentes sistemas de salud, contribuyendo de esta manera, a mejorar las falencias que existen en el manejo de las intoxicaciones.

6) Para culminar, dada la similitud en la epidemiología regional, sería elemental lograr una colaboración inter-frontera, con el fin de mejorar la disponibilidad de ciertos antídotos utilizados con menor frecuencia y además cooperar para que los tiempos de acceso sean los adecuados, adquiriendo mejores resultados que beneficien al usuario.

### AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento a la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y al Departamento de Métodos Cuantitativos, por permitir el desenvolvimiento de esta actividad científica que contribuirá en nuestra formación académica.

A las orientadoras Dra. María Noel Tortorella, Dra. Nancy De León, por guiarnos en la elaboración de esta revisión, compartir su conocimiento y experiencia en cuanto al tema seleccionado.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Collado Coello AK, González Gámiz G, Gómez Carril M. Los antidotos en la lucha contra las intoxicaciones. Rev. cubana Farm [Internet]. 2004 ago. [citado 2021 Nov 15]; 38(2): 1-1. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152004000200010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152004000200010&lng=es).
- <sup>2</sup> Monjo MC, Ferrando JP, Álvarez AG, Mascaró IB, Hernanz BC, Cortés FF, Ortolá VL, Riera MP. Adecuación de los botiquines de antidotos de los servicios de farmacia en hospitales públicos de la comunidad autónoma de Les Illes Balears. Rev. Emergencias [Internet]. 2014 Oct [citado 2021 nov. 16]; 26(5): 354-358.
- <sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud. Directrices para el establecimiento de un centro toxicológico [Internet]. Ginebra; 2021 Jul [citado 2021 Nov 14]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341201>
- <sup>4</sup> Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) [Internet]. <https://www.toxicologia.hc.edu.uy/>. 2021 [citado 15 noviembre 2021]. Disponible en: [https://www.toxicologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&view=article&id=72&Itemid=75](https://www.toxicologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=72&Itemid=75)
- <sup>5</sup> Morán Chorro I, Baldirá Martínez del Irujo J, Marruecos-Sant L, Nogué Xarau S. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A. Toxicología Clínica. Madrid. 2011. Disponible en: [http://www.fetoc.es/asistencia/Toxicologia\\_clinica\\_libro.pdf](http://www.fetoc.es/asistencia/Toxicologia_clinica_libro.pdf).
- <sup>6</sup> Galasso A, Grella H, Heuhs L. Directivas prácticas de manejo de antidotos y antagonistas. Revista del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas, 1983, 9(2): 63-68.
- <sup>7</sup> Fernandes LCR, Galvão TF, Ricardi AST, de Capitani EM, Hyslop S, Bucarechi F. Disponibilidade de antidotos no município de Campinas, São Paulo. São Paulo Medical Journal. 2017 Jan 1;135(1):15–22.
- <sup>8</sup> Ministerio de la Protección Social Viceministerio. Guías Urgencias Toxicológicas. Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina - Departamento de Toxicología 2008;313–346.
- <sup>9</sup> Monforte S, Ríos J, Nogué S. Activación del Código de Intoxicación Aguda Grave (CODITOX) desde la perspectiva hospitalaria. Emergencias 2015; 27:95-102.
- <sup>10</sup> Giménez Poderós T, a Garay Sarría C, Anta Sevilla J. guía de utilización de antidotos en Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria, España 2016, Servicio de Farmacia. 1ª Edición, ISBN: 978-84-617-4873-0, 3-4. Disponible en: [http://www.humv.es/estatico/docs2016/guia\\_de\\_antidotos\\_en\\_humv.pdf](http://www.humv.es/estatico/docs2016/guia_de_antidotos_en_humv.pdf)
- <sup>11</sup> Rodríguez Rubio A. Manejo de las intoxicaciones agudas, Asturias. Diciembre 2018, Revista N Punto: I(9). Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/9/manejo-de-las-intoxicaciones-agudas>
- <sup>12</sup> Chacko B. Antidotes in poisoning. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2019;23: S241–9.
- <sup>13</sup> Carreira S, Negrín A, Tortorella MN, Pino A, Menéndez C. Ofidismo en Uruguay. 1ª ed. Montevideo. Editorial CID/CEUR; 2008
- <sup>14</sup> São Paulo Governo do Estado. Soros, Brasil: Instituto Butantan, 2017, contato [sac@butantan.gov.br](mailto:sac@butantan.gov.br) Disponible en: <https://butantan.gov.br/soros-e-vacinas/soros>
- <sup>15</sup> Ministerio da saúde. guia de vigilância em saúde. Brasília DF: 2a Edição; 2017, único volume: capítulo 11 – Acidentes por Animais Peçonhentos páginas 626-629. Disponible en: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>

- 
- <sup>16</sup> Negrin A, Battocletti MA, Juanena C, Morais V. Reports of Doses Administered and Adverse Reactions to Snake Antivenom Used in Uruguay in 2018. *Frontiers in Toxicology*. 2021 Aug 27;3. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/ftox.2021.690964>
- <sup>17</sup> Morais, V Análisis comparativo de los venenos ofídicos de importancia clínica y estudio bioquímico del accidente ofídico en Uruguay. [Tesis de doctorado. Internet] Montevideo: Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Química. 2012. [citado: 2021, noviembre] 119.
- <sup>18</sup> Badano Repetto JL. Ofidismo. Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. Montevideo, Uruguay: Sociedad de Cirugía del Uruguay, Abril 1950. Disponible en: <https://1library.co/document/zln2wolq-ofidismo.html>
- <sup>19</sup> Ministerio de salud pública División de Epidemiología. Boletín Epidemiológico. Montevideo, Uruguay: Departamento de Vigilancia en Salud, contacto [vigilanciaepi@msp.gub.uy](mailto:vigilanciaepi@msp.gub.uy); Marzo 2013. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/intoxicaciones>
- <sup>20</sup> Baldovino R, Moreira N, Quian J, et al. Loxoscelismo cutáneo. A propósito de un caso clínico. *Archivo de Pediatría Uruguay* 2012;83(4): 273-277. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v83n4/v83n4a07.pdf>.
- <sup>21</sup> Duran S, Tortorella M, Laborde A. Consulta por sospecha de intoxicación: Datos epidemiológicos del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). Montevideo, Uruguay, 2011-2014. Disponible en: [https://www.toxicologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&view=article&id=49&Itemid=64](https://www.toxicologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=64)
- <sup>22</sup> Ministerio de salud pública División de Epidemiología. Intoxicaciones agudas 2005 - 2009. Montevideo, Uruguay: Departamento de Vigilancia en Salud, contacto [vigilanciaepi@msp.gub.uy](mailto:vigilanciaepi@msp.gub.uy); 2005-2009. Disponible en: [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/intoxicaciones\\_agudas\\_2005\\_2009.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/intoxicaciones_agudas_2005_2009.pdf)
- <sup>23</sup> Galvão, Tais F. et al. Antídotos e medicamentos utilizados para tratar intoxicações no Brasil: necessidades, disponibilidade e oportunidades. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2013, v. 29, suppl 1 [Acessado 16 Novembro 2021], pp. s167-s177. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00016113>>. Epub 24 Set 2013. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00016113>. Disponible en [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2013001300015&lng=pt&tln=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001300015&lng=pt&tln=pt).
- <sup>24</sup> Dart RC, Goldfrank LR, Erstad BL, Huang DT, Todd KH, Weitz J, et al. Expert Consensus Guidelines for Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care. *Annals of Emergency Medicine*. 2018 March 1;71(3):314-325.e1.
- <sup>25</sup> Abbott V, Creighton M, Hannam J, et al. Access in New Zealand to antidotes for accidental and intentional drug poisoni, Dunedin, New Zealand. *Journal of prim health care*, June 2012;4(2):100–105.
- <sup>26</sup> Nogué S, Puiguriquer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006), Barcelona. España. *Revista de Calidad Asistencial*. 2008;23(4):173-91
- <sup>27</sup> Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández De Gamarra-Martínez E, García-Pelaéz M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antídotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. Vol. 28, *Emergencias*. 2016.
- <sup>28</sup> Nissen LM, Wong KH, Jones A, Roberts DM. Availability of antidotes for the treatment of acute poisoning in Queensland public hospitals. *Aust J Rural Health*. 2010;18(2):78–84.

- 
- <sup>29</sup> García-Martín A, Torres Santos-Olmos R. Antidotes: Use guidelines and minimum stock in an emergency department. Vol. 36, Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2012. p. 292–8.
- <sup>30</sup> Campino Villegas, A. (2013). *Toxicología clínica papel del farmacéutico*. Presentado en España.
- <sup>31</sup> Pardo A, Torres V, López C, Romero B, Sereno F, Barrios E. Revisión y actualización del botiquín y guía de antidotos de un hospital de tercer nivel. IX Jornada Científica de la Sociedad Castellano-Manchega de Farmacia Hospitalaria.
- <sup>32</sup> Broto-Sumalla A, Rabanal-Tornero M, García-Peláez M, Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, Martínez-Sánchez L, et al. Availability of antidotes in 70 hospitals in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barcelona)*. 2018 Jan 12;150(1):16–9.
- <sup>33</sup> Aguilar-Salmerón R, Nogué-Xarau S, Rabanal Tornero M, et al. Guía de antidotos para los centros hospitalarios de Cataluña. Barcelona: Dirección General de Ordenación Profesional y Regulación Sanitaria, junio de 2016. Última actualización: febrero de 2019. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3380/guia\\_antidots\\_centres\\_hospitalaris\\_catalunya\\_2019\\_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3380/guia_antidots_centres_hospitalaris_catalunya_2019_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y)
- <sup>34</sup> World Health Organization [WHO]. World Health Organization Model List of Essential Medicines. *Ment Holistic Heal Some Int Perspect*. 2019; 21:23–4.
- <sup>35</sup> Amigo C, Tortorella MN, Domínguez V, Speranza N, Laborde A, Tamosiuna G. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por antidepresivos recibidas en el Centro Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el período 2010-2012. *Rev Médica Uruguaya [Internet]*. 2008 dic [Citado 2021 Nov 15]; 34(4):201-208. Disponible en [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902018000400026&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902018000400026&lng=es).
- <sup>36</sup> Fundação Nacional de Saúde (Funasa). Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde; 2a ed. - Brasília: Fundação Nacional de Saude, 2001. p. 14-120
- <sup>37</sup> Ministerio de Salud Pública. Investigación en Seres Humanos [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/investigacion-seres-humanos>
- <sup>38</sup> Ministerio de Salud Pública. Normativa Estudios Clínicos en Humanos- MERCOSUR 129-96 [Internet]. Jun 2007 p. 4–50. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/resolucion-n-129996-mercosurgmcre-12996-estudios-clinicos>
- <sup>39</sup> Centro de Información Oficial, Normativas y Avisos Legales del Uruguay. Decreto N° 158/019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/158-2019>
- <sup>40</sup> Ministerio de Salud de la Nación Secretaría de Programas Sanitarios Subsecretaría de Programas de Prevención y Promoción. Primer informe estadístico de consultas registradas por los CIAATs. 2000; p. 5–30.