

---

# Bases farmacológicas del empleo de antidotos específicos en las intoxicaciones agudas

---

J. Bigorra

Escuela Profesional de Farmacología Clínica. Universidad de Barcelona. Barcelona

Un aspecto crucial en el que insisten autores tan relevantes como Prescott<sup>1</sup> es que, al contrario de lo que a primera vista podría parecer, se dispone de antidotos específicos para muy pocos tóxicos (tabla I). La base del tratamiento de la mayoría de intoxicaciones agudas sigue fundamentándose en las medidas de apoyo, buenos cuidados de enfermería y un mínimo de interferencias médicas.

Aunque el conocimiento de las bases farmacológicas del mecanismo de acción de un tóxico permite en muchos casos aventurar hipótesis más o menos afortunadas con respecto a antidotos supuestamente específicos, el estudio riguroso de su eficacia tropieza con serios obstáculos, algunos de ellos insalvables por razones obvias: variabilidad de las dosis empleadas (tanto de tóxico como de antidoto), posible toxicidad intrínseca del antidoto, problemas éticos en relación con el empleo de controles, dificultad en obtener un número suficiente de pacientes para llevar a cabo ensayos clínicos en un mismo centro, y carácter mixto de una gran proporción de intoxicaciones agudas (generalmente implicando al alcohol).

En líneas generales, podría decirse que la disponibilidad de un antidoto específico eficaz será tanto más probable cuanto: a) mejor conocido sea el mecanismo de acción del agente tóxico responsable y de sus metabolitos, el cual puede ser distinto; b) más frecuente sea el cuadro de intoxicación; c) más específica sea la acción del tóxico, y d) mayor sea la relación entre concentraciones plasmáticas y efecto tóxico.

## **Mecanismos de acción de los antidotos específicos**

---

La definición de antidotos específicos no incluye en rigor aquellas medidas encaminadas a la extracción del fármaco no absorbido o a la interrupción de la circulación enterohepática. Tampoco engloba a los métodos ni a las sustancias empleadas para facilitar la eliminación

del tóxico basándose en principios físicos generales como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, la hemoperfusión o la diuresis forzada.

Desde un punto de vista farmacológico, los antidotos específicos pueden actuar contrarrestando las interacciones tóxico-receptor, la inhibición de determinados sistemas enzimáticos o la formación de metabolitos tóxicos. Pueden también actuar por quelación, por reducción de la metahemoglobina a hemoglobina o por mecanismo inmunofarmacológico.

### *Antidotos que actúan contrarrestando interacciones tóxico-receptor*

Los efectos de las sustancias que producen toxicidad por estimulación o bloqueo de receptores específicos pueden en muchos casos ser tratados con el agonista o antagonista farmacológico correspondiente, o bien utilizando agentes capaces de aumentar la concentración del agonista o antagonista fisiológico disponible a nivel de receptores. Siempre y cuando la acción del tóxico sobre el receptor sea competitiva y reversible, el resultado de la acción combinada de un agonista y un antagonista depende de sus concentraciones relativas, sus afinidades por el receptor y sus actividades intrínsecas.

La naloxona, antidoto bien estudiado y de eficacia aceptada, es un antagonista prácticamente puro de los receptores opiáceos y revierte los efectos inducidos por agentes narcóticos, a los que desplaza de sus receptores<sup>2,3</sup>.

La neostigmina, piridostigmina y fisostigmina son inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa. A diferencia de las otras dos, la fisostigmina es lo suficientemente liposoluble para atravesar la barrera hematoencefálica y antagonizar los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos que aparecen por ejemplo en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos, aumentando la disponibilidad del neurotransmisor acetilcolina. Sin embargo, esta indicación de la fisostigmina en la práctica clínica es cuanto menos

TABLA I  
ALGUNOS ANTÍDOTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO  
DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS

Acetilcisteína	Glucagón/isoproterenol
Atropina	Hidroxibalamina (vitamina B <sub>12</sub> )
Azul de metileno/ácido ascórbico	Naloxona
Azul de Prusia	Neostigmina
Desferrioxamina	Penicilamina
Dimercaprol	Piridoxina (vitamina B <sub>6</sub> )
EDTA Ca	Pralidoxima/obidoxima
EDTA Co	Protamina
Etanol	Suero antibotulínico
Fab antidigoxina	Suero antiofidio
Fisostigmina	Ácido tióctico/penicilina G Na
Fitomenadiona (Vit K)	4-metilpirazol*
Folinato Ca	Ro 15-1788*

\*No disponibles en nuestro país.

controvertida. En una serie de 21 casos de intoxicación aguda por antidepresivos tricíclicos tratados con salicilato de fisostigmina por vía intravenosa<sup>4</sup>, dos pacientes presentaron convulsiones y otros dos manifestaciones colinérgicas graves (hipersalivación en un caso y bradicardia con hipotensión en otro). En otra serie de 26 pacientes<sup>5</sup>, tres casos presentaron convulsiones que se atribuyeron a la medicación, y uno presentó bradicardia. También se ha sugerido que la administración de fisostigmina podría estar implicada en la evolución a asistolia en pacientes con intoxicación aguda por antidepresivos tricíclicos<sup>6</sup>. La mayoría de autores coinciden en desaconsejar el tratamiento rutinario con fisostigmina en esta intoxicación aguda, reservándolo para aquellos casos donde existan determinadas indicaciones que, a criterio de Kulig y Rumack, serían<sup>7</sup>: alucinaciones y agitación que supongan un peligro para el paciente y/o para los demás; arritmias supraventriculares que resulten en inestabilidad hemodinámica; convulsiones que no respondan a los anticonvulsivos convencionales, y arritmias ventriculares que no respondan a los antiarrítmicos estándar, incluyendo alcalinización. En un estudio de seguimiento de 489 casos de intoxicación aguda por antidepresivos tricíclicos en el Reino Unido publicado en 1979<sup>8</sup>, solamente 21 pacientes recibieron inhibidores de la acetilcolinesterasa. Lamentablemente, los autores no proporcionan información relativa a los hallazgos que motivaron este tratamiento.

La sobredosis de fármacos bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos produce bradi-

cardia y disminución de la contractilidad miocárdica, que generalmente pueden revertirse mediante la administración de dosis altas de un estimulante betaadrenérgico (preferentemente isoprenalina, combinada con atropina)<sup>9</sup>. En estudios de experimentación animal<sup>10</sup> y en humanos<sup>10,11</sup>, se ha descrito que la administración de glucagón, que probablemente actúe activando la adenilciclasa por mecanismo distinto al de la isoprenalina, es eficaz en el tratamiento de la intoxicación aguda por bloqueadores beta, especialmente en casos que no responden a la isoprenalina. Probablemente, el glucagón sea en la actualidad el antídoto de elección en esta indicación.

Los receptores benzodiazepínicos contienen lugares de reconocimiento para tres tipos básicos de ligandos exógenos de alta afinidad (fig. 1), cada uno de los cuales tiene distintas consecuencias funcionales: los agonistas son ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, relajantes musculares, y facilitan el efecto potenciador del GABA sobre la conductancia de cloro (actividad intrínseca positiva: + + +); los agonistas inversos tienen efectos opuestos disminuyen el efecto del GABA y son ansiogénicos y convulsivos (actividad intrínseca negativa: — — —); los antagonistas competitivos son prácticamente inactivos por sí mismos (actividad intrínseca: 0) pero evitan o revierten los efectos farmacológicos y terapéuticos mediados por receptores de los agonistas y agonistas inversos. Los agonistas y los agonistas inversos de los receptores benzodiazepínicos son por consiguiente moduladores alostéricos positivos y nega-

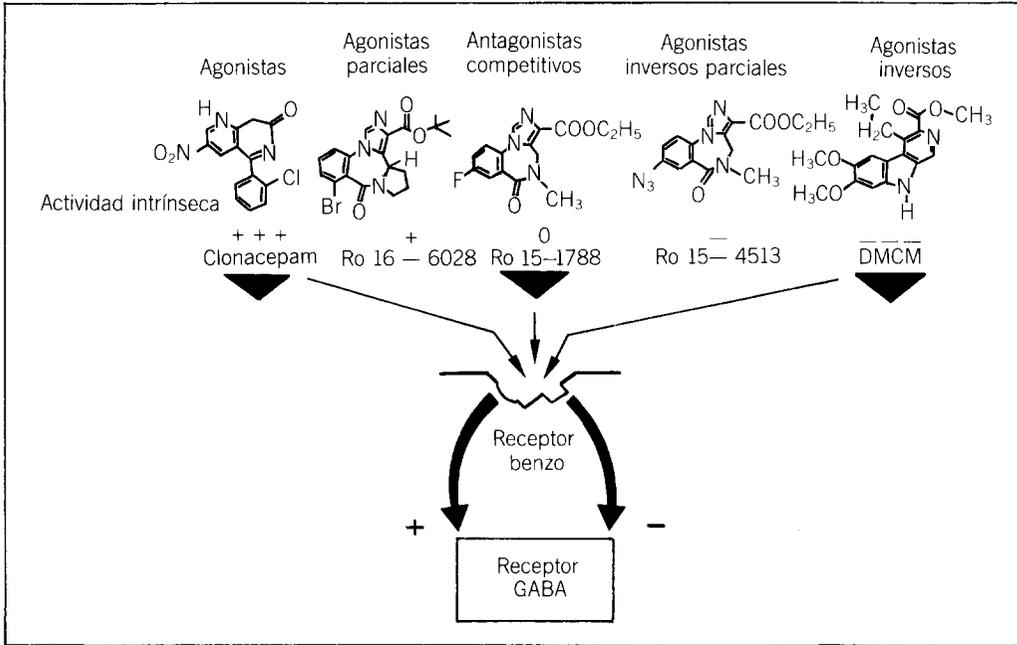


Fig. 1. Tipos de ligandos y sus diferentes interacciones con el receptor benzodiazepínico. (Tomada de Richards et al, 1986.)

tivos de los receptores GABA<sub>A</sub>. Ro 15-1788 es una imidazol-benzodiazepina, antagonista de las benzodiazepinas, que carece de efectos centrales en voluntarios sanos<sup>12</sup>. Los primeros resultados clínicos en casos de sobredosis de benzodiazepinas demostraron que Ro 15-1788 es capaz de revertir rápidamente el coma inducido por benzodiazepinas<sup>13</sup>. Sin embargo, su duración de acción es breve y quedan todavía por aclarar algunos aspectos relativos a la posibilidad de efectos colaterales cardiovasculares y a nivel del sistema nervioso central.

#### Antídotos que actúan contrarrestando la inhibición de sistemas enzimáticos

Algunos tóxicos inhiben sistemas enzimáticos vitales. El cianuro altera la fosforilación oxidativa mitocondrial de la citocromo-oxidasa. Al combinarse con el complejo a<sub>3</sub>, impide la reoxidación del citocromo a<sub>3</sub>, inhibiéndose el transporte de electrones, la utilización de oxígeno y la respiración celular. Afortunadamente, la afinidad del cianuro por el complejo a<sub>3</sub> es reversible. Tres de los antídotos propuestos (aminonitrilo, nitrito sódico y aminopropiofenona) ac-

túan primariamente aumentando la cantidad de metahemoglobina circulante, la cual se fija al ion cianuro formando cianometahemoglobina, con lo que disminuye la cantidad de CN<sup>-</sup> susceptible de combinarse con la citocromo-oxidasa. El tiosulfato sódico actúa combinándose con el cianuro en presencia de la enzima tiosulfato transferasa y O<sub>2</sub> para producir tiocianato relativamente atóxico. La combinación de nitrito y tiosulfato ha gozado de amplia popularidad desde los trabajos pioneros de Chen y Rose<sup>14</sup>, y constituye la base del Cianur Kit disponible en el mercado. El valor de esta combinación se ha cuestionado debido a la toxicidad intrínseca de sus componentes y a la falta de determinaciones objetivas de los niveles de cianuro en sangre y aspirado gástrico en las observaciones clínicas sobre las que se apoya su recomendación<sup>15</sup>. La hidroxibalamina contrarresta la toxicidad por CN<sup>-</sup>, combinándose con el cianuro para formar cianocobalamina, y se ha utilizado con éxito para prevenir la toxicidad por cianuro durante la administración de dosis altas de nitroprusiato<sup>16</sup>. La intoxicación accidental o voluntaria por cianuro puede requerir dosis masivas (incluso del orden de varios gramos)

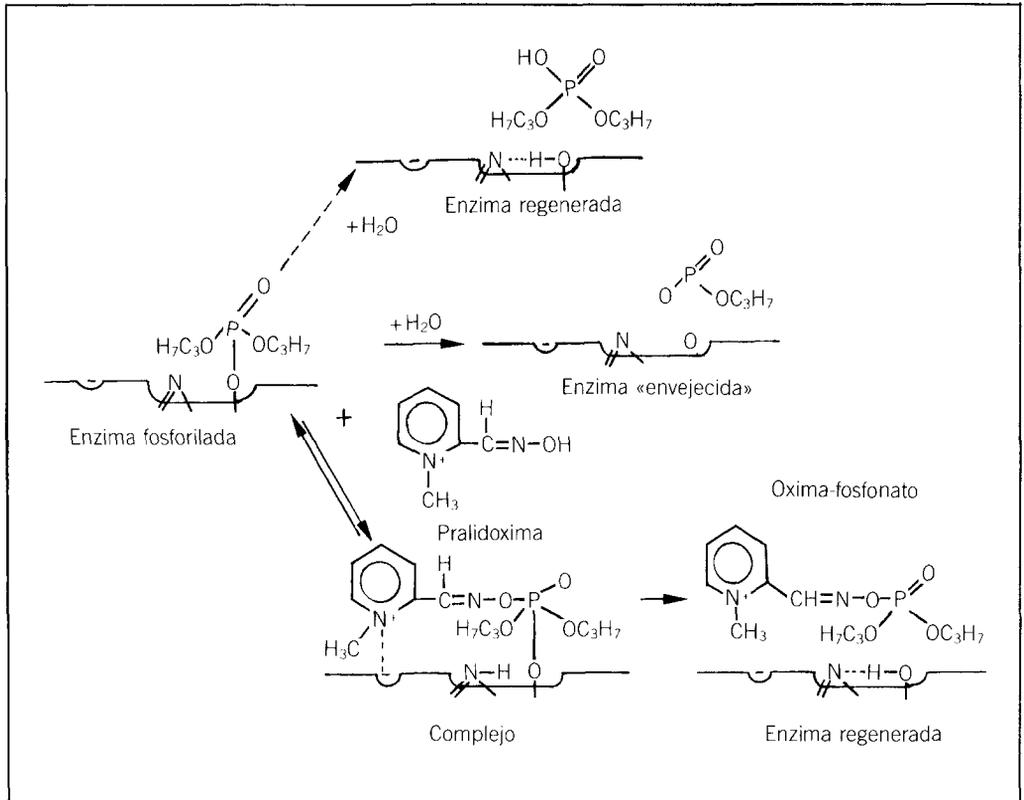


Fig. 2. Reactivación de la acetilcolinesterasa alquilfosforilada. Después de la alquilfosforilación de la acetilcolinesterasa por organofosforados (a la izquierda), la reactivación hidrolítica espontánea se produce muy lentamente (reacción superior). El «envejecimiento» consiste en la pérdida de uno de los radicales isopropoxi; el producto resultante es muy resistente a la hidrólisis y a la regeneración con pralidoxima. La pralidoxima (reacción inferior) se combina con el lugar aniónico por atracción electrostática de su átomo N cuaternario, con lo cual se orienta el grupo oxima nucleofílico para reaccionar con el átomo P electrofílico; a continuación se desprende el oxima-fosfonato, dejando a la enzima regenerada. (Tomada de Taylor, 1985.)

de hidroxicalamina. Cuando la dosis administrada es suficiente, la hidroxicalamina es eficaz y bien tolerada como antídoto específico en este tipo de intoxicación. Las sales de cobalto, y concretamente el edetato de cobalto, actúan por un mecanismo de quelación y han demostrado también ser eficaces en el tratamiento de la intoxicación aguda por cianuro. Sin embargo, su toxicidad intrínseca exige ciertas precauciones<sup>15</sup>.

La enzima acetilcolinesterasa puede ser inhibida de forma reversible por los carbamatos o irreversible por los organofosforados. Estos últimos producen una alquilfosforilación extremadamente estable de la enzima que comporta su

inactivación. El efecto resultante consiste en una hiperactividad colinérgica por fracaso de la degradación fisiológica de la acetilcolina. El tratamiento consiste en la administración de atropina que compite con la acetilcolina por los receptores muscarínicos. Cuando se produce una alquilfosforilación de la acetilcolinesterasa por organofosforados, la reactivación hidrolítica espontánea de la enzima es extremadamente lenta. Wilson<sup>17</sup> describió en 1951 que los compuestos nucleofílicos como la hidroxilamina, los ácidos hidroxámicos y las oximas reactivaban la acetilcolinesterasa más rápidamente que la hidrólisis espontánea. La pralidoxima la reactiva a una velocidad un millón de veces superior a la

hidroxilamina<sup>18</sup>, y se considera el agente de elección en la práctica clínica, especialmente en presencia de fasciculaciones y debilidad muscular. Este antídoto actuaría a través de un triple mecanismo: a) el efecto primario de romper el enlace fosforilación-acetilcolinesterasa, liberando y reactivando de esta forma a la enzima (fig. 2); b) la reacción directa con las moléculas del organofosorado y su consiguiente detoxificación; y c) su efecto anticolinérgico atropínico<sup>19</sup>.

Cuando un tóxico inhibe un solo componente de una cadena enzimática, puede ser posible restaurar la función a través de un aumento de la concentración del sustrato o bien mediante la administración del producto resultante de la reacción inhibida. Tal es el caso del ácido fólnico, útil para contrarrestar la acción de los inhibidores de la enzima dihidrofolato reductasa como el metotrexato<sup>20</sup>.

#### *Antídotos que actúan contrarrestando la formación de metabolitos tóxicos*

Algunos compuestos carecen de toxicidad intrínseca, pero su biotransformación en el organismo resulta en metabolitos tóxicos. En determinados casos, la toxicidad puede ser atenuada mediante la administración de antídotos capaces de inhibir la biotransformación, de competir por la cadena enzimática responsable de la misma o de inactivar el metabolito tóxico.

El metanol se elimina fundamentalmente por biotransformación hepática. La enzima alcohol-deshidrogenasa lo metaboliza a formaldehído. Posteriormente el formaldehído es metabolizado a ácido fórmico, responsable de la toxicidad del metanol, por diversos sistemas enzimáticos: aldehído-deshidrogenasa, xantinoxidasa, gliceraldehído-3-fosfato-hidrogenasa, catalasas, peroxidasa, aldehído oxigenasa y una formaldehído deshidrogenasa dependiente del glutatión<sup>21</sup>. Este proceso de oxidación del metanol, al igual que sucede con el etanol, ocurre a una velocidad independiente de las concentraciones hemáticas, pero aproximadamente siete veces más lenta que para el etanol. Puesto que la enzima alcohol-deshidrogenasa metaboliza preferentemente el etanol, la administración concomitante de alcohol etílico<sup>22</sup> reduce la velocidad de oxidación del metanol y por consiguiente sus efectos clínicos y bioquímicos, permitiendo su eliminación, más lenta, por vía respiratoria. El 4-metilpirazol es un inhibidor competitivo de la alcohol-deshidrogenasa que, al contrario que el etanol, no produce depresión del sistema ner-

vioso central. La experiencia clínica con este último agente es todavía escasa.

El primer caso de necrosis hepática por paracetamol se publicó en 1966<sup>23</sup>. A esta comunicación siguieron rápidamente otras con series más extensas de pacientes<sup>24-26</sup>. Los primeros estudios experimentales para dilucidar el mecanismo responsable de la toxicidad del paracetamol sugirieron la implicación de un metabolito tóxico basándose en los siguientes hallazgos: ausencia de correlación entre las concentraciones hísticas y la hepatotoxicidad; mayor fijación covalente y necrosis hepática en animales pretratados con inductores del complejo P-450; menor fijación covalente y menor toxicidad en animales pretratados con inhibidores del citocromo P-450<sup>27</sup>. Se observó también una marcada depleción hepática de glutatión en animales tratados con dosis altas de paracetamol. Mitchell et al<sup>28</sup> demostraron que cuando existía una depleción de las reservas hepáticas de glutatión, un metabolito intermedio menor del paracetamol, con actividad alquilante, se fijaba irreversiblemente a moléculas proteicas celulares ocasionando la necrosis del hepatocito (fig. 3). Idéntico mecanismo se ha demostrado también en la nefrotoxicidad por este fármaco<sup>29</sup>. La administración de precursores del glutatión y sustancias dadoras de grupos sulfidrilos capaces de penetrar en los hepatocitos ha demostrado ser eficaz para evitar la toxicidad por paracetamol<sup>30,31</sup>. Por diversas consideraciones relativas a su mayor eficacia y fácil disponibilidad, la N-acetilcisteína es considerada por la mayoría de autores como el tratamiento de elección en esta intoxicación<sup>32</sup>. El mecanismo exacto por el cual la N-acetilcisteína actúa como antídoto en la intoxicación por paracetamol no está del todo aclarado; se metaboliza a cisteína, un precursor del glutatión. Por consiguiente, un posible mecanismo es el mantenimiento de niveles protectores de glutatión. También es posible que tenga un efecto antídoto directo, puesto que experimentos *in vitro* han puesto de manifiesto que la N-acetilcisteína puede por sí misma formar conjugados con el metabolito reactivo del paracetamol<sup>33</sup>. Así mismo, hay evidencias sugestivas de una acción estabilizante de los constituyentes celulares por parte de la N-acetilcisteína frente a los efectos lesivos de la fijación covalente del metabolito<sup>34</sup>, lo cual sería compatible con la observación clínica de que la N-acetilcisteína produce cierta hepatoprotección incluso cuando se administra de forma relativamente tardía. Además, hallazgos recientes sugieren que puede estimular la conversión meta-

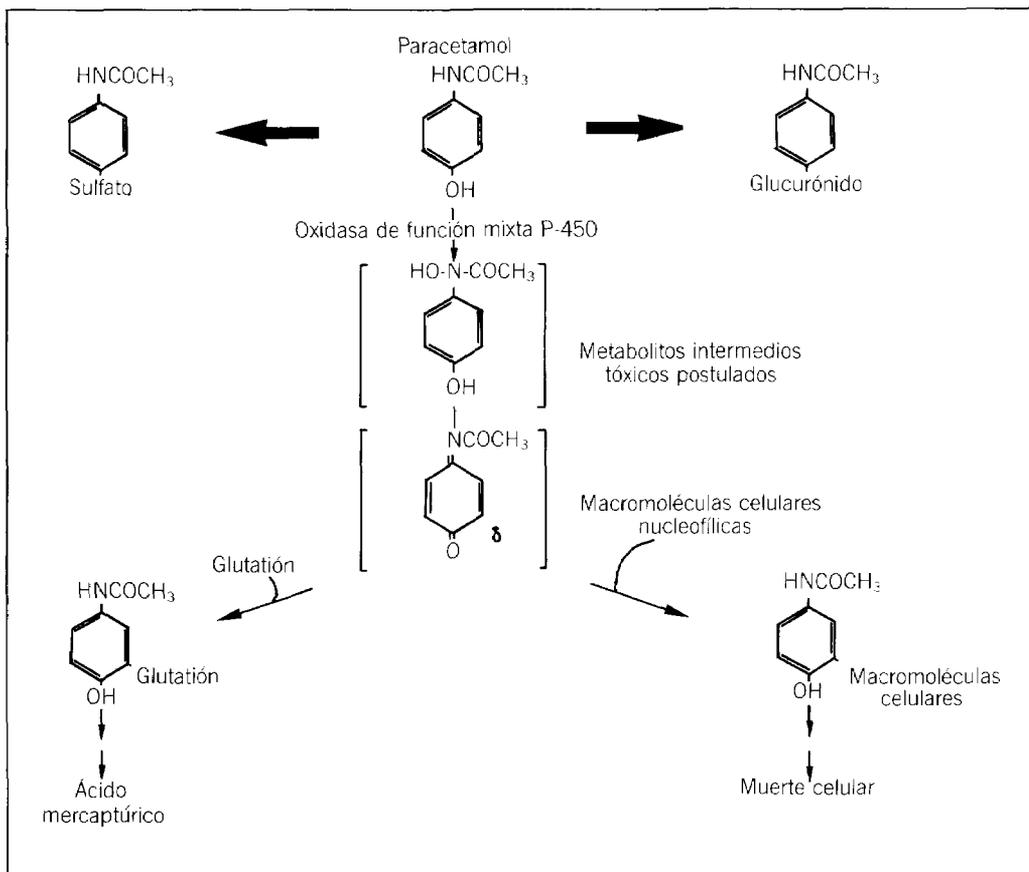


Fig. 3. Vías metabólicas del paracetamol. El paracetamol puede eliminarse por conjugación con sulfato o glucurónico, o bien ser metabolizado por la oxidasa de función mixta P-450. (Tomada de Mitchell et al<sup>29</sup>.)

bólica del paracetamol en su conjugado sulfato disminuyendo de esta forma la formación de otros metabolitos, incluyendo el tóxico<sup>35</sup>.

#### Antídotos que actúan por quelación

Multiplicidad de grupos químicos forman enlaces con iones metálicos. Cuando una misma molécula (la molécula ligando) contiene dos o más de estos grupos, existe la posibilidad de que se forme un anillo de quelación (fig. 4). Diversas estructuras químicas formarán anillos de quelación con múltiples, pero no con todos los metales. Puede establecerse una ordenación de la afinidad de un ligando dado por diferentes metales, o de diferentes ligandos por un metal concreto. Cuando dos o más metales se encuentran presentes en una solución, se producirá una

competición por el ligando de tal forma que la quelación de cada uno de ellos dependerá de la afinidad inherente entre el ligando y el metal, y de sus concentraciones respectivas. Similar situación aparece cuando dos o más ligandos compiten por un ion metálico determinado. El concepto de secuestro de metal abarca cualquier mecanismo a través del cual el metal se mantenga no ionizado o insoluble, y apartado de los procesos bioquímicos. Esto se logra en gran medida mediante la administración de agentes quelantes.

No todos los ligandos forman anillos de quelación, sino que algunos pueden formar sales muy poco disociadas o, en otros casos, polímeros polimoleculares con la secuencia ligando-metal-ligando-metal. Desde el punto de vista clínico, el único aspecto relevante es la eficacia de

la secuestrostración lograda y, en algunos casos, la excretabilidad del complejo que contiene al metal<sup>36</sup>. Algunos ejemplos de antídotos quelantes son la desferrioxamina (hierro), el edetato cálcico disódico (plomo), el dimercaprol y la penicilamina (mercurio, oro, cobre, arsénico) y el dithiocarb (talio).

#### Antídotos que reducen la metahemoglobina a hemoglobina

La metahemoglobina representa en condiciones normales menos del 1 % de la hemoglobina circulante. Esta pequeña proporción está continuamente reduciéndose por la acción de la enzima eritrocitaria dependiente de la NADH, metahemoglobina reductasa y de otras vías menores (fig. 5). Ciertos compuestos o metabolitos, especialmente los compuestos aromáticos o los aminonitritos, aumentan la velocidad de oxidación de la hemoglobina lo suficiente para superar la capacidad de los mecanismos reductores normales del organismo, aumentando de esta forma los niveles de metahemoglobina.

El antídoto de elección en la metahemoglobinemia es el azul de metileno, que actúa como cofactor en una vía alternativa de reducción de la metahemoglobina que utiliza NADPH proveniente de la vía pentosa fosfato, potenciando considerablemente esta vía metabólica. Puesto que el primer paso de la vía de la pentosa fosfato precisa de glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa, el azul de metileno será ineficaz en pacientes con deficiencia de esta enzima. En esta situación podría recurrirse al ácido ascórbico, que reduce la metahemoglobina por mecanismo no enzimático, pero a una velocidad más lenta que el sistema reductor eritrocitario normal (fig. 5).

#### Antídotos que actúan por mecanismo inmunofarmacológico

Históricamente, la neutralización de toxinas por anticuerpos se ha dirigido fundamentalmente a venenos proteicos de procedencia animal o vegetal. Sin embargo, recientes avances en las técnicas de inmunización, haptización y purificación de antisueros han hecho posible el desarrollo de anticuerpos frente a sustancias de bajo peso molecular. Las sustancias de este grupo, que incluye a la mayoría de fármacos, deben acoplarse a una proteína transportadora de mayor tamaño como la albúmina, generalmente a través de un proceso de haptización,

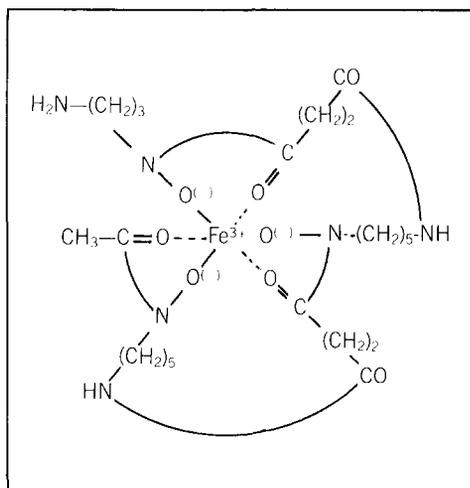


Fig. 4. Anillo de quelación. Ejemplo de la desferrioxamina. (Tomada de Chenoweth<sup>36</sup>.)

para evocar la respuesta inmunitaria en el animal utilizado como fuente de anticuerpos. Hay que considerar, no obstante, que la IgG de procedencia externa, por más purificada que sea, es inmunogénica. Además, y debido a su gran peso molecular, la IgG es eliminada por las células del sistema inmunitario, con el riesgo potencial de aparición de la enfermedad del suero. Los fragmentos Fab, obtenidos por hidrólisis enzimática de la IgG con papaína<sup>37</sup>, tienen un tamaño muy inferior, un volumen de distribución muy superior, se eliminan fácilmente por vía renal y son mucho menos inmunogénicos que la IgG, conservando la misma afinidad por el antígeno, por lo que resultan mucho más adecuados para neutralizar y potenciar la eliminación de tóxicos y fármacos.

La eficacia de los fragmentos Fab antidigoxina se estableció inicialmente en estudios animales donde la perfusión intravenosa de dichos fragmentos demostró revertir la taquicardia ventricular en perros<sup>38</sup>. La primera comunicación de eficacia clínica de los fragmentos Fab antidigoxina se publicó en 1976<sup>39</sup>, en el tratamiento de una sobredosis aguda de aproximadamente 22,5 mg de digoxina. Los datos farmacocinéticos obtenidos en aquel paciente demostraron una rápida caída de las concentraciones séricas de digoxina libre, junto con una marcada elevación de la concentración sérica total (es decir, ligada a Fab) de digoxina (fig. 6). También se comprobó una mayor excreción urinaria de digoxina y fragmentos Fab. Otras investigaciones

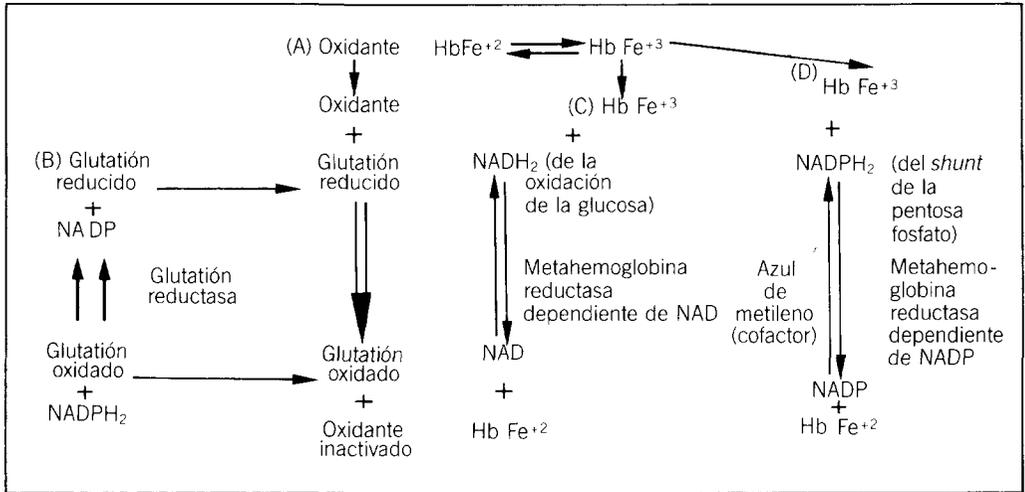


Fig. 5. Vías metabólicas del paso de hemoglobina a metahemoglobina y a la inversa. (Tomada de Schimmelman et al, 1978.) A: conversión de la hemoglobina a metahemoglobina. B: vía del glutatión. C: vía dependiente de NAD (principal vía fisiológica para la reducción de la metahemoglobina). D: vía dependiente del NADP (principal vía farmacológica para la reducción de la metahemoglobina).

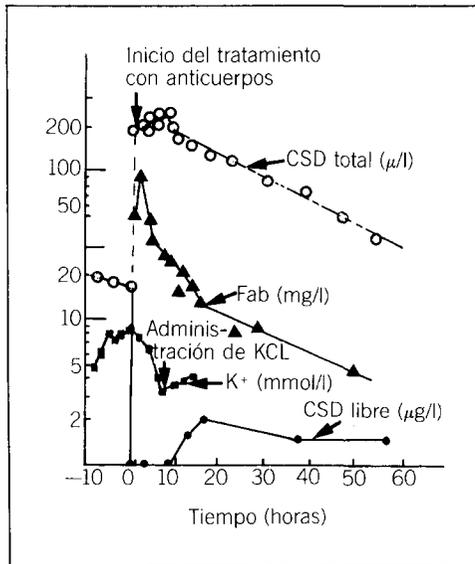


Fig. 6. Evolución en el tiempo de las concentraciones séricas de digoxina (CSD) total (O-O) y libre; concentración sérica de fragmentos de anticuerpos de carnero específicos para la digoxina (Fab; ▲-▲); y concentración sérica de potasio (K<sup>+</sup>; ■-■) después de la administración intravenosa de anticuerpos a un paciente de 39 años con intoxicación grave por digoxina. (Tomada de Smith et al<sup>39</sup>.)

clínicas han corroborado la eficacia de los fragmentos Fab antidigoxina en la sobredosis aguda de digoxina y digitoxina<sup>40</sup>.

Los fragmentos Fab tienen un volumen de distribución relativamente grande, pero no llegan a los lugares de los receptores de fármacos con un gran volumen de distribución como la digoxina. Los mecanismos farmacocinéticos propuestos para explicar el efecto desintoxicador de los fragmentos Fab incluyen<sup>41,42</sup>: a) fijación del fármaco en el medio extracelular; b) creación de un gradiente de concentración hacia el compartimento central, y c) fijación del fármaco inmediatamente después de su disociación.

A pesar de las evidentes ventajas de los anticuerpos, y mayormente los fragmentos de anticuerpos, en el tratamiento de las intoxicaciones agudas, existen todavía importantes problemas por superar. Esta es la razón por la que en la práctica clínica solamente se dispone de suero antiofídico y de fragmentos Fab antidigoxina, a pesar de que la relación de moléculas contra las cuales se han desarrollado anticuerpos es extensa (tabla II).

El uso de fragmentos de anticuerpos ha contribuido a reducir el problema de la inmunogenicidad, pero incluso los fragmentos Fab de procedencia heteróloga son inmunógenos. Si un paciente requiere tratamiento con un agente inmunoterapéutico más de una vez, puede desa-

TABLA II  
ALGUNAS MOLÉCULAS DE PEQUEÑO PESO MOLECULAR CONTRA LAS CUALES SE HAN  
DESARROLLADO ANTICUERPOS

Amanitina	Amikacina
Anfetamina	Amitriptilina
Aspirina	Arsenicales
Atropina	Barbitúricos
Glucósidos cardíacos	Cafeína
Carbamacepina	Carcinógenos
Clordiacepóxido	Clorpromacina
Cloramfenicol	Clomipramina
Clindamicina	Clonidina
Cocaína	Codeína
Colchicina	Corticoides
Desipramina	Diacepam
2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina	Etosuximida
Gentamicina	Glutetimida
Haloperidol	Hidralacina
Hidromorfona	Indometacina
Insecticidas	Isoniacida
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	Mescalina
Metadona	Metacualona
Morfina	Naloxona
Nortriptilina	Pentazocina
Paraquat	Petidina (meperidina)
Penicilina	Fenilbutazona
Fenobarbital	Procainamida
Fenitoína	Quinidina
Primidona	Tartracina
Propranolol	Teofilina
Estrichina	Warfarina
Tetrahidrocannabinol (THC)	Veneno paralizante de moluscos
Tobramicina	

(Tomada de Sullivan<sup>44</sup>)

rollar una reacción de hipersensibilidad aguda mediada por IgE. Por otra parte, la reacción entre los fragmentos Fab y el tóxico se produce con una relación equimolar, por lo que en caso de sobredosis con varios gramos de un tóxico de bajo peso molecular se precisarían cantidades enormes de fragmentos Fab. No obstante, cabe la posibilidad de que la cinética del «compartimiento tóxico» pueda modificarse favorablemente con dosis relativamente bajas de fragmento Fab. En la actualidad, se están llevando a cabo investigaciones con antidepresivos tricíclicos en este sentido<sup>43</sup>.

El empleo de fragmentos de anticuerpos dirigidos contra fármacos o tóxicos es un nuevo e interesante enfoque cuyas posibilidades teóricas son probablemente tan enormes como sus dificultades prácticas. Sin embargo, los primeros pasos dados en este campo permiten ser

optimistas acerca del papel de la inmunotoxicología en un futuro no muy lejano<sup>44</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. PRESCOTT LF. Sobredosificación e intoxicación por fármacos. En: Avery GS, ed. Farmacología clínica y terapéutica. Barcelona, Salvat Editores, 1983; 241-252.
2. EVANS LE, ROSCOE P, SWAINSON CP, PRESCOTT LF. Treatment of drug overdose with naloxone, a specific narcotic antagonist. *Lancet* 1973; 1: 452.
3. ZOLA EM, McLEAD DC. Comparative effects and analgesic efficacy of the agonist-antagonist opioids. *Drug Intel Clin Pharm* 1983; 17: 411-417.
4. NEWTON RW. Physostigmine salicylate in the treatment of tricyclic antidepressant overdose. *JAMA* 1975; 231: 941-943.

5. WALKER WE, LEVY RC, HENENSON IB. Physostigmine- its use and abuse. *J Am Coll Emerg Phys* 1976; 5: 335.
6. PENTEL P, PETERSON CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 588.
7. KULIG K, RUMACK BH. Anticholinergic Poisoning. En: Haddad LM, Winchester JF, eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia. WB Saunders 1983; 482-487.
8. CROME P, NEWMAN B. The problem of tricyclic antidepressant poisoning. *Post Med J* 1979; 55: 528.
9. EDITORIAL. Beta-blocker poisoning. *Lancet* 1980; 1: 803.
10. KOSINSKI EJ, MALINZAK GS. Glucagon and isoproterenol in reversing propranolol toxicity. *Arch Intern Med* 1973; 132: 840.
11. ILLINGWORTH RN. Glucagon for beta-blocker poisoning. *Practitioner* 1979; 223: 863.
12. DARRAGH A, LAMBE R, O'BOYLE C, KENNY M, BRICH J. Absence of central effects in man of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. *Psychopharmacology* 1983; 80: 192-195.
13. RONCARI G, ZIEGLER WH, GUENTERT TW. Pharmacokinetics of the new benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man following intravenous and oral administration. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 421-428.
14. CHEN KK, ROSE CL. Nitrite and thiosulphate therapy in cyanide poisoning. *JAMA* 1952; 149: 113-119.
15. GRAHAM DL, LAMAN D, THEODORE J, ROBIN ED. Acute cyanide poisoning complicated by lactic acidosis and pulmonary edema. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1.051-1.055.
16. COITRELL JE, CASTHELY P, BRODIE JD, PATEL K, KLEIN A, TURNDORF H. Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydroxocobalamin. *N Engl J Med* 1978; 298: 809-811.
17. WILSON IB. Acetylcholinesterase. XI. Reversibility of tetraethyl pyrophosphate inhibition. *J Biol Chem* 1951; 190: 11-117.
18. WILSON IB, GINSBURG S. A powerful reactivator of alkyl phosphate-inhibited acetylcholinesterase. *Biochem Biophys Acta* 1955; 18: 168-170.
19. HAYES WJ. *Toxicology of pesticides*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1975.
20. HILLMAN RS. Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid and the treatment of megaloblastic anemias. En: Goodman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. Nueva York, McMillan, 1985; 1.323-1.337.
21. COOPER JR, KINI MM. Editorial. Biochemical aspects of methanol poisoning. *Biochem Pharmacol* 1962; 11: 405.
22. EDITORIAL. Methanol poisoning. *Lancet* 1978; 2: 510.
23. DAVIDSON DGD. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; 2: 497.
24. PROUDFOOT AT, WRIGHT N. Acute paracetamol poisoning. *Br Med J* 1970; 3: 557.
25. CLARK R, BORIRAKCHANYAVAT V, DAVIDSON AR et al. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. *Lancet* 1973; 1: 66.
26. JAMES O, ROBERTS SM, DOUGLAS SP et al. Liver damage after paracetamol overdose. Comparison of liver function tests, fasting serum bile acids and liver histology. *Lancet* 1975; 2: 579.
27. MITCHELL JR, JOLLOW DJ, GILLETTE JR, BRODIE BB. Drug metabolism as a cause of drug toxicity. *Drug metabolism and disposition* 1973; 1: 418.
28. MITCHELL JR, THORGEIRSSON SS, POTTER WZ, JOLLOW DJ, KEISER H. Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 676-684.
29. MITCHELL JR, McMURTRY RJ, STATHAM CN, NELSON SD. Molecular basis for several drug-induced nephropathies. *Am J Med* 1977; 62: 518.
30. PRESCOTT LF, PARK J, SUTHERLAND GR, SMITH IJ, PROUDFOOT AT. Cysteamine, methionine and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. *Lancet* 1976; 2: 109-113.
31. CROME P, VOLANS GR, VALL JA et al. Oral methionine in the treatment of severe paracetamol overdose. *Lancet* 1976; 2: 829.
32. PRESCOTT LF, ILLINGWORTH RN, CRITCHLEY JAJH, STEWART MJ, ADAM RD, PROUDFOOT AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979; 2: 1.097-1.100.
33. ROLLINS DE, BUCKPITT AR. Liver cytosol-catalyzed conjugation of reduced glutathione with a reactive metabolite of acetaminophen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 47: 331.
34. WILLIAMS R, DAVIS M. Clinical and experimental aspects of paracetamol hepatotoxicity. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977; 41 (supl 2): 282.
35. GALINSKY RE, LEVY G. Effect of N-acetylcysteine on the pharmacokinetics of acetaminophen in rats. *Life Sci* 1979; 25: 693.
36. CHENOWETH MB. Clinical use of metal-binding drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1968; 9: 365.
37. NISONOFF A. Enzymatic digestion of rabbit gamma globulin and antibody and chromatography of digestion products. *Methods Med Research* 1964; 10: 134-141.
38. CJRJD J, SMITH TW, JATON J. The isolation of digoxin-specific antibody and its use in reversing the effects of digoxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1971; 68: 2.401-2.406.
39. SMITH TW, HABER E, YEATMEN L, BUTLER V. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin specific antibodies. *N Engl J Med* 1976; 294: 797-800.
40. BISMUTH C, BAND F, PONTAL PG, SCHERMAN JM, BOLO A. Reversal of advanced digitoxin intoxication with Fab fragments of digoxin specific antibodies. *Veter Human Toxicology* 1982; 24 (supl 1): 65-8.
41. BUTLER JR VP. Antibodies as specific antagonists of toxins, drugs and hormones. *Pharmacological Reviews* 1982; 34 (1): 109-114.
42. SKUBITZ EM, SMITH TW. Determination of antibody-hapten association kinetics: a simplified experimen-

tal approach. *J Immunol* 1975; 114(4): 1.369-1.374.

43. PENTEL PR, SCHOOF DD, POUND SM. Redistribution into plasma of tracer doses of <sup>3</sup>H-desipramine (<sup>3</sup>H-DMI) by anti-DMI antiserum (DMI-As) in rats. *AACT/AAAPCC/ABMT/CAPCC Annual Scientific Meeting*. Agosto 4-9, Kansas City, 1985.

44. SULLIVAN JB. Immunotherapy in the poisoned patient: overview of present applications and future trends. *Med Toxicol* 1986; 1: 47-60.

## DISCUSIÓN

M. REPETTO: Quisiera hacer un anuncio y una pregunta. El anuncio es que coincidiendo con las próximas Jornadas Toxicológicas se celebrará una reunión paralela del programa internacional de seguridad química de la Organización Mundial de la Salud, juntamente con la Federación Mundial de Centros Antitóxicos y promovida por la Sección de Toxicología de la Comunidad Económica Europea, dedicada a la clasificación de los antidotos. Se pretende clasificar a los algo más de un centenar de antidotos conocidos en tres grupos, un primer grupo de antidotos de eficacia reconocida, el cual lamentablemente será el más reducido, un segundo grupo de substancias de eficacia discutible, y un tercer grupo de antidotos de ineficacia probada.

La pregunta se refiere al tratamiento de la intoxicación por cianuro y concretamente al empleo de la hidroxocobalamina como antidoto de primera elección preconizado de la Dra. Bismuth, en contra de la opinión de otros autores que manifiestan ciertos temores por la posibilidad de aparición de trastornos cardiovasculares.

J. BIGORRA: De acuerdo con los datos recogidos en la bibliografía, el principal problema que plantea la hidroxocobalamina es que es difícil disponer de las cantidades que se precisan, pero administrada en dosis altas es un antidoto eficaz, y el riesgo de complicaciones cardiovasculares es menor que cuando se utilizan antidotos alternativos, como por ejemplo nitratos en dosis elevadas.

P. MUNNÉ: Estoy de acuerdo en que la disponibilidad de altas dosis de vitamina B<sub>12</sub>, aunque es fácil conseguirla en una farmacia de hospital, constituye quizá el principal inconveniente.

Hay que tener en cuenta que el llamado «Kit anticianuro» a base de nitrito y tiosulfato sódicos, debe considerarse obsoleto. Por otra parte, el mecanismo de acción de la B<sub>12</sub> en la intoxicación por cianuro es similar a la acción quelante del EDTA cobáltico. Pero al presentar este último una toxicidad propia, intrínseca, creo que la cianocobalamina puede ser con-

siderada aquí como el antidoto de elección. Un hecho adicional es que en esta intoxicación el intervalo asistencial, entre contacto tóxico y posibilidad de administrar el antidoto, es tan corto, que en la mayoría de ocasiones no puede aplicarse.

Muy recientemente, en Barcelona, ha sucedido un desafortunado accidente mortal por cianuro que quizás podría haberse evitado si la ambulancia medicalizada que trasladó al paciente hubiera dispuesto del antidoto específico.

Desconozco los inconvenientes cardiovasculares de la vitamina B<sub>12</sub> aunque a nivel fisiopatológico me resultan difíciles de explicar. En nuestro hospital tuvimos oportunidad de tratar con hidroxocobalamina a un paciente que ingirió cianuro envuelto en papel de celofán. Para ello tuvimos que recurrir a todas las reservas de vitamina B<sub>12</sub> existentes en aquel momento en el hospital. El paciente sobrevivió, aunque lógicamente esto lo comento a modo de experiencia anecdótica.

J. BIGORRA: Es posible que dosis muy elevadas de hidroxocobalamina puedan producir alteraciones cardiovasculares en pacientes con una función renal anormal.

L. MARRUECOS: Un pequeño matiz. Me ha parecido entender cuando hablaba de la N-acetilcisteína que subrayaba la indicación por vía oral como si se lograra menor actividad al administrarla por vía parenteral. Quisiera que lo comentara con más detalle.

J. BIGORRA: Hay dos razones teóricas para recomendar la vía oral. Por una parte que permite alcanzar mayores niveles hísticos en hígado debido a su llegada directa por la circulación portal. Además, la administración intravenosa se ha asociado con casos esporádicos de anafilaxis que en principio no están descritos por vía oral.

P. MUNNÉ: Quisiera matizar estas dos razones. A pesar de que la absorción por vía portal alcanza con mayor prontitud al hígado, la experiencia clínica demuestra que la intoxicación por paracetamol provoca emesis con gran facilidad. Además la N-acetilcisteína induce por

- sí misma emesis, y por lo tanto en muchas ocasiones no podremos, ni asociando metoclopramida, evitar el vómito repetido. Ello impedirá garantizar la adecuada absorción del antídoto lo que conlleva un grave riesgo. En lo que concierne a los casos de anafilaxia, en una revisión hecha por el grupo de Edinburgo que preconiza la vía intravenosa, se describió un solo caso de anafilaxia severa mortal en una serie de 2.500 casos; el resto de casos de hipersensibilidad descritos se refieren a exantema cutáneo que cede simplemente con la aplicación de un antihistamínico convencional.
- L. MARRUECOS: Otro factor a tener en cuenta es que en la mayoría de los intoxicados por paracetamol también se utiliza el carbón activado, lo cual también podría interferir con la indicación de la vía oral.
- P. MUNNÉ: Una razón más para recomendar la vía intravenosa.
- J. BIGORRA: Estoy completamente de acuerdo en que lo fundamental es que el antídoto llegue al torrente circulatorio. Quizá habría que discriminar cuándo es factible la vía oral y cuándo no, dejar la vía intravenosa como alternativa. En EE.UU. se han publicado series muy numerosas de casos tratados por vía oral.
- P. MUNNÉ: Hay que tener en cuenta que en EE.UU. no se utiliza la vía intravenosa porque no se dispone de N-acetilcisteína por vía parenteral. Actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico para valorar la posibilidad de solicitar el registro de una formulación parenteral de N-acetilcisteína a la Food and Drug Administration.
- J. BIGORRA: Efectivamente, la N-acetilcisteína intravenosa es por el momento un fármaco en fase de investigación en los EE.UU.
- F. FELICES: Me gustaría que se comentara la indicación de los fragmentos Fab antidigoxina, así como el altísimo coste económico del tratamiento, superior al medio millón de pesetas, y la posible caducidad de este preparado.
- S. NOGUÉ: En nuestro hospital logramos disponer de fragmentos Fab antidigoxina no sin cierta dificultad, puesto que en España no existe ningún preparado comercializado por laboratorios nacionales y hubo que importarlo de Alemania. El coste de un tratamiento es de 800.000 pesetas y el preparado tiene una caducidad de unos dos años aproximadamente.
- P. MUNNÉ: La Dra. Bismuth de París sugería en una reunión internacional que justo con la mitad de dosis recomendada por el grupo de Smith, pionero en el uso clínico de los fragmentos Fab antidigoxina, podía lograrse una eficacia idéntica con la mitad de coste.
- J. BIGORRA: Hay que tener en cuenta que los fragmentos Fab y los moléculas de tóxicos reaccionan con una relación equimolar; entonces, cuando se ingieren cientos o miles de miligramos de un agente de bajo peso molecular, la cantidad de Fab teóricamente necesaria es enorme. Una posibilidad, que probablemente explica los resultados descritos por la Dra. Bismuth, es modificar favorablemente la farmacocinética del tóxico, producir un desplazamiento hacia el compartimiento central y poder eliminar una parte del mismo, con lo cual la toxicidad baja a niveles menores. O sea, que dosis fraccionales, por así decirlo, podrían ser útiles.
- M.S. DORADO: En nuestro hospital hemos conseguido disponer de anticuerpos antidigoxina y pudimos utilizarlos en un caso de intoxicación severa por digoxina con arritmias importantes. La respuesta de este único caso fue brillantísima en cuanto a la clínica.
- En cuanto a la dosis me parece recordar, aunque no puedo confirmarlo con exactitud, que fue una sexta parte de la teóricamente recomendada.
- A. CARTÓN: Se ha dicho que el fragmento Fab es el menos inmunógeno de la molécula de inmunoglobulina. Quisiera insistir en que según la teoría idiotipos/antiidiotipos de la inmunología reciente, el fragmento Fab es en principio el más inmunógeno. También cabría esperar, al menos teóricamente, que en administraciones repetidas se produjera una pérdida de actividad.
- J. BIGORRA: Efectivamente, el fragmento Fab es menos inmunógeno que la inmunoglobulina, pero conserva plenamente la capacidad de reconocimiento del antígeno y sigue siendo por lo tanto inmunógeno.
- Con respecto a las administraciones repetidas, éste es uno de los problemas, ya que pueden presentarse reacciones inmunológicas graves. Esta es una de las limitaciones de los fragmentos Fab.