

REIAL ACADÈMIA DE
FARMACIA
DE CATALUNYA

DISCURS

Llegit en l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

Il·ltre Dr. Bartomeu Castanyer Puig

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Corresponent

Il·lustre Sr. Rafel Calafell Clar

PARAULES DE PRESENTACIÓ

de l'Acadèmic Corresponent

Il·ltre Sr. Rafel Calafell Calr

Excel·lentíssim Sr. President

Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics

Senyores i Senyors

En primer lloc, vull expressar el meu agraïment a la Junta de la Reial Acadèmia d'haver estat designat per fer la presentació del que serà nou acadèmic corresponent de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, el farmacèutic Sr. Bartomeu Castanyer i Puig.

La presentació de Bartomeu Castanyer suposa per a mi un motiu de satisfacció, atès que em dóna l'oportunitat de glossar els mèrits concrets que l'han fet mereixedor del reconeixement que avui se li dispensa.

Bartomeu Castanyer i Puig neix a Palma el 1951 i es matricula, un cop acabat el batxillerat, a la Facultat de Farmàcia de Barcelona, on cursa la llicenciatura des de 1970 fins a 1975. Entre 1978 i 1980 es fa especialista en Anàlisis Clíniques a la Residència Sanitària Verge de Lluc, després anomenat Hospital Universitari Son Dureta, de Palma.

L'any 2012 aconsegueix el títol de doctor, dins el Programa de Doctorat de Medicina de la Universitat de Barcelona, amb la tesi "Aportación analítica al proceso de atención al paciente intoxicado. Experiencia en la Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Universitario Son Dureta".

El seu desenvolupament professional ha estat sempre en l'àmbit de les anàlisis clíniques en la sanitat pública, de la qual és un gran defensor.

Després d'acabar la residència a Son Dureta, l'any 1981 se'n va a treballar a l'Hospital Virgen de Monte Toro de Menorca com a adjunt d'Anàlisis Clíniques per tornar com a analista de zona del Sectorial d'Ambulatoris de

Mallorca. L'any 1986 retorna a Son Dureta i treballa en el Laboratori del Carme, primer com a adjunt (1986-1987) i després com a cap de secció (1987-1992). Finalment, el 1992 ja treballa a l'Hospital Universitari Son Dureta com a adjunt (1992-2007), com a coordinador (2007-2009) i, des del mes de novembre de 2009, com a cap del Servei.

Bartomeu Castanyer ha cregut sempre en la integració dels coneixements dels professionals que conformen les àrees de la salut, com un procés enriquidor tant per als pacients com per als mateixos professionals, perquè afavoreix el procés integral d'atenció al malalt.

Descobrir la figura històrica del Dr. Mateu Bonaventura Orfila va ser per Tomeu Castanyer una trobada fonamental, ja que la seva figura i la seva obra fonamenten el camí de la gestió del coneixement de forma interdisciplinària.

Així, va triar, per al seu desenvolupament professional, una àrea que exigeix, per ser efectiva, un alt grau de contacte amb el clínic: el monitoratge de fàrmacs, el consell farmacocinètic i la determinació de drogues.

Va convèncer els gestors de l'Hospital Universitari Son Dureta de la necessitat de disposar d'un registre dels pacients atesos per intoxicacions. A partir d'aquell moment, inicià una tasca de contacte amb professionals d'Urgències, intensivistes, analistes, farmacèutics hospitalaris..., que conduí a la creació de la Comissió de Toxicovigilància de l'Hospital Universitari Son Dureta.

Un fet important fou que desembarqués a Mallorca el Dr. Jordi Puiguriguier, figura clau en tot aquest procés, metge d'Urgències i apassionat també per la toxicologia clínica. Gràcies a ell trobà el complement perfecte per compartir la seva dèria per la toxicologia. Fruit

d'aquesta sinèrgia, el 22 de novembre de 2005 es fundà la Unitat de Toxicologia Clínica de l'Hospital Universitari Son Dureta com a conseqüència del que entenien com una necessitat social, seguint l'exemple de les unitats que ja existien a altres comunitats, com és el cas del Clínic de Barcelona. La Unitat de Son Dureta va néixer amb l'objectiu d'oferir un conjunt d'actuacions multidisciplinàries necessàries per al tractament correcte del pacient intoxicat a les Illes Balears, i fer-ho de manera satisfactòria, integral, segura i de referència.

Una altra figura clau, en la vida professional de Tomeu Castanyer, és Bernadí Barceló, jove doctor i brillant especialista en Anàlisis Clíniques que dóna suport incondicional a les seves activitats i en qui Castanyer troba el recolzament necessari per invertir els seus projectes.

Dues fites professionals més de Castanyer: el paper important del paracetamol en les seves tasques d'investigació, de les quals n'han sortit múltiples publicacions, i la satisfacció d'estar inscrit en el Registre Europeu de Toxicòlegs des de l'any 2008 (ja estava inscrit des del 2006 en el Registre Oficial de Toxicòlegs Espanyols).

Castanyer té un extensíssim currículum de publicacions nacionals i internacionals, a més de ponències i projectes d'investigació i de docència. Des de 2008, és president de la Comissió de Fàrmacs i Toxicologia Clínica de la Societat Espanyola de Química Clínica i Biologia Molecular (SEQC).

Mallorquí d'una peça, aparentment tranquil, rebutja sempre que pot l'enfrontament; respectuós amb els companys, sap guanyar i perdre; sensible amb les arts, especialment amb la poesia; amant de la natura, de la mar i de la navegació a vela; defensor de la nostra llengua; molt amic dels seus amics i generós amb ells. La seva esposa Maria Magdalena "Lena" i els seus dos fills, Aina i Pau, són les persones que més estima.

Senyores i senyors, només puc afegir que és un gran honor i una gran satisfacció per a mi haver pogut presentar avui i aquí, en aquest ambient solemne, a Bartomeu Castanyer i Puig.

Abans d'acabar permeteu-me que el feliciti en nom propi i en el de l'Acadèmia per aquest reconeixement, felicitació que faig extensiva a la seva família, als seus amics i als seus col·laboradors, amb la seguretat que sabrà fer honor a la confiança que avui es diposita en ell.

Moltes gràcies.

LA TOXICOLOGIA CLÍNICA: UNA CIÈNCIA MULTIDISCIPLINÀRIA:
APORTACIÓ ANALÍTICA AL PROCÉS D'ATENCIÓ AL PACIENT INTOXICAT

Discurs llegit en l'acte d'ingrés de

l'acadèmic corresponent

Il·ltre. Dr. Bartomeu Castanyer Puig

Celebrat el 1 de febrer de 2013

Palma de Mallorca

2013

PARAULES DE SALUTACIÓ:

Excel·lentíssim Sr.President

Molt il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,

Senyores i Senyors

Quan se me va fer sebre que m'havien proposat com a acadèmic, la meva primera reacció va ser de estranyesa . Mai no m'havia passat pel cap el aspirar a ser acadèmic. Tinc que d'agrair al Il·lustre Acadèmic i amic Rafel Calafell, endemés de la generositat de les seves paraules de presentació que acabem d'escoltar, que en aquells moments de sorpresa, me digues “ no es fa acadèmic i que el vol ser , sinó que et fan acadèmic els teus companys “ .

Aquestes paraules i el fet de valorar raonadament que si els molt il·lustres acadèmics Dr. Miquel Ylla-Català, Dr. Miquel Salgot, i el Dr. Ramón Canela confiaven en que la meva tasca professional mereixia aquest reconeixement no era qüestió de dubtar de la seva competència , van fer que assumís de bon grat la responsabilitat de acceptar la proposta d'ingrés, ja que com diu el poeta “ *No me gustan las falsas modestias , y las verdaderas me fastidian un poco* ”

Es veritat que quan ja pentinem blancs (i pocs cabells) ja no disposa'm de la fogositat de quan teníem la vintena o la trentena, però si que vull que sàpiguen vostès que vaig sentir-me molt emocionat i aleshores agrait per el fet de tenir que presentar-me avui davant dels il·lustres membres de l'Acadèmia, de companys de professió i d'un públic heterogeni , però sense dubte interessat, exigent i culte , llegir el meu discurs de presentació com a acadèmic de la RAFC . Durant la preparació de aquest discurs se

varen anar reforçant aquets sentiments, i avui queda com a destacat el de la responsabilitat de no defraudar a la RAFC i els il·lustres acadèmics que varen creure amb mi.

Seguint el costum establert en el discurs de presentació de donar referència a las circumstancies o les persones que d'una manera o altre hagin pogut influir amb la trajectòria professional del nou acadèmic, tinc que dir que ,al contrari de molts companys, a la meva família no hi havia cap farmacèutic, així que no vaig estudiar Farmàcia per tradició familiar.

El meu pare va passar la seva joventut al estranger , i com molts d'altres, va tenir que interrompre els seus estudis de Química a causa de la guerra civil. Sense cap titulació, però amb uns coneixements sòlids i amb una gran capacitat de feina i amb visió comercial, va revolucionar el mon dels fabricants locals de lleixius i sabons, ja que, a la seva fàbrica, el lloc mes destacat era el laboratori d'anàlisi i de control de la producció, iestic parlant dels anys 60 del passat segle.

Junt amb el mon dels matraus, pipetes i buretes del laboratori del meu pare, dues amistats seves varen ser importants, perquè orientes la meva vida professional cap a l'anàlisi clínic.

Per una part , la del farmacèutic Don Tomàs Cano , que va possibilitar que conegués i m'agradés el ambient que es respirava a la seva farmàcia del carrer Archiduc Salvador . De l'altre, el metge Dr. Tofol Siquier , ja que als estius jo passava llarges estades a casa seva al poble de Búger. Observar de ben a prop i veure el que feia com a metge del poble, el resultat que tenien les seves indicacions, i escoltar la manera quasi reverent com la gent el escoltava i tractava, me produï una gran impressió.

El meu desenvolupament professional ha estat exclusivament en l'àmbit de les anàlisis clíniques dintre de la sanitat pública .Vaig escollir aquest vessant perquè sempre he cregut que la integració dels coneixements dels professionals de diferents disciplines científiques es un procés enriquidor tant per als pacients com per als professionals perquè afavoreix el procés integral d'atenció al malalt .

Introducció

El terme toxicologia no és fàcil de definir. Etimològicament, deriva del grec (toxicon: verí, metzina; logos: estudi de) i significa “estudi dels verins en els organismes vius”.

Un verí o una substància tòxica és qualsevol producte estrany per al cos (xenobiòtic) que és capaç de produir en un organisme viu una acció perjudicial que produeix una alteració de les estructures orgàniques o un canvi en els processos funcionals de l'organisme que poden arribar a produir lesions o, fins i tot, la mort.

Un toxicòleg és una persona que estudia o treballa en l'àrea de la toxicologia. En el seu sentit més ampli, la ciència de la toxicologia comprèn tots els aspectes dels efectes adversos produïts pels xenobiòtics en els sistemes biològics que inclouen els mecanismes de producció de lesions, les condicions mitjançant les quals aquests efectes tòxics apareixen, les condicions socioeconòmiques relacionades i, fins i tot, les ramificacions legals.

La toxicologia és una ciència relativament moderna, que s'ha anat desenvolupant lentament a través dels anys: els seus inicis foren essencialment observacionals fins que assolí la consideració actual de ciència analítica, passant del coneixement dels efectes tòxics causats als òrgans i cèl·lules al nivell molecular (1).

Durant aquests anys de desenvolupament, molts de principis i tècniques de diverses disciplines bàsiques (biologia, genètica, química, bioquímica, fisiologia i botànica) s'han incorporat a aquesta nova ciència.

Aquesta primera fase ha continuat amb la incorporació de subdisciplines que han anat evolucionant en els últims anys cap a àrees específiques de la toxicologia (2).

Una de les àrees és dedica al diagnòstic, al tractament i a la prevenció dels canvis fisiopatològics específics causats en els humans pels productes tòxics. Aquesta àrea és la que en el nostre entorn anomenem Toxicologia Clínica (TC), que comprèn l'estudi de tots els tòxics i que s'interessa per la interacció entre els productes tòxics i els humans. El nom de Toxicologia Clínica indueix a diferents interpretacions, polèmica que en alguns països es resol donant-li el nom de Toxicologia Mèdica. Certament, la TC s'ha d'exercir en els serveis clínics, i el pacient intoxicat és el centre d'atenció i de reflexió.

Ja que la substància tòxica és una causa de malaltia i no un sistema fisiològic, la pràctica de la toxicologia ha de ser fomentada en totes les disciplines en què la substància tòxica és una causa de malaltia. Per tant, en la pràctica de la TC conflueixen aspectes tractats en altres especialitats mèdiques: Anestèsia, Medicina Interna, Pneumologia, Farmacologia, Cures Intensives, Medicina d'Urgències, Pediatria, Nefrologia, Medicina del Treball...; i també en altres no mèdiques, Física, Química, Biologia..., la qual cosa fa que en l'actualitat —en el camp de la Sanitat— sigui probablement el sector de confluència de persones amb més diversitat d'origen, en resum, on és més clara interdisciplinarietat.

Els recursos analítics emprats en Toxicologia Clínica inclouen tots els recursos usats en medicina que es troben en un laboratori clínic hospitalari. Però, a més, necessita els recursos analítics adients per a la detecció específica i la quantificació dels productes tòxics més freqüents en el seu entorn sanitari.

Completament lligada a la Toxicologia Clínica, s'ha desenvolupat una altra activitat, no clínica, fonamental per al seu desenvolupament. Es tracta de la Toxicologia Informativa, que exerceix la toxicovigilància.

Es tracta d'una disciplina que comprèn la detecció activa, la validació i el seguiment dels esdeveniments clínics adversos relacionats amb l'exposició dels éssers humans a substàncies tòxiques.

Els toxicòlegs informatius exerceixen la seva funció no clínica en els centres d'informació —peces clau en aquesta funció—, ja que les estadístiques sobre els casos d'intoxicació són essencials per definir la causa, la incidència i la gravetat de les intoxicacions que es produeixen a la població general.

Evolució històrica

La toxicologia és una disciplina que s'ha anat desenvolupant lentament a través dels anys. Des de les seves primeres passes, que es basaven, essencialment, en l'observació dels efectes nocius dels productes naturals sobre les persones, fins a la consideració actual de ciència analítica.

L'estudi d'aquest desenvolupament és, sense dubte, molt interessant. Des dels inicis documentats en els papirs d'Eberts (1500 aC), en què es detalla l'ús de la cicuta, de l'acònit, de l'opi, del plom, del coure i de l'antimoni a Hipòcrates (400 aC) que documentà altres verins i establí alguns principis toxicològics referents a la biodisponibilitat en el tractament i sobre la dosificació excessiva. Dioscòrides, metge grec de la

cort de Neó, intentà establir una classificació dels verins a partir del seu origen vegetal, animal o mineral.

En aquells inicis, l'estudi dels verins estava molt mediatitzat pel fet, bastant freqüent, de la utilització de productes tòxics amb finalitats homicides. Indubtablement, això ajudà a desenvolupar el coneixement sobre les capacitats tòxiques de molts de productes naturals i afavorí l'estudi de neutralitzants dels esmentats efectes, és a dir, dels antídots. És molt citat el cas del rei Mitridates VI de Ponto que, per evitar ser enverinat, ingeria regularment una mescla de 36 ingredients amb la finalitat que el protegissin contra eventuais intents d'enverinament.

Fou tan comuna la pràctica d'enverinaments que a Roma, l'any 82 aC, es promulgà la Lex Cornelia: la primera llei contra l'enverinament i l'instrument regulador dels dispensadors de productes medicamentosos.

Poc abans del renaixement, Maimònides (1135-1204) escrivia sobre els antídots i els enverinaments produïts per insectes i animals; també recuperà algunes de les idees d'Hipòcrates sobre la biodisponibilitat.

L'ús de verins en la Itàlia renaixentista dugué l'enverinament a ser una part integral de l'escena política, en la qual arribà a alts nivells de sofisticació: com en el cas de l'Acqua Toffana, un cosmètic que contenia arsènic. Era freqüent l'ús de substàncies tòxiques per membres de destacades famílies com, per exemple, els Bòrgia, que tenien ramificacions en les jerarquies catòliques. La mateixa Catalina de Mèdici documentà detalladament el temps de resposta a un tòxic, la seva eficàcia, la seva especificitat d'acció i els signes i símptomes que es produïen (3).

La figura fonamental en aquest moment històric per al desenvolupament de la toxicologia fou Paracels (1493-1541), qui establí una de les peces angulars en la seva estructura en propugnar que

l'experimentació és essencial en l'examen de la resposta a substàncies químiques; però, sobretot i principalment, per deixar constància de la primera expressió raonable de la relació entre la dosi del tòxic i la resposta de l'organisme. Paracels afirmà que existeix una distinció entre les propietats terapèutiques i tòxiques de les substàncies químiques, i que aquestes són, a vegades, només distingibles per la dosi: “tota substància, sense excepció, és un verí. La dosi correcta diferencia un verí d'un remei”.

La revolució industrial i política del segle XIX, amb el desenvolupament de la química orgànica, aportà una quantitat ingent de productes químics de síntesi, tots ells amb un potencial toxicològic que va fer que s'iniciés el desenvolupament de la ciència toxicològica d'una manera similar a com la considerem avui.

Orfila

Indubtablement, per arribar a l'establiment de la toxicologia com a ciència absoluta, s'ha de considerar l'obra i la figura de Mateu Josep Bonaventura Orfila (1787-1853), considerat actualment el pare de la toxicologia moderna (4).

Orfila va néixer a Maó i realitzà els seus primers estudis a València i a Barcelona. Amb una beca de la Junta de Comerç de Barcelona, Orfila viatjà a París, l'any 1807, on estudià medicina i entrà en contacte amb químics com Nicolas Vauquelin (1763-1829) i Louis Jacques Henard (1777-1857). Durant aquells anys, de la mateixa manera que altres estudiants, Orfila començà a impartir classes privades de diverses matèries i també féu classes a la Universitat de París. Va ser el metge personal de Lluís XVIII i fou nomenat “*médecin par quartier du Roi*”, fet que,

juntament amb les seves classes, li permeté rebutjar una oferta del Govern Espanyol per ocupar una càtedra de química a Madrid.

Els seus cursos assoliren suficient popularitat com per ser inclosos en les guies dels estudiants de medicina publicades aquells anys. Més endavant, impartí classes de química a l'Athénée de París, substituint el seu mestre Thenard. L'any 1819, va ser nomenat professor de Medicina Legal a la Facultat de Medicina de París, on l'any 1823 ocupà la càtedra de química i, a partir de 1831, ocupà el lloc de degà, càrrec que va mantenir fins a la revolució de 1848.

Fou membre actiu de la Société de Chimie Médicale de París, societat de la qual també formaven part altres importants metges-químics com Jean-Louis Lassaigne. El seu llibre de text de Química (Eléments de chimie médicale) fou publicat per primera vegada l'any 1817 i reeditat en vuit ocasions fins a l'any 1851, fet que el converteix en un dels principals llibres de text de l'època. La seva difusió no es limità tan sols a França, aparegueren traduccions al castellà, a l'italià, a l'anglès, a l'alemany i a l'holandès.

Ràpidament, Orfila se n'adonà de la ineficàcia de la toxicologia com a ciència. L'any 1815, va escriure el seu *Traité des Poisons*, el primer llibre de toxicologia general sobre els efectes adversos dels productes animals, vegetals i minerals. Abans d'aquesta publicació, la toxicologia havia estat fonamentalment descriptiva, deixant grans buits d'informació oberts a interpretacions, amb freqüència errònies, i, molt sovint, a les impressions intuïtives com a única base sòlida per a determinar les causes de l'accident tòxic.

Aquesta atribució subratlla el reconeixement de l'esperit multidisciplinari d'Orfila. Els seus primers biògrafs diuen que fou “un

home múltiple i divers” en situar-se la seva vida i els seus treballs en el punt de trobada de diverses especialitats específicament mèdiques (fisiologia, terapèutica...) amb altres de més generals (química, física...) i amb l'estudi de les seves interaccions.

Com a bon exemple del que he esmentat anteriorment, es pot valorar la seva manera d'abordar les investigacions sobre l'absorció de verins, iniciades amb la intenció d'oferir noves possibilitats a la investigació toxicològica de l'arsènic; però, aviat derivaria cap a certes qüestions de la fisiologia i la terapèutica.

Orfila establí la importància de l'anàlisi química en l'establiment de la causa definitiva de la intoxicació i, fins i tot, elaborà o modificà procediments analítics (alguns dels quals encara s'usen) per detectar substàncies químiques específiques en fluids biològics.

Els seus treballs condueixen a valorar un dels aspectes diferencials de la Toxicologia Moderna respecte a altres disciplines: la multidisciplina.

Orfila actuà, indistintament, com a químic o com a biòleg i, en definitiva, com un experimentador interessat en estudiar i resoldre les causes i els efectes dels productes tòxics en l'organisme humà. I així ho defineix perfectament en la introducció de la seva obra quan escriu :

“la toxicologia és la ciència que s'ocupa dels verins i de la seva recerca en el cos humà i no es pot resoldre satisfactòriament una intoxicació si no es donen respostes a una sèrie de preguntes que considera fonamentals: conèixer quina acció produeix el tòxic sobre l'organisme, com s'ha d'actuar per combatre'n els efectes o per impedir que actuï i, finalment, com es pot constatar la seva presència”.

Avui en dia, el seu llegat multidisciplinari, enriquit amb aportacions d'altres personalitats rellevants (com el seu deixeble Robert Christison), fa que la Toxicologia sigui probablement el sector sanitari en el qual conflueixen més professionals de diferents àmbits.

Fins el segle XIX, els límits de la intoxicació estaven fixats per la persona que estava en contacte directe amb el tòxic; per tant, els intoxicats eren persones aïllades que entraven en contacte de manera intencionada (homicidi, suïcidi...) o accidental amb el tòxic. En els nostres temps, amb el nou adveniment de l'era industrial assistim a un fet nou: l'increment de la població exposada a substàncies tòxiques —que som tots— a causa de la introducció, en cada vegada més aspectes en la vida quotidiana, de productes químics (pràcticament tots potencialment nocius), als processos de manipulació dels aliments, a l'enorme proliferació de la indústria farmacèutica i a la consegüent abundància de medicaments disponibles per a les diferents patologies.

En el primer decenni del segle actual, aquesta tendència no només és manté, sinó que s'incrementa, i té les principals causes en l'enorme auge de la indústria química, la generalització i el mal ús de medicaments (principalment els psicotròpics) i, també, en determinats nous comportaments socials (el *botellón*, per exemple) en els quals l'element tòxic exerceix una funció no secundària, sinó principal, ja que actua com a element aglutinador del grup.

La conseqüència de tot això és un interès creixent pels estudis de toxicologia des de diversos punts de vista, que transcendeixen per complet el marc de la medicina. Recordem les greus conseqüències generades pel mal ús dels productes tòxics, tant en el procés de fabricació com en la seva aplicació com a armes. En aquest aspecte, són tristament destacables: la intoxicació massiva per vessaments industrials de metil de mercuri a la

Badia de Minamata al Japó (1953); l'accident industrial de Séveso (1976) que causà l'alliberament de tetraclorodibenzo-p-dioxina en el medi ambient; l'oli de colza a Espanya (1981); la catàstrofe química de Bhopal amb alliberament a l'atmosfera de 40 tones de metil.isometil.isocianat (1984); l'accident nuclear de Chernobyl a Ucraïna (1986); l'atemptat amb o-isopropil metil.fosfonofluoridat —conegut com a gas sarín— en el metro de Tòquio (1995) o l'assaltament policial al Teatre Dubrowkarava de Moscou (2002), on per reduir uns segrestadors varen gasejar la sala amb— presumiblement— fentanil.

La generalització de les intoxicacions amb un increment del nombre de pacients intoxicats va fer necessària la creació, per una banda, de centres d'informació sobre productes tòxics —que establissin les bases de la toxico-vigilància— i, per l'altra banda, el desenvolupament de l'especialitat mèdica que tracta específicament aquests casos: la Toxicologia Clínica. Així mateix, es començaren a crear les primeres unitats habilitades per al tractament específic dels intoxicats, essent pioneres les unitats establertes a l'Hospital Bispebjerg de Copenhague, l'any 1949, i la North East Metropolitan Regional Barbiturate Unit dins l'Hospital Oldchurch d'Anglaterra, l'any 1950.

En el desenvolupament de la vessant mèdica de l'especialitat, es produí un canvi radical en la manera de tractar els casos d'intoxicacions que donà preferència a tractar l'intoxicat abans de tractar la causa de la intoxicació; això significa que només quan el pacient està estabilitzat es dediquen els esforços a identificar l'agent tòxic causant. Aquesta nova perspectiva (anomenada mètode escandinau per les aportacions toxicològiques sueques i daneses) per al tractament d'una intoxicació, de molt alta prevalença en aquells temps, causada pels barbitúrics, està fonamentada en les tècniques dels anestèsicòlegs i posa especial èmfasi a

assegurar la funció respiratòria, la cardiovascular i l'entorn SNC del pacient (5). Amb aquest ABC (*Airway, Breathing, Circulation*) de la Toxicologia Clínica s'aconseguí reduir de manera espectacular la mortalitat associada als casos d'intoxicació de barbitúrics: d'un 20% a un 2%.

Durant la dècada de 1960, els avanços en física i química permeteren desenvolupar metodologies i procediments analítics per poder dur a terme mesures més precises de les concentracions plasmàtiques dels tòxics que es trobaven els primers dies. El desenvolupament de tècniques altament específiques com la cromatografia de gasos lligada a l'espectrometria de masses, la cromatografia de líquids d'alta resolució i l'ús de isòtops estables combinat amb mètodes immunològics, començà a permetre obtenir rangs de sensibilitat de la mesura en un nivell que no era possible anteriorment.

A la dècada de 1970, s'inicià el desenvolupament d'un enfocament més científic per a l'estudi del tractament de la sobredosi de drogues. En aquell moment, l'enverinament per salicilat era molt preocupant i hi va haver millores importants en el tractament que s'usava aleshores; per tant, a la diüresi forçada alcalina, s'afegí l'ús de diürètics per millorar-ne l'eficàcia (6).

Amb la recentment aconseguida capacitat de mesurar la concentració del producte químic específic, per primera vegada, foren capaços de relacionar, de manera estreta, la concentració plasmàtica assolida pel tòxic amb l'efecte clínic observat.

La majoria dels estudis sobre aquestes relacions es desenvolupen en el camp de la medicina cardiovascular, com en el cas de Brunner (7) que mostraren clarament la relació entre els nivells plasmàtics de beta-

bloquejants i els efectes biològics, encara que també dugueren a terme treballs importants en el camp de l'epilèpsia i de les drogues psicoactives.

És també molt destacable l'aportació de L. Prescott (8) per a la intoxicació per acetaminofèn (fàrmac emergent en aquells anys), qui relacionà concentracions determinades per GC i paràmetres toxicocinètics, la semivida d'eliminació. Els seus treballs serviren de base perquè, l'any 1975, Rumack i Matthew, recollint les seves aportacions, publicuessin a *Pediatrics* (9) el famós nomograma que avui en dia encara s'utilitza en la pràctica clínica habitual en els casos d'intoxicació per acetaminofèn quan es conegut el temps que ha passat des de la ingesta.

En el camp del tractament, gràcies a la capacitat de mesurar les concentracions sanguínies de drogues, es va poder mesurar i qüestionar l'eficàcia d'algunes tècniques que havien estat sistemàticament administrades als pacients intoxicats sense tenir evidència de la seva efectivitat durant dècades, com era el cas de la rentada gàstrica. El mateix va succeir amb una altra tècnica molt usada, l'administració d'ipeacuana, mitjançant l'aportació d'evidència de la superioritat del carbó activat sobre ella. Neuvonen (10) treballà molt en l'eficàcia del carbó activat; però, a causa de la realització del seu estudi amb voluntaris, molts de metges seguiren amb l'opinió que la rentada gàstrica i la ipecacuana tenien un paper important, fins a la publicació de documents de posició més definitius que foren publicats a finals de l'any 1990.

Totes aquestes aportacions ens han conduït a la TC, així com l'observem avui en dia, una disciplina clarament arrelada amb múltiples disciplines i convertida en una especialitat reconeguda en el diagnòstic, el tractament i la prevenció de les malalties causades per xenobiòtics.

La informació toxicològica. Toxicovigilància.

Els centres d'informació toxicològica

Un centre d'informació toxicològica (CIT) és una unitat especialitzada que assessora o ajuda sobre la prevenció, el diagnòstic i el tractament de la intoxicació (11).

Les funcions del CIT són la informació i l'assessorament toxicològics, tractar els casos d'intoxicació, proporcionar serveis de laboratori d'anàlisi, dur a terme investigacions i impartir educació i formació professional sobre la prevenció i el tractament de les intoxicacions.

Els primers centres d'aquest tipus es crearen a Amèrica del Nord i a Europa durant els anys cinquanta. Des de llavors ençà, se n'han establert d'altres, en general, en els països industrialitzats. Els centres d'informació toxicològica estaven vinculats, inicialment, a sectors especialitzats molt diversos: pediatria, cures intensives, medicina legal, higiene del treball, farmàcia i farmacologia. Aquesta vinculació originària s'ha mantingut fins a l'actualitat; per aquest motiu, s'observen considerables diferències en l'estructura i l'organització dels diferents centres.

En els països industrialitzats hi pot haver diverses institucions que facilitin diferents tipus d'informació sobre les substàncies químiques

tòxiques. Convé recordar, de totes maneres, que en aquests països cada ministeri o organisme oficial pot disposar dels seus propis serveis d'informació en funció de les seves necessitats concretes; però, en els països en desenvolupament, el centre d'informació toxicològica —quan en tenen— pot ser l'única font d'informació disponible sobre tòxics químics. D'aquí que en els centres dels països en desenvolupament hagin, a vegades, de subministrar una informació toxicològica molt més variada que alguns dels seus equivalents en països desenvolupats.

Un CIT proporciona, bàsicament, un servei d'informació d'emergència sobre els productes tòxics i també és capaç de proporcionar un servei de toxicologia analítica i un servei clínic. A més, el CIT —a més de poder estar implicat en la investigació, l'educació i la formació relativa a la Toxicologia— pot desenvolupar un paper important en el desenvolupament de plans de contingència per respondre als desastres químics, participant en el seguiment dels efectes adversos dels medicaments, així com també en la gestió dels problemes relacionats amb les substàncies d'abús.

En alguns països, aquests centres poden ser creats per facilitar una gran varietat de dades sobre substàncies químiques tòxiques i, en particular, sobre els riscos que impliquen per al medi ambient, i sobre les concentracions innòcues d'aquestes substàncies en els aliments, el medi ambient i els llocs de feina.

Aquesta informació s'ha de facilitar a tots els que puguin extreure'n algun benefici i, en particular, als metges i altres professionals, grups interessats, autoritats i mitjans de comunicació.

El CIT, per exemple, pot registrar un nombre elevat de casos d'intoxicació per un producte introduït recentment en el mercat local, així

com casos observats en un grup concret de població (per exemple, intoxicacions per analgèsics en infants), els sobrevinguts en circumstàncies especials (per exemple, intoxicacions per monòxid de carboni causades per estufes en mal estat) o en determinats moments de l'any (per exemple, enverinaments per bolets durant la tardor o les mossegades de serp durant l'estiu).

Toxicovigilància

El concepte de toxicovigilància inclou la detecció activa, la validació i el seguiment dels esdeveniments clínics adversos relacionats amb l'exposició a substàncies tòxiques als éssers humans. Els CIT són les peces clau en aquesta funció, ja que les estadístiques sobre els casos d'intoxicació són essencials per definir la causa, la incidència i la gravetat de les intoxicacions que es produeixen a la població general (12).

En contrast amb l'epidemiologia, la toxicovigilància es basa en l'aprofundiment de l'avaluació mèdica a individus concrets de les intoxicacions agudes o cròniques, fet que exigeix una informació detallada que els CIT poques vegades poden obtenir a través de les telefonades d'emergència i que els epidemiòlegs no poden recollir ni processar.

L'objectiu de la toxicovigilància és vigilar els efectes tòxics per a l'home causats per un producte, una substància o una pol·lució, amb la finalitat d'executar accions d'alerta, de prevenció, de formació i d'informació.

La validació d'aquesta informació mèdica ha d'estar, primàriament, basada en l'experiència i en els coneixements toxicològics que ajudin a identificar les relacions causals, d'una altra manera inexplicables, entre estats patològics i exposició a substàncies tòxiques. Per tant, la toxicovigilància pot contribuir a la identificació dels perills i a l'avaluació de

riscos mitjançant el subministrament de dades validades que, sovint, es passen per alt en el procés d'avaluació de riscos (13).

Fins avui, s'han creat pocs sistemes estructurats de toxicovigilància i és d'esperar que les iniciatives nacionals i internacionals omplin aquest buit.

Accions preventives

Ara es comença a reconèixer la funció capital dels CIT, que els permet fer una contribució importantíssima a la prevenció d'intoxicacions, gràcies a la col·laboració amb institucions sanitàries o d'un altre tipus, assenyalant a les autoritats responsables les circumstàncies en què hi ha un risc elevat d'intoxicacions, a fi que puguin adoptar-se mesures preventives adequades com:

*Alertar els usuaris de diferents substàncies químiques tòxiques dels perills que corren. Promulgar reglaments o lleis per controlar les etiquetes dels productes tòxics o dels envasos utilitzats, d'aquesta manera es redueix el risc d'exposició a substàncies tòxiques. Modificar o retirar del mercats els productes tòxics.

*Proposar als fabricants que utilitzin fórmules menys tòxiques i que millorin els envasos i la retolació del seus productes.

*Informar al públic en general, així com a certs grups especialment exposats, sobre els riscos confirmats o emergents que amenacen la comunitat a conseqüència de la utilització, el transport, l'emmagatzematge i l'evacuació d'algunes substàncies químiques o de toxines naturals.

*Orientar la població sobre la manera d'evitar l'exposició a aquestes substàncies o als accidents que en puguin resultar. Es poden utilitzar diferents mitjans (fullets, prospectes, cartells, programes educatius i

campanyes en els mitjans de comunicació) cuidant de no suscitar temors injustificats i tenint en compte les circumstàncies psicosocials i culturals de la localitat.

Estructura

Els CIT poden funcionar satisfactòriament en diferents estructures organitzatives. En la major part dels casos, depenen d'una administració hospitalària i, en certa mesura, estan connectats a una universitat i al servei de salut pública dels països, tant a nivell nacional com regional. Per a quasi tots els CIT és essencial col·laborar estretament amb els serveis de tractament d'intoxicats i amb els laboratoris d'anàlisi, encara que les modalitats organitzatives d'aquesta col·laboració depenen de les condicions locals.

Alguns CIT són multifuncionals i comprenen un servei d'informació, una unitat clínica i un laboratori d'anàlisi. Quasi tots estan finançats, almenys en una part, per l'erari públic i es desenvolupen com a fundacions independents, que tenen els seus propis òrgans rectors en què estan representades diferents autoritats oficials. Per tant, no és possible preconitzar un model únic d'organització d'aquests centres.

Establiment

És important que tots els països, independentment de la seva extensió o població, disposin d'un CIT. L'ideal és que hi hagi un centre nacional, completat per una sèrie de centres satèl·lit regionals, si és necessari. En els països molts estesos o molt poblats, o quan coexisteixen grups lingüístics diferents, pot ser necessari establir diversos centres regionals que col·laborin estretament entre si. En la mesura que hi hagi o no altres serveis

que facilitin informació sobre substàncies químiques tòxiques, el CIT haurà d'assessorar sobre una àmplia gama de problemes i els serveis connexos (per exemple, el laboratori) hauran de ser multifuncionals.

Els CIT necessiten un mínim d'instal·lacions i de recursos per desenvolupar les seves activitats en condicions òptimes; no obstant això, val més tenir un servei modest que es pugui ampliar en el futur que no tenir res. És possible que, al principi, el CIT no pugui funcionar durant les 24 hores del dia i que s'hagi d'arribar a un acord amb un altre servei existent (per exemple, el Departament d'Urgències de l'hospital) perquè cooperi en certes ocasions.

En qualsevol cas, l'objectiu serà establir un servei que faciliti una informació ininterrompuda durant les 24 hores del dia, set dies a la setmana, durant tot l'any i amb accés permanent a un metge especialitzat en toxicologia. Aquest objectiu s'ha d'assolir al més aviat millor. Les instal·lacions de tractament i de laboratori de l'hospital es poden ampliar més endavant per ocupar-se dels casos d'intoxicació.

La secció d'informació del CIT haurà de cooperar estretament amb els clínics i els especialistes del laboratori; però s'haurà de mantenir com una unitat independent destinada a prestar servei a una comunitat molt més vasta que l'atessa per l'hospital i, potser, fins i tot, a tota la població del país.

Les dades reunides pels CIT brinden una base epidemiològica de la toxicovigilància en l'àmbit local i contribueixen a millorar el gruix internacional de coneixements sobre la toxicologia humana i el tractament de les persones intoxicades. Per mitjà dels contactes amb centres d'altres països i regions, els CIT poden obtenir dades ja avaluades, particularment sobre els antidòts, que els permetran fer front a situacions d'emergència i a

altres necessitats amb un criteri de cost/eficàcia. Així mateix, podran identificar riscos tòxics ja avaluats a altres llocs, fet que els permetrà adoptar, a temps, les mesures preventives oportunes.

La prevenció i la lluita contra les intoxicacions poden guanyar en eficàcia si les autoritats nacionals i locals prenen, si encara no ho han fet, mesures apropiades com, per exemple:

- Reconeixement —per les autoritats— de les funcions dels CIT en matèria de toxicovigilància i l'adequada prevenció mitjançant serveis informatius, amb el suport d'una adequada aportació financera als centres que faciliten aquests serveis.
- Accés fàcil i garantit de la comunitat als serveis prestats pels CIT.
- Establiment de vies de comunicació que facilitin l'accés ràpid dels CIT a les organitzacions i als mitjans de comunicació als quals s'hagi d'alertar en cas de riscos tòxics, que han d'incloure el període de temps fora de l'horari normal de treball. També han d'assessorar sobre les mesures oportunes per fer-los front.
- Adaptació de disposicions que garanteixin als CIT l'accés a una informació adequada sobre la composició dels productes comercials i d'altres tipus presents en el mercat local, preservant el caràcter confidencial de la informació.
- Creació de serveis de toxicologia clínica i d'anàlisi toxicològic sempre que es considerin necessaris.
- Organització de mitjans educacionals i de cursos sobre toxicologia i establiment de diplomes o d'altres sistemes apropiats de titulació per als especialistes en informació dels CIT, així com per al personal d'infermeria

i per al personal paramèdic dels serveis de tractament i per als analistes dels laboratoris toxicològics.

- Reconeixement oficial de la Toxicologia Clínica com a disciplina de ple dret i incentivació de les institucions acadèmiques perquè enforteixin aquesta disciplina amb la creació d'unitats o departaments d'ensenyament.
- Subministrament d'antídots i d'articles essencials per al tractament de les persones intoxicades. Establir convenis que facilitin la importació ràpida d'aquest material en cas d'emergència.
- Adaptació de disposicions per facilitar el transport dels malalts a llocs on els mitjans disponibles siguin insuficients.
- Instauració de mecanismes i mitjans de registre sistemàtic i seguiment, a llarg termini, dels pacients exposats a substàncies químiques tòxiques.

El personal del centre de tòxics solen ser metges, infermers, científics o farmacèutics, segons les circumstàncies locals. És essencial que els CIT estiguin estretament vinculats a establiments assistencials destinats als intoxicats i que el personal mèdic de cada centre participi en els tractaments de les intoxicacions. Aquesta estreta associació entre els serveis d'informació toxicològica i els de tractament dels intoxicats facilita l'indispensable actualització i l'expansió de les dades sobre el diagnòstic i el tractament dels casos locals, afavoreix el seguiment detallat dels pacients i estimula les indispensables investigacions sobre toxicologia humana i tractament de les intoxicacions.

És convenient que cada país o zona amb una gran densitat de població disposi, com a mínim, d'un servei de Toxicologia Clínica que es dediqui, exclusivament, al tractament dels casos d'intoxicació. Aquest

servei hauria d'estar ubicat en un hospital capaç de facilitar una àmplia gama de serveis, entre els quals, l'assistència intensiva.

Els serveis de Toxicologia Clínica desenvolupen una funció mèdica especialitzada en el tractament de les intoxicacions, contribueixen a millorar la identificació de les toxines i a avaluar-ne els efectes, a aclarir els mecanismes i la cinètica dels diferents tipus d'acció tòxica i a avaluar nous mètodes diagnòstics i terapèutics. També desenvolupen una important funció en l'avaluació de l'eficàcia clínica dels antídots (14).

Pot ser necessari preveure el trasllat ràpid dels pacients greus al servei de tractament o que els metges es desplacin fins a la capçalera dels pacients que no sigui possible transportar. Els CIT han d'estar al corrent de les disponibilitats d'ambulàncies—i, possiblement, d'helicòpters i avions—per al transport dels pacients que necessitin cures intensives (15). Algunes ambulàncies o altres vehicles podran equipar-se especialment per transportar els pacients greus al servei hospitalari adient. En els casos d'emergència serà indispensable la coordinació amb els serveis de policia de trànsit amb la finalitat d'accelerar el transport dels intoxicats. Així mateix, s'haurà de preveure l'enviament ràpid d'antídots i de mostres de laboratori, coordinat a ser possible amb el CIT.

Una de les funcions d'un CIT és facilitar a la població dades sobre les substàncies que són susceptibles d'abús i, si és necessari, han de sotmetre els casos a les institucions que s'ocupen d'altres aspectes d'aquests problema. El CIT ha d'estar capacitat per reconèixer els signes i els símptomes d'abús de substàncies, ha d'instaurar un tractament d'emergència en cas de sobredosi i ha de fer front als símptomes d'abstinència. Així mateix, ha d'estar al corrent dels establiments essencials disponibles per als pacients que necessiten rehabilitació o que volen abandonar la toxicomania. També s'ha de preveure l'assessorament

als familiars i amics dels toxicòmans amb la finalitat que aprenguin a identificar els signes de la intoxicació i les substàncies implicades.

A la població, per una banda li preocupen cada vegada més els possibles efectes nocius dels tòxics químics presents en els aliments, en alguns articles de consum (com els cosmètics) i en el medi ambient (aire, aigua i sòl). Moltes persones es demanen si una exposició a contaminants pot donar peu a intoxicacions cròniques, si els seus efectes són acumulatius i si poden deixar seqüeles a llarg termini. Per una altra banda, els efectes nocius en espècies no-humanes, independentment que els efectes siguin aguts o crònics, susciten una inquietud creixent tant al públic com a la comunitat científica; per aquest motiu, es recorre als CIT (particularment en els països que no tenen cap altra font accessible d'informació sobre substàncies químiques tòxiques) perquè els facilitin dades sobre els efectes dels contaminants ambientals, sobre els riscos derivats dels residus tòxics i sobre els nivells innocus de substàncies químiques en el medi ambient, en els aliments i en altres articles de consum.

Els CIT poden contribuir, en gran mesura, a quantificar les relacions entre l'exposició a les substàncies químiques tòxiques i els signes clínics d'intoxicació observats (incloses les seqüeles a llarg termini. Per aquest motiu, hauran de col·laborar estretament amb els metges, en particular amb els de família i els d'empresa, així com amb els serveis de consulta dels hospitals i amb les clíniques prenatales i postnatales. D'aquesta manera, es poden observar les possibles manifestacions clíniques i les seqüeles de l'exposició a substàncies químiques des de diferents situacions (16).

S'hauran de facilitar als metges més dades sobre els possibles efectes de l'exposició a contaminants ambientals, així com informació sobre les classes de mostres biològiques o d'altres tipus que convé recollir i analitzar.

Al mateix temps, s'hauran d'establir mecanismes per a l'àmpliació sistemàtica, la validació i el seguiment de les dades, que sempre han de ser comparables en el plànol nacional i en l'internacional a fi que siguin de profit per a tots.

Associats a altres òrgans responsables, exerceixen una important funció en l'establiment de plans de contingència en la relació i en la resposta a catàstrofes d'origen natural (17), químic, en la vigilància dels efectes adversos dels medicaments i en la solució de problemes d'abús de substàncies, així com a les derivades dels actes de terrorisme (18). En l'acompliment de la seva missió i les seves funcions, cada centre haurà de cooperar no només amb les organitzacions anàlogues sinó també amb altres institucions interessades en la prevenció i en la resposta a aquests accidents.

Els CIT poden ajudar a fer front als accidents o a les catàstrofes d'origen químic facilitant dades apropiades en les situacions d'emergència i participant activament en els plans de contingència i en les activitats d'educació i ensinistrament. Així mateix, hauran de participar en els estudis de seguiment epidemiològic i, quan sigui convenient, en altres treballs de recerca, col·laborant i cooperant amb altres òrgans interessats en la prevenció i en la lluita contra els accidents. El centre nacional o regional d'informació toxicològica es pot encarregar de centralitzar i coordinar aquestes activitats.

Amb la finalitat de prestar un servei eficaç d'informació i de contribuir a prevenir i tractar els efectes nocius de les substàncies químiques tòxiques en la salut humana i en el medi ambient, els CIT han de cooperar estretament amb sectors molt diversos i, en particular, amb diferents especialistes mèdics. És important, així mateix, fomentar les relacions amb les institucions professionals i socials que puguin facilitar la

difusió eficaç de dades als CIT. Els especialistes en botànica i zoologia, per exemple, podran ajudar a identificar ràpidament espècies vegetals o animals verinosos.

També caldrà col·laborar amb empreses industrials i comercials que fabriquin, importin o manegin substàncies químiques, així com amb diferents institucions d'investigació, organitzacions de consumidors i agrupacions sindicals.

És necessari mantenir contactes amb el Ministeri de Salut i amb tota mena d'institucions i de serveis sanitaris, especialment amb departaments hospitalaris, metges generals, pediatres, farmacèutics, metges forenses i experts en medicina legal, metges del treball, epidemiòlegs, experts en tecnologia de la informació, societats científiques i autoritats de salut locals i centrals. També és important que els CIT col·laborin amb altres organismes oficials (per exemple, ministeris d'Agricultura, de Medi Ambient, de Treball, d'Indústria, de Comerç i de Transport) i amb associacions de protecció dels consumidors.

Una importància anàloga té el contacte entre els mateixos centres d'informació toxicològica, tant en el plànol nacional com en l'internacional. Aquest contacte es podrà establir directament o a través d'associacions científiques o professionals nacionals i regionals, així com a través de la Federació Mundial. Uns altres mitjans de contacte són els congressos i les reunions nacionals i internacionals.

Els CIT contribueixen al fet que s'observin certs requisits relatius al control i a la regulació de les substàncies químiques, en particular en matèria d'envasos i etiquetatge dels productes. Gràcies a les activitats d'observació i d'avaluació dels riscos i fenòmens tòxics en la comunitat, els CIT es troben ben situats per advertir augments sobtats i inesperats de la

incidència de les intoxicacions i per alertar les autoritats pertinents a prendre les mesures necessàries. El seu camp d'acció es pot limitar a alguns sectors laborals o pot incloure tota la comunitat. En millorar la prevenció, es redueix indirectament el cost de les intoxicacions per al conjunt de la comunitat.

L'assessorament dels CIT, en cas de grans catàstrofes d'origen químic, contribuirà a reduir les conseqüències per a la salut humana, aprofitar al màxim els limitats recursos mèdics disponibles i evitar que es repeteixin accidents anàlegs. L'educació i la formació professional impartides en els centres permetran al públic en general i als professionals de la salut reconèixer i evitar els perills de les intoxicacions i adoptar mesures eficaces quan sobrevenen (19). Recordar el cas de la intoxicació per gas “sarín” en el metre de Tòquio, on la major part dels ferits varen ser personal sanitari que es contaminaren en atendre les víctimes sense les adequades mesures de protecció (20).

Els serveis d'informació toxicològica

Com hem dit, l'estructura i la funció dels Centres d'Informació Toxicològica varia al voltant del món; però, com a mínim, un CIT ofereix, com és el cas de l'Estat Espanyol, un Servei d'Informació Toxicològica (SIT).

El SIT ha de comptar amb un equip multidisciplinari d'especialistes en informació toxicològica dirigit per metges experts en toxicologia.

L'equip pot estar constituït per metges, infermers, analistes, farmacèutics, veterinaris i especialistes en una àmplia varietat de disciplines: biologia, química, medicina i farmacologia.

Els membres de l'equip han d'estar secundats per documentalistes, així com per tècnics en informàtica i ciències de la informació que es puguin requerir segons les circumstàncies i funcions del centre.

L'especialista en informació toxicològica col·labora en la preparació i el subministrament d'informació i d'assessorament especialitzats sobre la prevenció i el tractament de les intoxicacions; encara que la seva formació tècnica o científica pot variar, per l'índole de les seves funcions requereix un ensinistrament específic, que en alguns països comporta algun títol o diploma.

Els especialistes en informació toxicològica han de treballar sota la supervisió d'un toxicòleg mèdic. Aquests membres de l'equip són els encarregats de respondre les preguntes i han de tenir un bons coneixements de toxicologia i d'altres disciplines científiques afins, a més de mantenir-se en contacte regular amb els serveis analítics i de tractament.

El sintagma “especialista en informació toxicològica” designa, en les directrius de la WHO, tots els membres del personal dels centres d'informació toxicològica que participen en la prestació del servei informatiu.

En cas que el SIT estigui situat en un establiment hospitalari, el personal mèdic dels serveis d'urgències i de vigilància intensiva i de tractament podrà treballar a temps parcial en el servei d'informació, al qual aportarà la seva experiència. Cada vegada més es reconeix la necessitat que els centres tinguin la possibilitat de rebre assessorament psiquiàtric, especialment útil quan s'han d'ocupar de temptatives de suïcidi, d'utilització de verí i d'abús de substàncies per psicòpates, així com per al tractament d'alguns subjectes intoxicats. La psiquiatria pot donar

orientacions útils per fer front a situacions d'emergència (per exemple, grans catàstrofes d'origen químic) sense provocar pànic.

Els SIT han d'estar reconeguts oficialment pel govern i gaudir d'independència, estabilitat i neutralitat a fi de poder exercir eficaçment la seva funció. Cada centre ha de tenir un òrgan rector, en el qual figurin autoritats encarregades d'establir les normes de política general i de contribuir a recaptar fons, sense interferir en les activitats quotidianes del centre ni comprometre la seva independència.

Els SIT comporten considerables avantatges directes per a la salut, gràcies a la reducció de la morbiditat i la mortalitat per intoxicacions, i a les importants economies que pot fer la comunitat en la despesa sanitària. És possible identificar ràpidament els casos d'exposició a substàncies químiques que no comporten cap risc tòxic i evitar, així, despeses supèrflues d'assistència mèdica i de transport.

També és possible reconèixer, ràpidament, els casos lleus d'intoxicació que es poden tractar amb mesures senzilles de primers auxilis per personal mèdic extrahospitalari, alhora que es poden assessorar els metges sobre el tractament de casos lleus que es poden atendre en establiments d'assistència mèdica general. Els casos greus, que poden requerir instal·lacions i mitjans de tractament summament especialitzats, s'envien directament als hospitals que tenen aquests recursos; d'aquesta manera, s'eviten retards i balafiaments de mitjans en els centres de tractaments ordinaris.

Coordinant les reserves es facilita la disponibilitat d'antídots específics, d'agents terapèutics i d'equips mèdics, alhora que s'eviten despeses i s'estalvien vides. Així mateix, també poden contribuir a evitar

que s'utilitzin sense necessitat antidòts especials i tractaments complexos i cars.

Tots els SIT donen resposta a les demandes telefòniques. La majoria, també poden respondre a les preguntes escrites i alguns donen la informació cara a cara. Les consultes telefòniques sobre intoxicacions agudes o sobre sospita d'intoxicació, en general, tenen una resposta immediata. Idealment, el servei d'informació telefònica ha de ser operatiu 24 hores al dia, 365 dies a l'any, encara que en alguns centres, els recursos no ho permeten i l'horari és més reduït.

Aquest servei es pot proporcionar directament a la població en general o pot estar restringit a professionals de la salut.

Molts accidents d'intoxicació sobrevenen en la llar, en el lloc de treball o en les zones rurals, en general, lluny d'un establiment d'assistència mèdica. De vegades, la primera persona que entra en contacte amb la víctima —o la presumpta víctima— d'una intoxicació estada mancada, totalment o gairebé totalment, de formació mèdica. Per tant, és necessari facilitar una informació apropiada per fer front a cada situació. Cal confirmar que s'ha produït realment una intoxicació, cerciorar-se que es poden aplicar mesures eficaces de primers auxilis i esbrinar si fa falta algun tractament i, en cas afirmatiu, de quin tipus. La missió del centre és proporcionar aquesta informació i assessorar sobre els diferents aspectes del diagnòstic i del tractament d'acord amb el nivell de coneixements del demandant.

El paper del SIT és prendre nota de la història de la persona que crida, assessorar-la si hi ha un risc d'enverinament o, si el pacient mostra clars signes d'enverinament, indicar les accions que s'han d'adoptar. També

pot proporcionar informació sobre la toxicitat de la substància en qüestió, els efectes tòxics i el tractament requerit.

Per poder respondre a aquestes preguntes, el SIT necessita mantenir una bases de dades completes que li proporcionin informació sobre: productes químics, farmacèutics, substàncies, plantes i animals verinosos. El SIT també ha de desenvolupar protocols de tractament i directrius amb la finalitat de garantir que la informació i l'assessoria sigui coherent.

Perquè l'assessorament sigui fiable caldrà basar-lo en un apilament continu i sistemàtic de dades i en l'avaluació de les mateixes dades pel personal del centre, recolzat per l'experiència local. Tota la labor d'informació i assessorament s'haurà d'adaptar a les circumstàncies concretes de la presumpta intoxicació i tenir en compte, per exemple, si és de caràcter agut o crònic, així com l'estat de la persona afectada; per això, s'ha de considerar el tipus de pregunta i els coneixements tècnics sobre la intoxicació de qui la formula.

Encara que moltes de les preguntes ordinàries poden ser ateses per infermers, farmacèutics o altres especialistes degudament ensinistrats, és essencial que ho facin sota la supervisió d'un metge especialitzat en toxicologia.

Els diferents sistemes organitzatius

Estats Units

L'any 1958, es funda a Chicago el primer Centre d'Informació Toxicològica i, l'any 1983, es crea el registre unificat nacional *National Poisons Data System* (NPDS).

L'any 2010, hi havia 60 centres regionals per donar cobertura a tots els estats. Les informacions remeses i les dades de les exposicions dels casos recollits, de manera instantània i automàtica, es bolquen en el registre unificat de dades cada 11 minuts de mitjana, per la qual cosa el NPDS té una base de dades nacional sobre exposició i toxicovigilància a temps real (21)

The *National Poison Data System* (NPDS) és l'única base de dades integral de toxicovigilància en tots els Estats Units, i és un recurs de gran importància per als administradors de seguretat dels productes, per als directors mèdics, per als directors de gestió i per a qualsevol que treballi en el camp de la toxicologia, a més d'altres gestors de decisions en la indústria.

Gestionada per l'Associació Americana de Centres de Control (AAPCC) d'enverinaments, la NPDS conté informació detallada toxicològica sobre més de 18 milions d'exposicions a substàncies tòxiques reportades als centres de toxicologia dels Estats Units.

La NPDS proporciona un conjunt de dades uniformes del conjunt dels CIT dels Estats Units. Les categories d'informació inclouen el pacient, la persona que telefona, l'exposició, la substància o substàncies, la toxicitat clínica, el tractament i els resultats mèdics. La base de dades s'inicià l'any 1985 i proporciona una base propera als 40 milions de casos.

La toxicovigilància en temps real s'inicia l'any 2003 amb la càrrega contínua de nous casos de tots els centres de toxicologia a una base de dades central a temps real que utilitzen plantejaments generals i específics que s'executen sistemàticament en la base de dades i que augmenten, encara més, la utilitat potencial del CIT com a mitjà d'identificació primerenca de possibles amenaces per a la salut pública.

Tenen un telèfon per a les consultes *Poison Help hotline* i, a més de l'informe anual, elaboren guies clíniques (*Out-of-Hospital Patient Management Guidelines*).

Els serveis del CIT americà estan disponibles de forma gratuïta a tothom, les 24 hores del dia, tots els dies de l'any. Responen també les preguntes dels professionals públics, dels cuidadors de la salut i de les agències de salut pública.

Així, l'any 2010, el NPDS registrà: 3.952.772 trucades, 2.384.825 d'exposicions d'humans, 94.823 d'exposicions d'animals i 1.466.253 trucades per demanar informació. Les 5 classes de substàncies més freqüentment implicades en totes les exposicions humanes van ser: analgèsics (11,5%), cosmètics i productes de cura personal (7,7%), substàncies de neteja de la llar (7,3%), sedants i hipnòtics o antipsicòtics (6,0%) i cossos estranys o joguines diverses (4,2%). Les cinc exposicions més destacades en infants menors de 5 anys foren les següents: cosmètics i productes de cura personal (13,2%), analgèsics (9,4%), substàncies de neteja de la llar (9,2%), cossos estranys o joguines diverses (7,2%) i d'actualitat (6,8%).

Regne Unit

El *National Poison Information System* (NPIS) és el servei nacional sobre verins del Regne Unit i proporciona assessorament especialitzat sobre tots els aspectes de la intoxicació aguda i crònica. Depèn del Departament de Salut (NHS) i de l'Agència de Protecció de la Salut (HPA).

L'NPIS és el servei de primera línia per al personal de l'NHS per a l'assessorament en el diagnòstic, el tractament i la cura dels pacients que han estat —o poden haver estat— enverinats, ja sigui per accident o intencionalment. L'NPIS ofereix aquest servei només als professionals, la població pot consultar les pàgines web NHS direct (www.nhsdirect.nhs.uk) i NHS24 (www.nhs24.com) perquè atenguin les seves consultes. L'NPIS publica un informe anual (*HPA website*) i disposa d'un enllaç cercador d'anàlisis i de tipus de mostra.

L'NPIS proporciona un suport essencial per als professionals sanitaris de l'NHS que els ajuda a assegurar una atenció òptima als pacients en els casos d'intoxicació greu i, si la toxicitat és baixa, els dona consells per reduir al mínim les atencions hospitalàries innecessàries i les admissions.

Quatre unitats individuals componen l'NPIS i tenen seu a Birmingham, Cardiff, Edimburg i Newcastle. Cada unitat compta amb toxicòlegs clínics, consultors i especialistes en informació toxicològica, que treballen junts per proporcionar un servei integral nacional establert des de fa gairebé 50 anys.

D'acord amb les directrius del Departaments de la Salut, l'NPIS promou, dona suport i desenvolupa les millors pràctiques per a la gestió dels casos d'intoxicació a les instal·lacions de l'NHS.

Aquesta línia telefònica és atesa pels especialistes de l'NPIS, que són llicenciats en ciències i que han rebut formació addicional en toxicologia clínica; a més, tenen el suport d'un toxicòleg nacional, en torn rotatiu, que és membre del Servei Consultor de Toxicologia Clínica de l'NIPS, l'experiència col·lectiva del qual abasta la gestió de més de 6.000 intoxicacions per any. El personal consultor de l'NIPS també pot acceptar consultes clíniques directes dels professionals que atenen intoxicacions de tipus menys comuns com les causades per metalls pesants.

L'NPIS de 24 hores és la línia d'ajuda telefònica disponible per a la discussió dels casos més complexos. Si escau, personal mèdic experimentat pot discutir els seus casos directament amb un consultor de PNIS toxicòleg clínic.

La base de dades TOXBASE: des de 1998 ha estat la política de l'NHS que el primer punt de contacte d'informació toxicològica per als professionals de la salut en el Regne Unit sigui TOXBASE. Aquesta base de dades conté informació sobre prop de 14.000 productes, juntament amb consells generals sobre la gestió d'enverinament. Està disponible de forma gratuïta per als usuaris registrats de l'NHS.

Mitjançant l'ús de TOXBASE, el personal clínic pot obtenir, ràpidament, informació clínica fonamental i, fins i tot, assessorament sobre dosis potencialment perilloses, a més de la gestió adequada de cada cas.

Altres serveis que ofereix l'NPIS als professionals de la salut són consells sobre els efectes de l'exposició a medicaments i a productes químics durant l'embaràs (UKTIS), amb accés a Horizon per a l'exploració i la consulta de literatura científica actual sobre Toxicologia a través de la publicació del NIPS denominada *Current Awareness in Clinical Toxicology*, identificació de la ubicació d'antídots, ubicació dels assajos de

laboratori que poden ser necessaris en el tractament de la intoxicació, educació per al personal (*TOXBASE e-learning*) i assessorament als òrgans de govern del Regne Unit i a altres organitzacions sobre temes toxicològics.

França

Els Centres d'Informació Toxicològica a França es denominen *Centres Antipoison*. Ofereixen informació sobre els riscos tòxics de tots els productes existents, industrials i naturals. Aporten la seva informació a professionals de la salut i al públic i subministren una ajuda telefònica permanent (24 hores al dia, 365 dies a l'any) i gratuïta en el diagnòstic, la consulta i en el tractament de les intoxicacions.

El CIT s'organitzen en una *Association Française des Centres Antipoison et de Toxicovigilance*, abreviadament CAPTV. La xarxa nacional es compon de 10 CIT i de 3 centres específics de Toxicovigilància.

Aquesta associació té per objecte principal promoure i donar a conèixer les activitats dels CIT i dels centres de Toxicovigilància, afavorir les trobades, els intercanvis conceptuals, els estudis i les col·laboracions entre els membres de la CAPTV i entre els professionals que exerceixen una activitat en el camp de la Toxicologia.

Així mateix, facilita l'establiment de: bones pràctiques; procediments; modalitats de recollida de mostres; validació; comunicació; anàlisi i transmissió de dades toxicològiques, clíniques, biològiques, físiques o químiques relatives a substàncies, productes, materials, dispositius o altres components que hagin estat o puguin ser susceptibles

d'estar implicats en una intoxicació, exposició o intolerància, tant accidental com voluntària.

Per aquest motiu, disposa d'eines informàtiques que faciliten tot el procés de recollida, explotació, comunicació i transmissió de les dades validades.

Hi ha un Centre de Documentació Toxicològica Fernand Widal, i un *Comitè de Coordination de Toxicovigilance* (CCTV) que, regularment, edita butlletins d'informació toxicològica.

Té molt estructurat el sistema jurídic que li dóna suport. Així, amb el decret núm. 99-841, de 28 setembre de 1999, es creen les bases legals per a l'organització de la toxicovigilància i s'institueix un Sistema Nacional de Toxicovigilància que comporta a escala central: la Comissió Nacional de Toxicovigilància i el Comitè Tècnic de Toxicovigilància.

A escala local, hi ha un centre de Toxicovigilància encarregat de la coordinació, els *Centres Antipoison* amb els seus corresponents departaments. També hi ha un Comitè de Coordinació de Toxicovigilància que emet informes retrospectius, principalment, sobre tòxics concrets.

Disposen, a escala nacional, d'una base de dades de productes i composicions (BNPC) i d'una base de dades dels casos d'intoxicacions i de sol·licituds d'informació toxicològica (BNCIT), ambdues gestionades per un centre (a Nancy) i que compten amb la figura d'un administrador mèdic. A escala local, en cadascun dels centres tenen una base de dades de productes i composicions (BLPC) i una base de dades amb els casos d'intoxicació i de les sol·licituds d'informacions toxicològiques.

Espanya

El Servei d'Informació Toxicològica, integrat a l'Institut Nacional de Toxicologia, funciona des de l'any 1971 com a centre antitòxic amb un servei de 24 hores, tots els dies de l'any.

A més d'aquesta funció clínica, i atès que l'Institut és un òrgan auxiliar de l'Administració de Justícia, aquest Servei també compleix funcions d'assessorament de jutges, magistrats, fiscals i tribunals en les matèries de la seva competència com, per exemple, la informació sobre la toxicitat de substàncies, interpretacions de dades analítiques i problemes farmacològics. Així mateix, proporciona informació i assessoria a altres departaments ministerials com Sanitat (especialment a l'Institut Nacional de Consum), Interior (Pla Nacional sobre Drogues, Protecció Civil) i Agricultura, entre d'altres, i forma part de nombroses comissions d'estudi nacionals i europees en matèria de sanitat i seguretat química.

El *Instituto Nacional de Toxicologia i Ciencias Forenses* és un òrgan tècnic adscrit al *Ministerio de Justicia*, la missió del qual és auxiliar l'administració de justícia i contribuir a la unitat de criteri científic i a la qualitat de la perícia analítica, així com al desenvolupament de les ciències forenses. La seva organització i supervisió correspon al *Ministerio de Justicia*. Té la seu a Madrid i el seu àmbit d'actuació s'estén a tot el territori nacional amb delegacions a Barcelona, Sevilla i Sta. Cruz de Tenerife.

El Servei d'Informació Toxicològica (SIT) exerceix les funcions d'un centre antitòxic des de 1971 i atén, via telefònica, consultes procedents de tota la geografia espanyola sobre intoxicacions i exposicions a substàncies tòxiques.

El telèfon d'emergències per a la informació toxicològica és el 915 620 420. Està disponible 24 hores al dia, els 365 dies de l'any. Aquesta atenció és proporcionada per metges facultatius i forenses que informen de:

-Diagnòstic de les intoxicacions

-Primers auxilis i mesures de prevenció

- Tractament d'urgències i a llarg termini .Pronòstic i evolució

Les eines amb les quals aquest Servei duu a terme les seves funcions inclouen: una base de dades de confecció pròpia, amb més de 43.000 fitxes toxicològiques de principis actius i de productes comercialitzats, elaborada per metges i farmacèutics (obtinguda mitjançant diferents acords amb associacions de fabricants); la base de dades de consultes del SIT recollides des de l'any 1991; bases de dades comercials internacionals sobre productes industrials, medicaments, plantes i animals verinosos i una petita biblioteca pròpia amb 200 volums, fonamentalment de textos toxicològics i farmacològics. Quant a la xarxa informàtica interna del Servei, té set llocs de treball interconnectats entre si.

S'atén tant a persones sense formació sanitària (telèfon 915 620 420) com a personal mèdic (pediatres, intensivistes, metges d'urgències, etc.) (telèfon només per a metges 914 112 676). El SIT està directament connectat amb la *Sala Nacional de Emergencias de Protección Civil* per facilitar la consulta en cas d'accidents greus amb substàncies químiques perilloses.

De les més de 100.000 consultes que rep el servei d'informació toxicològica cada l'any, més de la meitat procedeixen d'hospitals i d'altres centres sanitaris; per aquest motiu, aquesta informació s'adreça al col·lectiu sanitari.

En aquesta pàgina s'annexa, progressivament, informació sobre el diagnòstic i el tractament de les intoxicacions, d'acord amb l'experiència del SIT, sobre el tipus de consultes més comunes o que suscitin controvèrsia, a més de les novetats o posicionaments per les societats científiques toxicològiques.

La informació del SIT permet la realització d'una política de prevenció d'intoxicacions, tenint en compte el grup poblacional i la toxicitat del producte. D'una banda, adverteix les autoritats competents perquè prenguin les mesures oportunes i, de l'altra, elabora manuals i fullets divulgatius com: Prevenció de les intoxicacions en adults, Prevenció de les intoxicacions en nens, Prevenció de les intoxicacions per plantes, Prevenció de les intoxicacions per bolets i Prevenció dels accidents amb animals verinosos.

La Toxicologia Clínica

La Toxicologia Clínica tracta sobre l'estudi dels canvis fisiopatològics específics causats per agents tòxics de qualsevol procedència, sobre el tractament d'aquests esdeveniments i de tots els aspectes relacionats amb la interacció entre els productes tòxics i els humans. Aquestes exposicions als tòxics varien des de la sobredosi aguda, accidental o deliberada, fins a exposicions cròniques, tant ambientals com ocupacionals. Com a disciplina clínica que és, es recolza indefectiblement en la tasca mèdica que es dedica al diagnòstic i tractament de les malalties.

Fins i tot, el nom de "Toxicologia Clínica" indueix a alguns a polemitzar. Aquesta qüestió es resol als EUA i a altres zones per l'ús del

terme "Toxicologia Mèdica" per deixar clar que la definició es refereix a l'estudi clínic de pacients amb enverinament (per més que l'estudi post-mortem en el nostre àmbit és estudi de la Toxicologia Forense) encara que aquest tipus d'estudis pot il·luminar aspectes de la toxicologia clínica, sobretot quan els mesuraments de les concentracions de drogues o els perfils farmacogenètics es duen a terme.

En la dècada de 1960 i principis de 1970, els avanços científics que permetien mesuraments més precisos de concentració plasmàtica es trobaven en els seus primers dies. El desenvolupament de tècniques més específiques de cromatografia de gasos y cromatografia de líquids lligades a l'espectrometria de masses, l'ús d'isòtops estables i el desenvolupament de tècniques més precises i sensibles d'alt rendiment, permeteren més sensibilitat en els mesuraments, a un nivells que no era possible anteriorment.

Amb aquesta capacitat de mesurar la concentració de producte químic específic, per primera vegada, es va poder relacionar la concentració plasmàtica aconseguida pel tòxic amb l'efecte clínic observat. La majoria dels estudis sobre aquestes relacions es trobaven en el camp de la medicina cardiovascular, encara que el treball important es va dur a terme també en el camp de l'epilèpsia i de drogues psicoactives.

Durant la dècada de 1970, s'inicià el desenvolupament d'un enfocament més científic per a l'estudi del tractament de la sobredosi de drogues. En aquell moment, l'enverinament per salicilat era una preocupació important i s'utilitzava com a tractament la diüresi forçada alcalina, fins que el ja citat Berg publicà un article sobre l'ús de diürètics per facilitar la diüresi en aquesta opció terapèutica, actualment passada de moda.

Poc més es publicà sobre la relació directa dels nivells plasmàtics amb la gestió de la sobredosi i sobre el fet, ara absolutament obvi, que una faceta de tractament potencial seria reduir les quantitats de verí absorbides pel cos o, tal vegada, modificar la cinètica d'un fàrmac per reduir els nivells plasmàtics; encara que alguns estudis mostraren clarament les relacions entre les concentracions plasmàtiques del fàrmac, en aquest cas, els bloquejadors beta, i els efectes biològics.

Durant dècades, la rentada gàstrica havia estat, inevitablement, administrada en el tractament dels pacients intoxicats, sense tenir evidència de la seva efectivitat. La capacitat de mesurar les concentracions sanguínies de drogues, ara permetia als clínics mesurar l'eficàcia d'aquesta tècnica. En aquell moment, alguns ja qüestionaven els seus beneficis a causa d'una sèrie de documents publicats, entre els quals hi havia el de Neuvonen l'any 1983 (10). L'estudi de Neuvonen mostrà que el carbó activat és millor que la ipecacuana i Dawling (22) plantejà la interessant possibilitat que l'administració de carbó fins a 4 hores després de la ingestió de l'antidepressiu nortriptilina pot reduir les concentracions plasmàtiques d'una manera clínicament rellevant. És saludable reflectir que 30 anys després que aquest treball fos publicat, encara hi havia una incertesa significativa quant a l'interval de temps de la prestació de carbó activat de la intoxicació per antidepressius tricíclics.

Neuvonen, en particular, treballà molt en l'eficàcia del carbó; però com que realitzà l'estudi en voluntaris, molts de metges seguiren amb l'opinió que la rentada gàstrica i la ipecacuana tenien un paper important, fins a la publicació de documents de posicionament més definitius que van ser publicats a finals de l'any 1990.

La certificació d'estudis de Toxicologia als EUA s'inicià l'any 1974, quan l'AACT va establir *l'American Board of Medical Toxicology*

(ABMT), (ACMT des de 1993) per certificar els coneixements mèdics en el camp de l'especialitat de la Toxicologia Clínica. Aquesta subespecialitat fou reconeguda per *l'American Board of Medical Specialties* l'any 1992. L'any 1985, una segona certificació, *l'American Board of Applied Toxicology* (ABAT) s'establí pel reconeixement de la resta d'especialistes no mèdics.

Les societats científiques internacionals

Europa

La *European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists* (EAPCCT) es fundà l'any 1964, té actualment 272 membres de 56 països. Organitza anualment un congrés internacional, enguany es celebrà, durant el mes de maig, a Londres, UK (23).

L'EAPCCT pretén fomentar una millor comprensió dels principis i la pràctica de la toxicologia clínica amb la finalitat de prevenir l'enverinament i promoure una millora en l'atenció al pacient enverinat, especialment a través de Centres d'Informació Toxicològica i de Centres de Tractament de Substàncies Tòxiques; també pretén unir en un sol grup de persones les activitats professionals que s'ocupen de la toxicologia clínica, ja sigui en un centre de verins, una universitat, un hospital, o des del govern o de la indústria. També vol fomentar la investigació en tots els aspectes d'enverinament; facilitar la recopilació, l'intercanvi i la difusió de la informació pertinent entre els membres individuals, centres de verins i organitzacions interessades en toxicologia clínica; promoure la formació i establir normes per a la pràctica de la toxicologia clínica i fomentar un alt nivell professional en els centres de verins i en el tractament de pacients intoxicats en general.

Estats Units

A la dècada dels anys 60, del passat segle XX, paral·lel al procés d'estructuració i organització de l'atenció urgent als hospitals, van començar a aparèixer les primeres societats científiques dedicades específicament a la Toxicologia Clínica —*European Association of Poisons Centris and Clinical Toxicologists* (EAPCCT) l'any 1964 i *American Academy of Clinical Toxicology* (AACT) l'any 1968— creades amb l'objectiu d'aprofundir en el coneixement i la comprensió del diagnòstic i tractament de totes les formes d'intoxicació i fomentar el desenvolupament de teràpies segures i eficaces i de tecnologies per al tractament de la intoxicació humana i animal. També cal destacar que l'any 1974, l'AACT establí *l'American Board of Medical Toxicology* (ABMT) per certificar els metges en l'especialitat de la toxicologia clínica.

L'AACT fou fundada, l'any 1968, per un grup de científics amb la finalitat específica d'avançar en el diagnòstic i tractament de les intoxicacions. La seva missió fou unir els clínics, i altres científics, les investigacions dels quals, clíniques i acadèmiques, estiguessin focalitzades en la Toxicologia Clínica i ajudar-los en el desenvolupament de teràpies segures i efectives i en el desenvolupament de tecnologies per al tractament de les intoxicacions. Actualment, l'AACT és una organització internacional, els membres de la qual són toxicòlegs clínics i d'investigació, metges, veterinaris, infermers, farmacèutics analistes clínics, higienistes industrials i professionals dels centres d'informació toxicològica (Poison Information Center Specialists) i altres especialistes relacionats.

L'AACT, afiliada amb moltes organitzacions professionals, realitza congressos anuals juntament amb *l'American and Canadian Associations of Poison Control Centers* i *l'American College of Medical Toxicology*. És també membre fundador de la *World Federation of Associations of Clinical*

Toxicology Centers and Poison Control Centers, tutelat per la Organització Mundial de la Salut.

El fundador de l'AACT fou Eric Comstock, metge i microbiòleg de Texas, persona multidisciplinària que, a causa d'un incident específic (publicació de la Llei d'etiquetatge de substàncies perilloses) va tenir la idea i donà l'impuls per iniciar una organització específicament relacionada amb els assumptes d'intoxicació en éssers humans.

Com que la major part de les intoxicacions greus eren autolítiques i pràcticament cap metge se sentia còmode en el tractament d'aquestes intoxicacions, la necessitat d'una referència ràpida d'algú més expert en situacions tòxiques va fer que Comstock es posés a treballar i dissenyà anàlisis ràpides (spot test); tot això ho descriu Comstock a “Les arrels i els Cercles de la Toxicologia Mèdica” (24).

La revista *Clinical Toxicology*.

Clinical Toxicology és la revista oficial de les dues societats científiques més importants en Toxicologia Clínica, *l'American Academy of Clinical Toxicology* (AACT) i *l'European Association of Poisons Centris and Clinical Toxicologists* (EAPCCT), així com de *l'American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) i reflecteix les inquietuds professionals i el millor judici científic de les seves dues societats patrocinadores.

Fins l'any 2004 es publicà amb el nom “*Journal of Toxicology Clinical Toxicology*”. Es editada per Informa Healthcare amb una freqüència de 10 números per any (índex d'ímpacte 1.617).

L'objectiu de *Clinical Toxicology* és ser el diari de més interès per a tots els qui practiquen la toxicologia clínica, ja sigui en un hospital, en un centre d'intoxicacions, en les institucions acadèmiques, del govern o de la

indústria. També és d'interès per a tots els professionals de la interfície de la toxicologia clínica amb la medicina ocupacional i ambiental, la medicina de salut pública, la toxicologia reguladora, la farmacologia i la farmàcia, i l'analítica i la patologia forense. Publica cada any *l'Annual Report of the AAPCC. Toxic Exposure Surveillance System. Toxic Exposure Surveillance System* (TESS), dades compilades per la *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) en nom dels centres d'informació toxicològica d'Estats Units.

Espanya

L'associació de científics per a temes de toxicologia relacionats amb la clínica es tractava en un àmbit general (*Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular* que té una comissió de fàrmacs i toxicologia clínica). Mes concretament dedicada a la Toxicologia, va sorgir la *Asociación Española de Toxicología AETOX*, amb una Secció específica de professionals lligats amb la Toxicología Clínica, que fou l'impulsora de les Unitats de Toxicologia Clínica., i fa uns pocs anys, va sorgir la societat específica, la *Fundación Española de Toxicología Clínica* (FETOC).

AETOX és una associació de caràcter civil sense ànim de lucre. L'objectiu fonamental d'aquesta associació és propiciar la relació i la cooperació entre els seus membres i amb altres associacions nacionals i internacionals, a més de coordinar els seus esforços, a fi de contribuir al desenvolupament i a la difusió dels coneixements científics en les diferents àrees de la Toxicologia. Així mateix, organitza o contribueix a la organització de reunions i cursos d'ampliació de coneixements. Per aquest motiu, com a mínim cada dos anys, celebra el *Congreso Español de Toxicología*. També fomenta la creació de grups de treball i de seccions

especialitzades, i s'ocupa de l'edició de publicacions toxicològiques, d'assessor a organismes públics, de fomentar la creació de beques per a l'ampliació d'estudis toxicològics i de col·laborar amb la Universitat i altres institucions públiques o privades per al desenvolupament científic i tècnic de la Toxicologia. Publica de manera intermitent la Revista de Toxicologia.

La Fundación Española de Toxicología Clínica (FETOC), fundada fa pocs anys, té com a objectius promoure i realitzar activitats d'investigació científica i de formació en l'àmbit de la toxicologia clínica; definir i establir projectes i programes per a la realització d'aquesta investigació; difondre la toxicologia clínica davant la societat, les autoritats sanitàries i en tots aquells àmbits en què resulti oportú, amb la finalitat d'obtenir el reconeixement oficial com a activitat sanitària i professional específica; així com difondre els treballs efectuats pel seu col·lectiu, editar tot tipus de publicacions, divulgar científicament qüestions relatives a la salut en general i a la toxicologia clínica en particular.

Així mateix, ha de procurar promoure i realitzar campanyes d'informació als ciutadans en matèria de sanitat i salut, específicament, en els aspectes relatius a la toxicologia clínica; afavorir les relacions i els intercanvis amb altres institucions científiques, docents i fundacions, nacionals i internacionals, tant de la toxicologia clínica com d'altres especialitats mèdiques i quirúrgiques i d'altres branques de la toxicologia; a més de realitzar activitats relacionades amb la cooperació internacional al desenvolupament, en l'àmbit de la salut i de la prevenció i, també, en l'atenció a les intoxicacions.

S'ha de destacar que la FETOC, conscient de la mancança d'estudis reglats dins l'àmbit de l'especialitat, declara la seva intenció de promoure

l'acreditació clínica dels professionals de la toxicologia clínica, bé de forma pròpia, en col·laboració amb altres societats i institucions científiques nacionals o estrangeres, o a través de les conselleries de sanitat o del ministeri corresponent.

Els serveis de Toxicologia Analítica

La Toxicologia Analítica s'ocupa de la detecció, la identificació i el mesurament dels compostos estranys (xenobiòtics) en mostres biològiques. Aquests compostos poden ser productes químics, pesticides, productes farmacèutics, drogues d'abús i toxines naturals.

La Toxicologia Analítica pot ajudar en el diagnòstic, l'avaluació, el tractament, el pronòstic i la prevenció d'intoxicacions. Els laboratoris d'anàlisis toxicològics poden estar involucrats en una àmplia gamma d'activitats com l'avaluació de l'exposició després d'incidents amb productes químics, el monitoratge de drogues terapèutiques (25), les anàlisis forenses i el monitoratge de drogues d'abús. També poden estar involucrats en la investigació com, per exemple, la determinació de les característiques toxicocinètiques d'absorció, de distribució, del metabolisme i d'excreció o de l'eficàcia dels nous règims de tractament (26).

Una tasca preliminar essencial per establir un servei de toxicologia analítica és fer un estudi detallat dels problemes toxicològics percebuts o oposats a la regió o al país. Aquests problemes poden ser clínics (no només la intoxicació aguda, sinó també els efectes adversos de l'abús de fàrmacs i el contingut), forenses, ocupacionals o ambientals.

En planificar el desenvolupament d'un servei de toxicologia analítica, s'han de tenir en compte una sèrie de consideracions: incloure el patró de la intoxicació i, per tant, les substàncies específiques que seran necessàries per fer les anàlisis, la infraestructura existent, la disponibilitat de suport tècnic, les peces de recanvi i els reactius dels proveïdors, la disponibilitat del personal específic i la capacitat de formar el nou personal a fi de proporcionar un desenvolupament professional continu (27).

El diagnòstic, l'avaluació i el tractament de certs tipus d'intoxicació requereixen un servei de laboratori amb mitjans per dur a terme anàlisis toxicològiques i investigacions biomèdiques. Aquest servei és especialment important per als establiments mèdics que tracten casos d'intoxicació, ja que sense dades analítiques no és possible enfocar com cal molts dels problemes toxicològics. Aquestes dades són necessàries, sobretot, per formular el diagnòstic i per refermar les decisions sobre l'aplicació de diferents mètodes terapèutics amb la intenció de millorar el pronòstic.

També són indispensables les dades analítiques per a la investigació i la vigilància de les poblacions exposades a tòxics químics. Un servei de laboratori ideal permetrà identificar, caracteritzar i quantificar substàncies tòxiques en mostres biològiques i no biològiques com, per exemple, humors corporals (sang i orina), pèl i ungles, residus presents en el lloc de la intoxicació, així com toxines naturals i substàncies, presumiblement, verinoses.

Si el laboratori ja disposa d'una instal·lació general, es podran aplicar algunes directrius generals que s'adaptin a les circumstàncies locals per establir un servei de toxicologia analítica.

Els laboratoris d'anàlisis reben cada vegada més sol·licituds d'identificació de substàncies susceptibles d'abús (28). En els centres de

toxicologia clínica poden arribar a representar un 10% dels casos atesos, sols o en combinació, en els quals l'efecte d'una substància pot emmascarar els d'una altra. A més, la freqüència de les intoxicacions medicamentoses agudes augmenten de manera constant i, avui en dia, plantegen un veritable problema de salut pública. Aquest fet, és particularment evident pel que fa al consum desmesurat de les drogues psicotròpiques, la qual cosa explica, en part, la gran freqüència d'autòlisis medicamentoses.

Amb els anys, el ràpid desenvolupament de la toxicologia analítica ha permès el reconeixement d'aquesta especificitat en diversos camps: toxicologia forense, toxicologia industrial, toxicologia ambiental, toxicologia dels aliments i toxicologia hospitalària. En l'àmbit hospitalari, aquesta activitat ha estat, durant molt de temps, generada en els laboratoris d'anàlisis clíniques o de bioquímica.

S'ha produït una gran revolució tecnològica durant els últims vint anys (particularment visible en el camp de la toxicologia). Aquest avanç permet que, actualment, estiguin disponibles equips i tècniques instrumentals que, fa pocs anys, eren impensables en un hospital de tercer nivell; concretament, les tècniques de base cromatogràfica, tant de gasos com la líquida d'alta resolució, en ser acoblades a detectors de masses, sols o en tàndem, ens permeten tenir la gairebé absoluta garantia que la molècula tòxica (medicaments, drogues, plaguicides, dissolvents, alcohols, etc.) pot ser identificada perfectament.

Aquestes instrumentacions, evidentment, requereixen un alt grau d'especialització tant per al seu ús correcte com per a la necessària interpretació dels resultats generats. Disposar d'aquesta tecnologia i del personal adequat, que pot donar resultats en les primeres fases de la intoxicació, provoca un increment de la qualitat assistencial i de la seguretat del procés d'atenció a l'intoxicat, en aportar informació objectiva

rellevant per corroborar o descartar l'orientació diagnòstica, confirmar el motiu d'ingrés i reforçar l'informe d'alta per instaurar, modificar o mantenir un tractament.

L'increment del grau de coneixement del tòxic implicat, objectivant dades fonamentals com la concentració sanguínia i el seu comportament toxicocinètic, és interessant especialment amb els nous fàrmacs emergents, dels quals no es disposa de la suficient casuística com a causants d'intoxicació.

Les tècniques citades de base cromatogràfica encara no estan prou difoses en països com el nostre. No obstant això, en un àmbit tecnològic inferior, sí que estan àmpliament disponibles en un laboratori clínic hospitalari de nivell mitjà altres instrumentacions espectrofotomètriques, immunoquímiques o quimioluminiscentes, la major part de les quals són automatitzables i integrades, o no, en autoanalitzadors complexes.

Aquestes tecnologies, majoritàriament les més utilitzades per la comunitat analítica, són capaces de donar respostes quantitatives en mostres sèriques amb un grau d'especificitat i de sensibilitat analítiques adequat al seu ús clínic per a una àmplia varietat de fàrmacs molt utilitzats en la clínica terapèutica i que solen ser utilitzats en els intents d'autòlisis (cardiotònics, antiepilèptics clàssics, etc.).

Un cas especial és el dels immunoassajos utilitzats per al cribratge de les anomenades drogues d'abús en orina que, malgrat estar dissenyats per a una funció no clínic, com és el control en el mitjà laboral, són àmpliament usats de manera rutinària en la comunitat clínic, a causa de la gran quantitat de casos presentats provocats per aquests tòxics i, també, per la seva facilitat d'ús (29).

Aquests assajos ofereixen una indicació qualitativa de presència o d'absència del tòxic individual, del seu metabòlit principal (cocaïna, cànnabis, àcid lisèrgic) o del grup farmacològic (amfetamines, barbiturats, benzodiazepines, opiàcies i antidepressius tricíclics) per sobre d'una quantitat especificada, punt de tall o *cutoff*. El panell de drogues que ofereix la indústria és ampli i darrerament s'observa un increment de l'oferta (metabòlits de metadona, 3-acetil-morfina).

Tots aquests immunoassajos, en general, estan limitats pels falsos positius causats per la reactivitat creuada amb compostos relacionats estructuralment, sense poder descartar tampoc la possibilitat de falsos negatius en algunes determinacions concretes, com succeeix en el cribratge de benzodiazepines (30), que és una de les limitacions més evidents d'aquest tipus d'assajos i que, a causa del seu caràcter qualitatiu, dicotomitza els resultats en positius o negatius en funció d'un valor de tall que s'estableix, no per consideracions clinicopatològiques sinó per raons administratives i metodològiques. Així, un punt de tall definit per a una determinada quantitat de tòxic (per exemple 300 ng/ml en opiàcis) no implica, en absolut, que el pacient que presenta en orina una quantitat superior estigui intoxicat per aquesta substància, sinó només la presència del tòxic.

Encara que, a priori, des d'un punt de vista teòric, resulti inqüestionable la necessitat de corroborar el diagnòstic clínic d'intoxicació per un determinat fàrmac amb la confirmació analítica de la presència del tòxic en els fluids biològics del pacient, i malgrat l'àmplia oferta analítica possible, si tenim en compte el perfil epidemiològic actual, amb el ràpid desenvolupament i la incorporació en el mercat de nous fàrmacs, principalment els psicòtrops, la major part dels casos atesos per intoxicacions causades per fàrmacs han de ser tractats abans de disposar de

la confirmació analítica de la identitat i la quantitat de tòxic, basant-se només en un bon diagnòstic clínic (31); per tant, són gairebé anecdòtics els casos en què el tractament depèn del resultat analític. L'accés a les dades analítiques de confirmació, fins i tot en cas de no estar disponible en les primeres hores posteriors a l'ingrés, pot ser de gran utilitat docent al clínic, ja que li permet relacionar, sense cap dubte, signes i símptomes clínics amb nivells plasmàtics de tòxic concret.

Metodologies

Les anàlisis es poden fer en mostres biològiques i no biològiques com, per exemple, sang, orina, pèl, ungles o en els residus d'una escena amb la finalitat d'identificar i quantificar substàncies tòxiques.

L'interval de detecció de xenobiòtics en sang es xifra en hores; en l'orina, en dies, i en el pèl, en diversos mesos, fins i tot en anys. Si sabem que el creixement del pèl és de prop d'un centímetre al mes, cada centímetre és l'indicador mensual de l'exposició a xenobiòtics, els quals s'incorporen a la rica trama proteica del cabell a partir de les proteïnes de la microcirculació capil•lar sobre les quals són fixades. Encara que la major part de substàncies mostren una bona fixació, algunes molècules són més difícils d'implementar a causa de les baixes concentracions en la sang circulant, o a la baixa afinitat amb les proteïnes a causa de les propietats fisicoquímiques de la molècula.

La preanalítica

Els recents avanços en la preparació de mostres també han fet importants contribucions a l'anàlisi toxicològica. Per tant, l'extracció en fase líquida és reemplaçada en moltes aplicacions per l'extracció en fase

sòlida (SPE o EPS) (32). La fase de desenvolupament, l'ús de nous polímers, per exemple, permet l'anàlisi qualitativa i quantitativa de 61 pesticides polars i no polars a partir de dos EPS selectius La microextracció en fase sòlida (SPME i SPME) va ser desenvolupada, originalment, per a l'anàlisi de dissolvents sense contaminants orgànics volàtils en mostres ambientals. Aquesta és una tècnica molt interessant, no només per a les molècules d'alcohol i altres volàtils, sinó també per a una àmplia varietat de substàncies i matrius. L'ús de tècniques convencionals per derivatització de bromur de tipus pentafluorobenzil acoblada a cromatografia líquida amb detector de masses permet guanys enormes en la sensibilitat, fins a arribar a l'atomol (10⁻¹⁸) i obre noves perspectives en l'estudi d'esteroides.

L'anàlisi toxicològica bàsica

A més de les tècniques i dels procediments específics per identificar el tòxic en els fluids biològics de l'organisme, que hem repassat en les línies precedents, i per determinar-lo quantitativament, el Laboratori proporciona ajuda en el procés d'atenció al malalt intoxicat amb l'aportació de les proves d'hematologia i de bioquímica denominades "bàsiques". Aquestes variables analítiques, no específiques, aporten informació (com la glucosa, la creatinina, el lactat, els electròlits, etc (33). sobre l'estat general metabòlic i homeostàtic del pacient intoxicat.

En alguns casos, els resultats de les anàlisis es poden sol·licitar amb caràcter d'urgència per poder determinar el tractament més adequat de la intoxicació, per exemple, paracetamol (acetaminofèn), ferro o metanol. Per a altres tipus d'intoxicació la confirmació analítica urgent és menys necessària. Mentre que la determinació d'una sèrie de paràmetres és útil en toxicologia d'emergència, el perfil analític bàsic presenta un gran valor per

a l'orientació diagnòstica, ja que sempre té prioritat sobre l'anàlisi toxicològica, que ocupa més temps.

El clínic sempre ha d'intentar identificar el tòxic que ha causat el quadre clínic que s'observa en el pacient; però, no ha de permetre que la recerca del tòxic demori la presa de mesures terapèutiques vitals. Així, en tota actuació clínica toxicològica, es poden diferenciar tres fases ben definides: en primer lloc, tractament simptomàtic del pacient i assegurar la viabilitat de les vies venosa i aèria (mètode escandinau); en segon lloc, administració eventual d'antídots, i en tercer lloc, prendre les mesures apropiades per prevenir l'absorció del tòxic i procurar evacuar-lo al més aviat possible.

En qualsevol cas, és necessari monitorar paràmetres bioquímics durant el tractament del pacient intoxicat, ja que, com s'ha dit, el principi bàsic de tota actuació toxicològica clínica es basa a tractar el pacient més que la intoxicació, interessa més la cura del pacient que la identificació analítica del tòxic causant (per tant, un pacient exposat al fum, en què la concentració de monòxid de carboni no explica la intensitat de l'acidosi làctica es tracta amb hidroxocobalamina, antídot contra el cianur, sense esperar el resultat de l'assaig).

Així, la informació proporcionada pel pH, per la gasometria i l'hiat osmolar (osmolar gap) en les intoxicacions per alcohols és de gran utilitat clínica (34). En la intoxicació per paracetamol, s'obté també la informació necessària amb la determinació de transaminases, ja que el fetge és l'òrgan diana d'aquesta prevalent intoxicació, i amb la determinació de l'àcid làctic per avaluar l'estat oxidatiu de l'organisme.

Fonamentals també, en el camp de la toxicologia clínica, són les determinacions basades en càlculs. Així, el càlcul del forat aniònic i del hiat osmolar són de gran utilitat per a l'avaluació del pacient intoxicat.

Altres variables analítiques es poden considerar com a biomarcadors de la intoxicació i són molt útils per a la valoració clínica de determinades intoxicacions, independentment de la falta d'especificitat. Per a algunes intoxicacions concretes, altres determinacions més específiques actuen com a biomarcadors d'exposició, com és el cas de la cooximetria en les intoxicacions per CO i en les metahemoglobinèmies, o com a biomarcadors d'efecte com es considera la determinació de colinesterasa plasmàtica en les intoxicacions causades per insecticides organofosforats o carbamats.

L'anàlisi especialitzada

Les darreres dècades han aportat grans progressos en el camp de la resposta analítica a les síndromes més importants de la toxicologia clínica. L'analista especialitzat en toxicologia utilitza diferents tipus de tècniques (principalment les cromatogràfiques i les electroforètiques).

Les tècniques cromatogràfiques han substituït les reaccions colorimètriques imprecises i inespecífiques. L'avenç decisiu s'ha aconseguit, tant en la cromatografia líquida com en la de gasos, amb l'acoblament de les tècniques cromatogràfiques amb el detector d'espectrometria de masses (GC / MS, LC / MS). A més, la miniaturització dels equips, la millora dels processaments de senyals que usen computadores, el desenvolupament de mètodes de preparació de mostres biològiques i el menor cost dels equips, ha convertit la cromatografia, tant líquida com de gasos, en part de l'equipament essencial per a l'anàlisi toxicològica, amb nombroses aplicacions disponibles.

Els detectors

El desenvolupament dels detectors ha estat crucial en el desenvolupament de les tècniques cromatogràfiques. L'efluent de la columna cromatogràfica ha de ser detectat per un sistema. Els detectors més usats actualment són dos:

En la CG, el més usat i més específic és el detector de masses (MS), sol o en tàndem (MS/MS), que permet la determinació del pes molecular de l'anàlit i/o el seu patró de fragmentació, aportant el valor de la relació carrega/massa.

En la LC, el més popular és el detector UV de fotodíodes en sèrie, més conegut pel nom anglès diode array. En aquest detector, l'efluent és contínuament mesurat en una o en diverses longituds d'ona de l'espectre UV.

Altres detectors continuen utilitzant-se per a aplicacions concretes, com, per exemple, el detector de ionització de flama *flame ionization detector* (FID) en el qual l'efluent de la columna s'injecta a través d'una flama d'hidrogen, que mesura la conductivitat. Usat només en la GC amb l'afegit de la preparació de la mostra amb l'espai en cap (*heat space*) s'utilitza per a la determinació d'alcohols volàtils.

El detector de fluorescència irradia l'efluent amb una determinada longitud d'ona i en mesura la fluorescència. Al contrari que l'anterior, s'utilitza només en la LC amb el detector fotomètric de flama *flame photometric detector* (FPD) on l'eludit de la columna és cremat també en flama d'hidrogen i la llum de la flama és filtrada cap a un detector òptic. S'utilitza en la detecció del sofre i del fòsfor. El detector de nitrogen fòsfor *nitrogen phosphorus detector* (NPD), s'usa només en la CG per a la determinació de pesticides organofosforats.

El detector de captura electrònica *electron capture detector* (ECD) és el detector conegut més sensible, permet la detecció de molècules orgàniques amb grups halur, nitre, etc.

GC/MS

La tècnica de cromatografia de gasos amb detector de masses GC/MS ha evolucionat molt, s'aconsegueix una alta velocitat en utilitzar columnes molt curtes (de 5 metres, en lloc de 30 metres) i de petit diàmetre (de 0,1 mm, en lloc de 0,25 mm), i també per al trànsit del gas portador. Si hi afegim l'alta sensibilitat de la darrera generació de dispositius utilitzats per injectar volums molt petits, es fa possible aconseguir resultats d'anàlisi en un temps molt reduït, menys de 5 minuts per al fàrmac.

LC/MS

La cromatografia líquida-espectrometria de masses (LC-MS, o, alternativament, HPLC-MS) és una tècnica química analítica que combina les capacitats de separació física de cromatografia líquida amb les capacitats d'anàlisi de masses d'espectrometria de masses. La LC-MS és una tècnica de gran abast usada per moltes aplicacions que té molt alta sensibilitat i selectivitat. Generalment la seva aplicació està orientada cap a la detecció i identificació general de productes químics en la presència d'altres productes químics (en una barreja complexa). Les limitacions de la LC-MS en la detecció de drogues en orina d'anàlisi és que sovint no aconseguix distingir entre els metabòlits específics, en particular amb la hidrocodona i els seus metabòlits. A les mostres d'orina s'utilitza per detectar categories específiques de medicaments(35).

La LC/BD (LC-*diode array*) és la tècnica bàsica per a moltes altres molècules en toxicologia hospitalària. Hi ha un conjunt comercialitzat per Bio-Rad (Vitry-sud-Seine, França) des de fa molts anys: el sistema de Remedi® és un cromatògraf líquid d'alta pressió totalment automatitzat que utilitza quatre columnes en sèrie per a la purificació de la mostra i la separació dels compostos. La detecció es realitza amb l'adquisició contínua dels espectres de les substàncies eluïdes entre 193 nm i 305 nm. El dispositiu és molt adequat per al cribratge en les intoxicacions d'emergència pels antidepressius tricíclics; però no per a la quantificació (36). Desgraciadament, l'importador d'aquest instrument a Espanya el deixà de comercialitzar fa uns anys.

ICP-MS

L'espectrometria de masses amb font de plasma d'acoblament inductiu *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* (ICP-MS) és una tècnica d'anàlisi inorgànica que és capaç de determinar i de quantificar la majoria dels elements de la taula periòdica en un rang dinàmic lineal de 8 ordres de magnitud (ng/l –mg/l). La ICP/MS té com a principals avantatges l'alta precisió, els límits de detecció baixos (d'unes poques ppb –ppt que la fa ideal per a l'anàlisi d'elements traça) i el cost econòmic baix, a més, analitza la major part dels elements i dels isòtops presents en la taula periòdica de manera simultània en poc menys de dos minuts.

La tècnica d'ICP-MS combina dues propietats analítiques que la converteixen en un instrument potent en el camp de l'anàlisi de traces multielemental. D'una banda, obté una matriu lliure d'interferències a causa de l'eficiència de ionització del plasma d'argó i, d'altra banda, presenta una alta relació senyal-soroll característica en les tècniques d'espectrometria de masses. La mostra líquida és vaporitzada i ionitzada gràcies a un plasma d'argó. Els ions, una vegada formats, passen a l'espectròmetre de masses on

se separen mitjançant un analitzador, la qual cosa permet detectar-los. Aquesta tècnica d'espectrometria d'emissió pot treballar en una gran població d'àtoms excitats, de l'ordre de 90% per a la majoria dels elements, a causa de la temperatura molt alta dins el plasma, prop de 7.000°C. Aquest desenvolupament es produeix en detriment de l'espectrofotometria d'absorció atòmica de flama (FAAS) o de l'electrotèrmica (SAAET), en què les aplicacions per a toxicologia clínica són més limitades. Així, el nombre d'elements que poden ser quantificats en una concentració per sota de 10 ppb és de 65 per l'ICP/MS, per tan sols 24 per la FAAS, i del 46 de SAAET.

La primera àrea en què la tècnica ICP/MS mostra la seva superioritat és en la determinació de metalls comuns amb els nous enfocaments: la revaluació a la baixa dels valors habituals per a molts d'elements, com per exemple, la participació de petites quantitats de mercuri d'amalgames dentals, o com la possibilitat del mesurament del plom en el plasma (el 0,4% de plom en la sang total) que sembla ser un indicador millor de l'exposició al plom que el total de plom en la sang, o la determinació de Arsènic en mostres de cabell (37).

L'IPS també permet una detecció simultània de molts d'elements, en general en una manera semi-quantitativa, a la recerca d'un dèficit d'un nutrient essencial, o la detecció de l'exposició al metall tòxic. El segon àmbit en què l'ICP/MS mostra la seva superioritat sobre el SAAET és en la identificació i quantificació d'un metall. Els metalls poden estar presents en els mitjans biològics en diverses formes minerals o orgàniques i també amb valències diferents, que poden mostrar toxicitats molt diferents associades amb aquesta condició. Per tant, l'arsènic orgànic (arsenobetaïna en els aliments) no és tòxic, mentre que l'arsènic inorgànic és un poderós verí (triòxid d'arsènic). De manera similar, el crom trivalent no és tòxic, en

contrast amb el crom hexavalent. Per poder fer aquestes distincions, és necessària una tècnica de separació prèvia, com la LC, i és en aquest context, que la ICP/MS és una tècnica d'elecció per a l'acoblament amb cromatografia líquida (LC). Amb aquest acoblament es poden separar en menys de 3 minuts quatre compostos d'arsènic.

La tercera àrea en què l'IPS sobresurt és amb els isòtops estables. Treballs recents han millorat, en gran mesura, el coneixement sobre els canvis i el metabolisme de diversos elements mitjançant l'ús de traçadors isotòpics (els isòtops estables, no radioactius). Així l'ús de ^{26}Al va mostrar que l'acumulació d'alumini en les cèl·lules cerebrals pot ser un factor que contribueix a la malaltia d'Alzheimer. La determinació dels isòtops estables també és molt valuosa per conèixer l'origen de la contaminació o de l'enverinament. En la intoxicació per plom, per exemple, la proporció respectiva dels quatre isòtops estables ^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb , ^{208}Pb ajuda a aclarir la font d'exposició: per terra, per combustible amb plom, per la pintura o per l'alimentació. També està establert que la proporció respectiva dels isòtops estables varia en el curs del temps depenent de l'origen geològic del metall, la qual cosa fa possible la seva aplicació en l'etnotoxicologia.

Tècniques electroforètiques

Entre les tècniques d'electroforesis, l'electroforesi capil·lar (EC) s'ha convertit en un mètode de separació efectiva de molts de xenobiòtics en toxicologia clínica i forense.

L'EC constitueix una tècnica de separació basada en la migració diferencial de molècules (ADN, proteïnes, ions inorgànics, carbohidrats, esteroides, fàrmacs, etc.) subjectes a un camp elèctric (de 100 a 500 V/cm) a través d'un capil·lar de menys de 50 μm de diàmetre.

L'electroforesi capil•lar, en els últims anys, ha assolit una gran importància en medicina en permetre conèixer la seqüència completa del genoma humà. Presenta la versatilitat de poder separar aminoàcids, àcids orgànics, ions inorgànics, carbohidrats, esteroides, tiols, contaminants alimentosos, material genètic i alguns fàrmacs importants en l'estudi de diferents branques a l'àrea de la salut. Usualment, l'anàlisi dels diferents anàlits es pot fer en uns minuts amb petites quantitats de mostra (nanolitres), amb una alta reproductibilitat i amb un error estàndard relatiu de temps de migració inferior al 0,5%.

Entre les seves aplicacions en el camp de la TC, l'anàlisi de l'orina per a la identificació de substàncies il•lícites (opiacis, barbitúrics, benzodiazepines, amfetamines i morfina) i en l'acoblament amb la quimioluminescència (ECL), la detecció de fàrmacs psicotròpics (amitriptilina, doxepina, clorpromacina) en els tractaments psiquiàtrics, a més de la detecció de verins i toxines en fluids i teixits humans. Així mateix, s'han desenvolupat altres protocols per a l'anàlisi de la psilocibina, la cocaïna, els cannabinoïdes i per a diferents isòmers de la metamfetamina. S'ha utilitzat també per a l'anàlisi de pesticides.

La pràctica de la Toxicologia Clínica a l'Estat Espanyol

Al nostre Estat no és reconeguda, oficialment, la Toxicologia Clínica com a especialitat mèdica. L'any 1996, es publicà en el Butlletí Oficial de l'Estat la Resolució del Consell d'Universitats, per la qual es crea l'Àrea de Toxicologia a les universitats espanyoles, amb un programa formatiu, en el qual participen diverses facultats amb estudis de pregrau i de postgrau; però, sense que s'hagin unificat els continguts i, en l'àmbit concret de la Medicina, sense que s'hagin definit les matèries bàsiques unificades per a les facultats espanyoles. Fins ara, el seu contingut es trobava dispers en els estudis de la llicenciatura de medicina (trastorns d'origen etílic, especialment hepatopancreàtics i neurològics, o originats pel tabac, en particular a nivell pulmonar i vascular, etc.).

La toxicologia clínica (TC), com a part de la toxicologia general i de les disciplines clíniques, entra de ple a Espanya a partir de la seva inclusió formal en el nou pla d'estudis de Medicina —fins ara només en algunes Universitats— a l'Estat Espanyol (any 1990) (38), formant part, com a assignatura troncal, de l'apartat de Medicina i Cirurgia d'Àparells i Sistemes, segregada de la matèria destinada a la Toxicologia Legal (TL). En els concursos recents d'accés a professor universitari, s'ofereixen places, per una banda de Toxicologia i, per l'altra, de Medicina Legal i Forense (juliol de 2004); però no de TC, com a tal, encara que comencen a dotar-se, tímidament, places de professors associats per a àrees clíniques d'atenció toxicològica.

A les nostres facultats de medicina i als hospitals annexos, s'observa una similitud amb el desenvolupament científic i assistencial de la

Toxicologia amb la qüestió (no resolta) de la Immunologia que també abasta un camp ampli, de base científica, que s'haurà d'obrir als seus components (per exemple, Immunologia Clínica i Toxicologia Clínica, respectivament), si bé integrant-los permanentment, però prodigant el seu desenvolupament i l'expansió en què ens trobem

Dos aspectes, propiciats per l'augment de sensibilitat social sobre aquest tema, han implementat intensament el quefer de la Toxicologia: els efectes no desitjats dels fàrmacs i els efectes derivats de la divulgació, sense fonaments, que les herbes medicinals, com que són remeis naturals d'ampli ús, no tenen efectes nocius. En tot cas, es desprèn la forta implicació de les administracions públiques en aquesta temàtica (mediambiental, laboral, alimentària, fàrmacs).

L'atenció dels pacients amb intoxicació aguda concerneix, inicialment, a l'Hospital i, a causa del buit legal existent, pot recaure en diferents serveis clínics. Com que l'intoxicat, algunes vegades és un malalt crític, l'atenció recau en els serveis de medicina intensiva —és molt destacable l'aportació del grup d'intensivistes de Catalunya (GITAB)⁽³⁹⁾ de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica (SOCMIC)—no obstant això, en la major part dels casos, la via d'entrada d'intoxicats a un hospital és, principalment, a través dels serveis d'urgències mèdiques, on se'ls presta els primers auxilis com a complement als que han aportat, si és el cas, els equips mòbils d'assistència mèdica urgent. Segons l'evolució del pacient, pot ser donat d'alta directament des del Servei d'Urgències o bé ser traslladat a diferents serveis, fonamentalment, de Medicina Interna, Psiquiatria i Medicina Intensiva. Aquesta situació ha generat que el toxicòleg clínic sigui un especialista sense especialitat, que ha anat establint aliances estratègiques i creant relacions de simbiosi amb diferents

serveis i especialitats, de manera semblant al cranc ermità com exposa el Dr. Santiago Nogué(40).

Seria molt necessari, perquè se superés aquest handicap, que, com en altres països, es reconegués l'especialitat de Medicina d'Urgències. Regular, organitzar i emparar oficialment aquesta activitat de la Medicina, fomentaria, sens dubte, que la Toxicologia Clínica reforqués la seva situació. En aquest sentit, cal destacar els esforços dels denominats “urgenciòlegs” a través de la revista Emergències, per al reconeixement oficial de l'especialitat de Medicina d'Urgències i Emergències (MUE) que esperem que puguin donar els seus fruits al més aviat possible (41).

Els registres hospitalaris d'intoxicacions a Espanya

El registre detallat dels casos d'intoxicacions és una peça bàsica per poder desenvolupar un treball assistencial de qualitat en el camp de la Toxicologia, ja que és necessari conèixer les característiques de la intoxicació a l'àrea geogràfica propera per estudiar els patrons de consum de tòxics i per analitzar les tendències en les intoxicacions, alhora que permet objectivar dades purament assistencials, establir la quantitat de recursos aplicats en aquesta assistència i identificar aspectes tan rellevants com la qualitat de l'assistència que s'ofereix a aquests pacients.

Des de la creació del registre hospitalari d'intoxicacions del món, el mes de novembre de 1953, en el Presbiterian Saint Luke Hospital de Chicago, hi ha centres receptors que registren les dades que concerneixen a les intoxicació, a més de facilitar informació, ràpida i fiable, per ajudar tant al coneixement del tòxic implicat com del tractament més adequat, la qual cosa ha mostrat ser un instrument bàsic i essencial.

Al nostre país (42), hi ha un dèficit evident de registres específics d'algunes patologies. L'absència d'una legislació que exigeixi la recollida sistemàtica de dades d'aquests pacients, com ocorre en altres països, comporta que els intoxicats no siguin aliens a aquest dèficit, ja que només es disposa de la informació —els resultats de la qual encara no han estat publicats— que proporcionen les dades, a nivell nacional, referents a la mortalitat, obtinguda a partir dels certificats de defunció o dels informes judicials (de preceptiu compliment).

Disposem d'altres dades que aporten poca o escassa informació clínica o assistencial, ja que es refereixen a enquestes sobre patrons de consum de drogues a grups de població, com la que elabora anualment l'Observatori Español de Drogues del Ministeri de Sanitat i Consum.

Finalment, disposem d'un registre sobre intoxicacions per productes químics del Programa Espanyol de Toxicovigilància del Ministeri de Sanitat i Consum, que lidera, des de l'any 1999, la Dra. Ana Ferrer Dufol i els col·laboradors de la secció de Toxicologia Clínica de l'Associació Espanyola de Toxicologia amb una participació intermitent de 24 hospitals públics del territori nacional.

Hi ha hagut diversos intents d'elaborar registres específics per als intoxicats a escala nacional, autonòmica o, fins i tot, local; però, les dificultats per sufragar la continuïtat que exigeix aquesta activitat han provocat que aquests nobles intents siguin poc menys que excepcionals. Cal destacar el projecte MULTICATOX liderat pel Dr. Pere Munné de l'Hospital Clínic de Barcelona, l'any 1995, que intentà analitzar la situació de l'assistència als intoxicats en la majoria de serveis d'urgències d'hospitals públics de Catalunya; o el grup de treball d'intoxicacions de la Societat Espanyola de Medicina d'Urgències i Emergències (SEMES) liderat pel Dr. Guillermo Burillo i col·laboradors que, l'any 2000, crearen

el projecte SEMESTOX i repetiren l'experiència amb l'objectiu d'analitzar tot el territori nacional; però, només comptaren amb una participació limitada (43). El mateix grup de SEMESTOX, ho tornà intentar, l'any 2006, amb el projecte HISPATOX , amb uns resultats de participació similars.

S'ha de fer menció dels registres hospitalaris, individuals o locals, que, malgrat les dificultats per a la seva labor diària i continuada, des de principis dels anys 90, hi ha constància que continuen realitzant aquesta activitat que, en certa manera, ha estat el nostre exemple a seguir: l'Hospital Clínic de Barcelona (Dr. Santiago Nogué i Xarau) i l'Hospital Clínic de Saragossa (Dra. Ana Ferrer Dufol). Sens dubte, hi ha d'haver altres registres hospitalaris que recullin l'activitat específica relacionada amb l'assistència al pacient intoxicat, i més encara amb l'aparició de les noves eines per al registre d'informació i d'informatització; però, que no tenen la tradició, la constància i, sobretot, els anys d'experiència de les que hem esmentat anteriorment.

El registre d'intoxicacions de l'Hospital Universitari Son Espases

La Comissió de Toxicovigilància elabora un registre dels pacients intoxicats atesos a l'Hospital Universitari Son Espases- HUSE-(Hospital Universitari Son Dureta -HUSD- fins al 2010) activitat que actualment està vinculada a la Unitat de Toxicologia Clínica (UTC). El registre d'intoxicacions de l'HUSE respon a la necessitat interna de conèixer, específicament, les dades epidemiològiques i assistencials referents als intoxicats atesos en la nostra població que, per les seves característiques geogràfiques, té un caràcter aïllat.

Aquest registre compta amb una particularitat respecte als altres, ja que dóna una especial rellevància al registre de les dades proporcionades pels serveis complementaris al diagnòstic, respon així al caràcter multidisciplinari de la UTC. Destaca el registre de les dades analítiques, amb apartats específics en els quals es registren els paràmetres sol·licitats i els seus resultats. També es registren les proves complementàries d'imatge.

El nombre total d'intoxicats que s'han inclòs en aquest Registre experimentà un creixement exponencial durant els 3 primers anys, a causa de dos factors: en primer lloc, l'increment global del nombre d'urgències ateses en aquest període de temps i, en segon lloc, i principal justificació d'aquest increment, el provocat per la millora dels sistemes i circuits utilitzats per a la detecció dels intoxicats atesos a l'HUSE.

El procés d'elaboració del registre començà amb la resposta als postulats imposats des dels objectius fundacionals de la Comissió de Toxicovigilància del HUSD. Des de l'inici, es definiren els camps de respostes necessàries que responguessin als criteris d'agilitat i d'innovació, com s'ha comentat anteriorment, en l'aspecte de sol·licitar dades d'especialitats relacionades perquè fossin accessibles des de l'entorn web i que la seva explotació posterior fos compatible amb les eines d'extracció estadística habituals, a més d'intentar que s'inclogués tota la informació específica relacionada amb l'assistència als pacients intoxicats i de permetre la comparació amb sèries i estudis precedents (MULTICATOX, SEMESTOX, etc.).

El model espanyol - Les Unitats de Toxicologia Clínica (UTC)

Per adequar els recursos sanitaris a la realitat de l'increment dels pacients que acudeixen intoxicats als serveis d'urgències i a la necessitat ineludible d'una perspectiva multidisciplinària per tractar-los millor, en la

Secció de Toxicologia Clínica de l'Associació Espanyola de Toxicologia, va sorgir la idea de crear les Unitats Funcionals de Toxicologia Clínica com a instruments operatius integradors dels professionals de diferents serveis hospitalaris interessats a aconseguir una millora dels diferents processos implicats en l'atenció global al malalt intoxicat.

Les UTC del nostre país són heterogènies quant a dependència, composició i funcionament; però, han demostrat ser un instrument útil per suplir la falta de reconeixement oficial en el nostre país, tant de la Medicina d'Urgències com de la Toxicologia Clínica. Així, en l'actualitat, i des de la fundació de la primera UTC a l'Hospital Clínic de Barcelona, n'hi ha cinc, la més recent de les quals és la de l'Hospital Universitari Son Espases. La UTC aporta una estructura que permet conjuminar esforços i coneixements per aconseguir els seus objectius assistencials, docents i d'investigació.

La UTC de l'HUSE es fonamenta en els treballs realitzats per la Comissió de Toxicovigilància del nostre Hospital durant els cinc anys de treballs previs. La Comissió de Toxicovigilància fou el primer element aglutinador dels anhels professionals en el camp de la Toxicologia, des de la seva fundació l'any 2002, i aconseguí desenvolupar els objectius previstos en l'acta fundacional: establir les directrius en la creació, el disseny, la posada en marxa i el manteniment institucional del registre de les intoxicacions ateses per l'HUSE; actualitzar la farmaciola d'antídots de l'HUSE i crear una guia de l'ús; revisar i actualitzar els algorismes diagnòstics i els protocols assistencials necessaris per atendre millor el pacient intoxicat; promoure l'adequació dels recursos tècnics i analítics de l'HUSE a les necessitats observades en l'àmbit toxicològic i, finalment, aportar a la Comunitat la informació generada, aprofitant els recursos disponibles a la xarxa.

La UTC nasqué com una evolució natural per donar resposta operativa als objectius plantejats i, també, com una necessitat social a causa dels condicionants geogràfics de la nostra Comunitat Autònoma, amb l'objectiu d'oferir a l'intoxicat tot un conjunt d'actuacions multidisciplinàries necessàries per a l'assistència integral, segura i de qualitat.

El caràcter plural i multidisciplinari de la UTC queda garantit amb la participació de 8 professionals adscrits a diferents estaments i serveis (infermeria, documentació clínica, secretaria, farmàcia, salut mental, anàlisis clíniques, medicina d'urgències i medicina intensiva).

La UTC de l'HUSD/HUSE s'inaugurà, oficialment, el dia 21 de novembre de 2006, en un acte institucional en què el professor Santiago Nogué impartí una conferència magistral sobre la intoxicació per drogues il·legals en els darrers anys.

Els esdeveniments adversos derivats de l'ús clínic dels medicaments són una patologia emergent que els últims anys ha acaparat l'atenció de professionals, organitzacions i administracions sanitàries. Aquest interès s'ha suscitat, en gran mesura, per la publicació dels informes elaborats per l'Institute of Medicine a EUA “To err is human: Bulding a safer health system “ i també per el “ Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century”. Basats en aquests treballs, treballeu en el camp de la seguretat clínica aplicada al Servei d'Urgències a través de l'establiment d'un circuit homogeni de prescripció terapèutica a l'alta dels pacients per assegurar el compliment terapèutic i la continuïtat assistencial amb la detecció i el monitoratge de l'ús de fàrmacs de risc per garantir la seguretat del pacient.

Una part ineludible en la forma de treballar avui dia es fer-ho segons els complimentes estrictes de les bones practiques de laboratori i amb el assegurament dels resultats obtinguts . Això implica el estar inclosos en programes interns i externs de garantia de la qualitat , la realització reglar d'auditories internes i externes , i cada vegada més el estar certificats o acreditats per un organisme reconegut , sia privat (a Espanya, *Asociación Española de Normalización y Certificación* AENOR) o oficial ENAC (*Entidad Nacional de Acreditacion*) En el cas del laboratori clínic, la normes especifica d'acreditacio es la UNE ISO 15189 , a la que el nostre laboratori hi và accedir desde l'any 2009 en les àrees de Bioquímica Clínica, Genètica Molecular y Toxicologia (44).

La Unitat de Toxicologia ens permet un circuit àgil i accessible per evitar riscos de sobredosis d'un fàrmac de risc als pacients donats d'alta d'Urgències. Per desenvolupar aquesta línia de treball, estem desenvolupant un Projecte d'Auditoria Clínica —procés ideat pel *Nacional Health Service* (NHS) del Regne Unit-.

El paper de l'analista clínic

La participació activa de l'analista clínic en la Unitat de Toxicologia Clínica és l'element necessari per a la integració efectiva dels diversos coneixements específics de la Toxicologia, ja que en l'evidència científica per aprofundir en l'estudi de les intoxicacions és necessari integrar-hi les dades clíniques amb les proves complementàries, de les quals són una part important les determinacions de laboratori, tant generals com les estrictament toxicològiques.

Aquesta participació activa incrementa la comunicació i facilita, entre els diferents integrants de la Unitat, l'intercanvi de coneixements,

tant tècnics com clinicopatològics, que afavoreixen l'adopció de noves actituds i preses de mesures en aspectes no estrictament clínics, fonamentals per a la millora del procés assistencial al malalt intoxicat, que no havien estat desenvolupats, ni tan sols prevists, en anteriors etapes assistencials com: la logística en l'obtenció de mostres, l'orientació en la interpretació dels resultats, les recomanacions sobre la conveniència d'efectuar noves proves toxicològiques, la valoració de variables toxicocinètiques, etc.

A més del paper primari d'identificar i quantificar els productes tòxics potencialment responsables del quadre clínic, l'aportació actual de l'analista clínic en la UTC, pel que fa al tractament dels pacients amb sospita d'intoxicació aguda, inclou emfatitzar en aspectes amb prou feines considerats en la visió clàssica de l'analista, però considerats com a fonamentals per aconseguir l'objectiu de visió multidisciplinària de millora del procés d'atenció del malalt intoxicat amb l'establiment de la UTC.

Per tot això, s'ha d'incloure una consultoria logística, tant referent a la importantíssima fase de l'obtenció correcta de mostres com per facilitar la interpretació dels resultats (45) i les recomanacions sobre la conveniència de practicar proves toxicològiques noves; administrar determinats tractaments, com poden ser els antídots, i realitzar tècniques de depuració extracorpòria, a més dels aspectes metodològics.

La interpretació dels resultats toxicològics és una de les àrees més difícils de la toxicologia clinicoanalítica, ja que no sempre és possible relacionar els símptomes i els signes d'un pacient amb els nivells sanguinis del fàrmac o amb la seva presència o dels seus metabòlits en orina.

Les anàlisis de determinació específica quantitativa del tòxic en sang, a més de l'objectiu primari d'establir, de forma inequívoca, la seva

identificació i el coneixement del nivell sanguini, com a primer pas per poder estudiar el complex entramat de relacions toxicocinètiques / toxicodinàmiques del tòxic amb l'organisme (46), han demostrat la seva aplicació en la pràctica clínica habitual per a unes poques intoxicacions (47), indicant o no l'inici d'una teràpia amb antídots com, per exemple, el paracetamol (48) o bé, per al manteniment de la pauta (metanol).

La detecció de productes tòxics i/o dels seus metabòlits en orina, que ha demostrat la seva utilitat, malgrat les possibles FN i FP i del desconeixement comú de les seves limitacions degudes a la natura de la mostra d'orina (49) en la identificació de la possible ingestió de determinades drogues d'abús, és sens dubte el camp en el qual, aprofitant les noves tecnologies i a través d'una visió diferent del concepte de cribratge (*Comprehensive Drug Screening*)(50;51), s'han de desenvolupar tots els esforços analítics que aconseguixin aportar al clínic una visió molt més completa dels xenobiòtics presents en l'orina del pacient.

Els membres de la UTC, entre els quals hi ha l'analista, fan un estudi detallat de les dades obtingudes del Registre d'Intoxicacions dels malalts intoxicats atesos a l'Hospital Universitari Son Espases. L'analista focalitza la seva participació en l'explotació de les dades en les quals intervinguin les variables analítiques, tant les que proporcionen un resultat quantitatiu en mostres de sang com les que només indiquen la presència o l'absència de determinades molècules o grups farmacològics (benzodiazepines, amfetamines) en mostres d'orina. L'estudi dels valors registrats, i la seva relació amb altres ítems del Registre, ens proporcionaran coneixements específics sobre l'aportació dels diferents paràmetres analítics en el procés global d'atenció al pacient intoxicat.

Fruit de la comunicació multidisciplinària entre els diversos professionals membres de la UTC, a més de l'esforç necessari per assentar

les bases d'actuacions concretes que tendeixen a aconseguir millores, ha estat intentar donar una base objectiva al que s'evidenciava com a altament probable en les nostres reunions.

Una vegada aconseguit tenir una cartera de serveis, adaptada a la realitat de l'entorn, s'ha de fer un treball afegit, que és saber comunicar al sol·licitant les implicacions clíniques dels resultats obtinguts, i assegurar-se que les ha entès, així com les limitacions inherents a l'assaig i l'extraordinària importància de les variables extraanalítiques.

El toxicòleg analista ha de ser més agressiu i assegurar-se que els metges d'altres especialitats comprenen el significat i les implicacions de la seva àrea de coneixement, ja que la complexa i variada oferta que ofereix el mercat en aquestes proves analítiques i els diferents resultats que s'emeten, a causa de la falta de criteris uniformes quant a l'anticòs utilitzat, les reactivitats creuades, etc., a més dels problemes derivats de les possibles implicacions legals, poden generar un problema d'interpretació al clínic (52), si no es disposa d'un informe analític complet en el qual el toxicòleg analista aporti el seu coneixement específic que faciliti la compressió de l'abast i de les limitacions de la prova sol·licitada.

Això, que és aplicable a la pràctica totalitat de les proves de laboratori, és particularment important que es realitzi en les determinacions qualitatives de cribratge de drogues d'abús en el context de la medicina d'urgències, en les quals es pot i s'ha de matisar molt el significat de presència o d'absència.

Alguns dels metges que presten els seus serveis en unitats d'urgències no són conscients d'aquestes limitacions i sol·liciten totes les proves disponibles per a tots els pacients amb sospita de consum de drogues, independentment dels signes i símptomes de la presentació del

quadre clínic, de la poca rellevància toxicològica d'alguns dels grups farmacològics i de la prevalença local d'ús i abús d'aquesta droga (53).

Per tant, és molt important tractar específicament la problemàtica causada per la interpretació dels resultats, així com de les possibles alternatives correctores de les seves limitacions (54), particularment amb les accions que pot exercir el toxicòleg analista com a facultatiu coneixedor de la matèria.

Preparem actuacions per aportar originals sobre la realitat de la implicació analítica i toxicològica en el mitjà hospitalari, orientades a l'increment dels processos d'intercanvi d'informació en l'àmbit assistencial i, en definitiva, a totes les accions que tendeixen a planificar les línies de gestió i les estratègiques necessàries per als programes de docència i d'investigació.

Així, realitzem o participem en dues enquestes a escala nacional: la primera, per donar a conèixer què pensen els clínics que poden proporcionar-los les dades analítiques obtingudes pel laboratori en les diverses fases del procés assistencial (diagnòstic, pronòstic, tractament, manteniment, ingrés hospitalari i alta) i, la segona, per objectivar el grau de coneixement del clínics sobre determinades proves de laboratori, concretament sobre els immunoassajos de drogues d'abús, les seves limitacions i el significat dels resultats (positiu, negatiu o dubtós).

D'aquesta manera, s'ha pogut objectivar el grau de coneixement dels clínics que atenen malalts intoxicats sobre diferents aspectes relatius a la toxicologia analítica. S'han obtingut orientacions que permeten valorar: què espera el metge assistencial del Servei de Laboratori i com el valora en les diferents fases del procés, què en sap realment i quines són les seves limitacions i, també, com entén els resultats analítics.

La Toxicologia Clínica també té la necessitat de monitorar la qualitat assistencial. Els indicadors de qualitat són una eina fonamental per poder contrarestar, per un doble motiu, la variabilitat de la pràctica clínica (55).

El nostre grup ha participat en l'elaboració del primer document en el qual es proposen uns indicadors per mesurar diversos aspectes rellevants de la qualitat de l'assistència urgent que es presta al pacient que arriba a un servei d'urgències amb una intoxicació aguda. Aquest document (CALITOX 2006) ha estat aprovat, recentment, per la Societat Espanyola de Toxicologia Clínica (AETOX).

Estratègies

Com a aportació concreta en el context de noves estratègies que pot generar el toxicòleg analista a la millora de l'atenció a l'intoxicat en un dels pocs casos en què l'aportació de dades analítiques de nivells plasmàtics és necessària per instaurar un tractament amb antídots, el nostre equip ha presentat els fonaments, la descripció i l'experiència amb un mètode original per millorar la pràctica clínica habitual en la intoxicació per Paracetamol (una de les causes més freqüents d'intoxicació per medicaments) que, malgrat l'àmplia experiència clínica, continuen sense conèixer-se exactament els mecanismes tòxicodinàmics que ens permetin diferenciar els pacients que desenvoluparan una hepatotoxicitat greu o, fins i tot, una insuficiència multiorgànica, dels qui romandran asimptomàtics o amb elevacions moderades i transitòries de les transaminases.

No obstant això, sí que es coneix, des de fa més de 30 anys, que la concentració plasmàtica de paracetamol es relaciona amb la probabilitat de lesió hepàtica i aquesta circumstància s'utilitza en la pràctica clínica habitual amb l'ús del denominat «nomograma de Rumack-Matthew».

Aquest nomograma té diverses limitacions d'ús, entre les quals destaca la impossibilitat d'utilitzar-lo quan es desconeix el temps transcorregut des de la ingesta de paracetamol o si la ingesta ha estat fraccionada.

Se sap també que la vida mitjana d'eliminació del paracetamol, que a dosis terapèutiques és d'unes 2 hores, s'incrementa fins a més de 4 hores en cas d'hepatotoxicitat. La utilització de la $t_{1/2}$ permetria disposar d'una eina eficaç per predir l'hepatotoxicitat quan no és aplicable el nomograma de Rumack, en el cas, molt freqüent, de desconeixement de l'hora de la ingesta del tòxic. En no ser factible, en la pràctica clínica habitual, la determinació de la vida mitjana d'eliminació, a causa dels coneixements farmacocinètics i dels càlculs matemàtics necessaris, hem desenvolupat un procediment molt simple que consisteix en la divisió entre dues determinacions plasmàtiques de PCT separades per un interval de temps definit que permeti estimar la vida mitjana del PCT com a superior o inferior de quatre hores, que és la que es considera indicativa de risc d'hepatotoxicitat.

Tòxics registrats més freqüents

El nostre grup de treball pretén avaluar el rendiment i les adequacions de la sol·licitud d'anàlisis toxicològiques respecte a la informació que pot extreure el clínic a partir de la història clínica per a la identificació dels pacients que acudeixen a l'HUSE amb ingesta aguda i deliberada de tòxics. Dades extretes de la bibliografia demostren que la identificació correcta de tòxics involucrats és molt important per a un tractament òptim del pacient intoxicat i que confiar massa en la història clínica pot conduir alguns pacients a situacions de risc i a rebre tractaments innecessaris. També pretenem desenvolupar un nivell de prestacions analítiques que s'adeqüin a les necessitats de la nostra població. Per dur a

terme aquesta tasca, disposem de sistemes analítics basats en immunoassajos i cromatogràfics.

Mitjançant l'estudi de les dades aportades pel registre d'intoxicacions, hem pogut conèixer el perfil epidemiològic del pacient que acudeix intoxicat al nostre Hospital. És el que denominem el TOP 50.

Durant tres anys, en el període estudiat, 50 tòxics acumulen per si sols el 85% dels 4.114 tòxics implicats.

El descriptiu general és el següent:

Dels cinquanta tòxics, la majoria són fàrmacs (38/50), seguits de les drogues il·legals (6/50), gasos i productes domèstics (2/50) i alcohols i productes naturals amb un representant cadascun d'ells. És evident la posició destacada de l'etanol com a tòxic més prevalent, que representa el 32,86% del total de totes les intoxicacions.

El grup farmacològic més representat és el de psicofàrmacs, amb 23 representants.

Els 10 representants del grup d'antidepressius són:

- 6 I.S.R.S: trazodona, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, citalopram i sertralina
- 2 tricíclics: amitriptilina i clomipramina
- 2 no tricíclics: venlafaxina i mirtazapina

Els 7 representants del grup de benzodiazepines són:

- alprazolam, diacepam, loracepam, clonacepam, cloracepat, bromacepam i tetracepam

Els 3 representants dels grup dels hipnòtics són:

- zolpidem, doxilamina i clometiazol

Els tres representants del grup dels neurolèptics són:

- quetiapina, risperidona i clotiapina

Els fàrmacs diferents als psicofàrmacs impliquen 15 representants, dels quals destaquen dos subgrups: els analgèsics i els anticòmics.

Els set analgèsics/antiinflamatoris implicats són:

- paracetamol, ibuprofèn, metamizol, metadona, diclofenac, acetil salicílic i naproxèn

Els cinc anticòmics implicats són:

- oxcarbacepina, pregabalina, topiramata, valproat i olanzapina

Futur

El futur en Toxicologia Analítica es fonamentarà a extreure cada vegada més informació clínicament útil de les concentracions sèriques dels tòxics. Les estratègies que ja s'estan utilitzant —i que al meu entendre se seguiran desenvolupant en el futur immediat, depenent del tòxic implicat i del grau de coneixement previ de les seves característiques— es faran a tres nivells:

- a) determinació única del tòxic
- b) determinació seriada
- c) estudis de correlació de paràmetres PK i PD

a) La determinació única del tòxic s'utilitza en l'àmbit clínic en els pocs casos en què està demostrat que les concentracions sèriques aconseguides poden predir la toxicitat i indicar un tractament específic (per exemple, en la intoxicació per paracetamol i salicilats o un monitoratge clínic específic en el cas de la intoxicació per ibuprofèn i verapamil)(56). La determinació única del tòxic s'utilitza també en els estudis d'investigació clinicotoxicològica i en les publicacions de casos clínics per confirmar el tòxic causant de la intoxicació. En ambdós escenaris, ja sigui perquè la presa de mostres no està estandarditzada o perquè es realitza en el moment de l'admissió, actualment, els resultats que s'obtenen són quasi sempre insuficients per poder realitzar estudis farmacocinètics complets, fet que esperem que es vagi superant en un futur immediat.

Convé recordar aquí que la única quantificació d'un tòxic només confirma la intoxicació si les concentracions aconseguides són molt superiors a les terapèutiques. Per aquest motiu, les concentracions baixes o indetectables no exclouen la intoxicació i poden donar un resultat fals

negatiu. En part a causa d'aquests problemes, les relacions entre les concentracions i els efectes, en alguns casos, no es detecten.

b) La quantificació seriada dels tòxics s'utilitza en algunes investigacions clíniques amb la finalitat de realitzar estudis PK senzills, com l'estimació de la vida mitjana d'eliminació ($t_{1/2}$) del tòxic (48). Aquesta pràctica pot ser útil per avaluar l'eficàcia d'un tractament, definida com a evolució clínica, pronòstic i detecció de repunts en les concentracions a causa de la ingestió de formes d'absorció retardades, a la formació de betzoars o a fenòmens de redistribució. Hi ha molts de problemes, actualment, per realitzar estudis PK complets a fi de calcular amb precisió la $t_{1/2}$, l'àrea sota la corba (AUC), la concentració màxima aconseguida (C_{max}) i el temps màxim (T_{max}) per aconseguir aquesta C_{max} . Els problemes més importants són: el desconeixement de la dosi exacte del tòxic que ha pres, el temps transcorregut des de la ingesta fins a la presentació a l'hospital, la limitada presa de mostres durant la fase d'absorció del tòxic i el temps que passa entre l'arribada a l'hospital i la primera presa de mostres.

c) Els estudis que correlacionen paràmetres PK amb paràmetres PD són avui en dia molt escassos. El desenvolupament d'aquests estudis permetrà comprendre millor les relacions dosi/efectes, la durada de la intoxicació i el pronòstic del pacient mitjançant càlculs PK basats en la cinètica d'eliminació del fàrmac en avaluació (càlcul de la $t_{1/2}$) i relacionant-lo amb algun paràmetre PD com, per exemple, l'interval QTc de l'ECG (57), la freqüència cardíaca, la velocitat d'infusió d'una droga vasoactiva o la tensió arterial i la posterior parametrització de les dades. Actualment, representen la investigació més avançada de la utilitat de les dades de laboratori en el pacient intoxicat agut (58;59). Així mateix, la seva realització en fase d'investigació no depèn d'una resposta ràpida del

laboratori. Aquests estudis encara són limitats, també són complexos i consumeixen temps i recursos; però hi ha dades que indiquen que els resultats que ofereixen poden ser útils per a la cura de futurs intoxicats en la pràctica clínica habitual.

Fins avui, s'han publicat models de relacions PK/PD en intoxicacions agudes per agents cardiotònics, esteroides cardioactius, cianur, venlafaxina i citalopram.

Conclusions

1. La Toxicologia Analítica serveix d'instrument d'ajuda en el diagnòstic, l'avaluació, el tractament, el pronòstic i la prevenció d'intoxicacions, no només amb la detecció i quantificació del tòxic responsable, sinó també amb l'aportació de paràmetres bioquímics considerats "bàsics" que aporten una informació rellevant en la valoració de l'estat general de l'individu afectat per un o per diversos tòxics, així com per pronosticar el desenllaç del pacient. Potser aquesta capacitat de pronosticar l'aparició de complicacions greus en el pacient intoxicat, com en última instància la seva mort, és un dels aspectes més reconeguts i valorats de la toxicologia analítica pels clínics que atenen aquests pacients.

Igualment, la capacitat de pronosticar complicacions clíniques greus en funció de les concentracions dels tòxics identificats ha estat demostrada per a alguns dels tòxics que es consideren clàssics avui en dia; no obstant això, no es disposa d'aquest coneixement en la majoria dels tòxics que constitueixen la major part de les intoxicacions actuals.

2. Per la pròpia naturalesa de la disciplina, no és possible efectuar estudis dosi/efecte d'un tòxic, per la qual cosa el coneixement obtingut, tant en l'aspecte purament clínic com en l'analític, s'ha de limitar a allò que s'observa en el curs clínic de les intoxicacions ateses.

Aquesta circumstància obliga els professionals dedicats a l'estudi de la TC a maximitzar els recursos disponibles amb la finalitat d'obtenir tota la informació possible de cada pacient per generar un coneixement que es pugui aplicar a futurs casos. En aquest aspecte, que competeix a la Toxicologia Informativa, és fonamental la recollida i el processament sistemàtic dels casos registrats per poder difondre'ls i prendre les mesures pertinents.

Entre la Toxicologia Clínica Informativa i l'Assistencial s'estableix un mecanisme de retroalimentació que permet, en actuar sinèrgicament, aprofundir en el coneixement de la intoxicació i dels seus mecanismes fisiopatològics.

3. En general, exceptuant el model organitzatiu de la Toxicologia Clínica dels EUA i d'alguns països europeus, pocs estats tenen una xarxa de toxicovigilància estructurada. En alguns, com és el cas de l'Estat Espanyol, hi ha un sol Servei d'Informació Toxicològica que es limita a donar informacions generals i recomanacions sobre els productes tòxics, tant al públic en general com als professionals de la salut; no disposa d'estadístiques estatals sobre els tòxics més prevalents, i no publica els resultats de forma periòdica.

L'objectiu és aconseguir un Centre d'Informació Toxicològica que actuï com a tal, que, a més dels serveis bàsics d'informació d'emergència sobre els productes tòxics, proporcioni un servei de toxicologia analítica i

que s'impliqui en la investigació, l'educació i la formació relativa a la Toxicologia en l'àmbit estatal.

4. En aquest exercici d'optimitzar els recursos, humans i tècnics, es genera l'enfocament multidisciplinari necessari per abordar la complexa varietat de les múltiples variables clíniques que depenen del malalt i les no clíniques que depenen del tòxic, que acompanyen el procés d'intoxicació i que són necessàries per interpretar el complex procés d'atenció al pacient intoxicat agut.

5. A causa del fet que el pacient intoxicat agut entra en contacte amb les institucions sanitàries, majoritàriament a través dels Serveis d'Urgències, i a conseqüència de l'absència, en el nostre país, d'estudis reglats de Toxicologia Clínica, el metge assistencial que realitza majoritàriament les funcions de toxicòleg clínic és qui atén les urgències, especialitat mèdica que tampoc no està reconeguda a l'Estat Espanyol. És evident que aquesta situació no afavoreix la millora en les cures a l'intoxicat.

6. El laboratori clínic de toxicologia té, en aquest context, l'oportunitat d'adequar els seus recursos analítics per donar una resposta adequada, ràpida, específica, precisa i exacta a les necessitats assistencials que presenten els pacients intoxicats aguts. L'existència d'una tecnologia analítica que compleix amb les expectatives clíniques i que és relativament accessible a alguns laboratoris clínics ha de servir de repte, a aquests laboratoris, per superar la tecnologia que va servir per generar una part del

coneixement actual. L'ús de les noves tecnologies i la interpretació de les dades que subministren, necessiten professionals amb un alt grau d'especialització tècnica i una predisposició cap al diàleg clínic amb l'objectiu de participar en la presa de decisions clíniques que permeti tenir un impacte positiu en l'evolució clínica del pacient intoxicat agut.

7. En aquest panorama, sorgeix com una proposta viable de desenvolupament la UTC, que des de la perspectiva multidisciplinària aborda, en l'àmbit hospitalari, el desenvolupament harmònic dels aspectes assistencials, informatius i de laboratori; així com el foment de les àrees docent i d'investigació, assumint, en definitiva, i a escala local, les funcions d'un veritable centre d'informació toxicològica

Reference List

1. Langman LJ, Kapur BM. Toxicology: then and now. *Clin Biochem* 2006;39:498-510.
2. Pappas AA, Massoll NA, Cannon DJ. Toxicology: past, present, and future. *Ann Clin Lab Sci* 1999;29:253-62.
3. Casaret and Doull. Historia y alcance de la Toxicologia. In: Mc.Graww Hill, ed. *Manual de Toxicologia Clinica*. 2001:3-5.
4. Gosell TA and Bricker JD. *Principles of Clinical Toxicology*, 3^a ed. 1994.
5. CLEMMESSEN C, NILSSON E. Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning. The Scandinavian method. *Clin Pharmacol Ther* 1961;2:220-9.
6. Berg KJ. Acute acetylsalicylic acid poisoning: treatment with forced alkaline diuresis and diuretics. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:111-6.
7. Brunner L, Imhof P, Jack D. Relation between plasma concentrations and cardiovascular effects of oral oxprenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:3-9.
8. Prescott LF. Gas-liquid chromatographic estimation of paracetamol. *J Pharm Pharmacol* 1971;23:807-8.
9. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-6.
10. Neuvonen PJ, Vartiainen M, Tokola O. Comparison of activated charcoal and ipecac syrup in prevention of drug absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:557-62.
11. WHO. Directrices para el control de intoxicaciones. 2012.
Ref Type: Online Source
12. Descotes J, Testud F. Toxicovigilance: a new approach for the hazard identification and risk assessment of toxicants in human beings. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:599-603.
13. Ana Ferrer Dufol1 SNXe. Sistemas de vigilancia de riesgos ambientales para la salud. *Sistemas de Toxicovigilancia. Rev Salud Ambiental* 2004;4:69-72.
14. Sutter ME, Bronstein AC, Heard SE, Barthold CL, Lando J, Lewis LS, Schier JG. The role of clinical toxicologists and poison control centers in public health. *Am J Prev Med* 2010;38:658-62.
15. Burillo-Putze G, Duarte IH, Alvarez Fernandez JA. Helicopter emergency medical service in Spain. *Air Med J* 2001;20:21-3.
16. Wolkin AF, Martin CA, Law RK, Schier JG, Bronstein AC. Using poison center data for national public health surveillance for chemical and poison exposure and associated illness. *Ann Emerg Med* 2012;59:56-61.
17. JULIE MCDOWELL. Katrina's Lessons Can Strengthen Emergency, Disaster Planning for Labs . *Clinical Laboratory News (AACC)* 33[1], 1-4. 2007.

Ref Type: Magazine Article

18. Alvarez Fernandez JA. [Health care response in disasters. Lessons learned from the terrorist attack against the Twin Towers of New York City]. *Med Clin (Barc)* 2001;117:790-2.
19. Brennan RJ, Waeckerle JF, Sharp TW, Lillibridge SR. Chemical warfare agents: emergency medical and emergency public health issues. *Ann Emerg Med* 1999;34:191-204.
20. Pita R, Ishimatsu S, Robles R. Actuación sanitaria en atentados terroristas con agentesquímicos de guerra: más de diez años después de los atentados con sarin en Japon de los atentados con sarín en Japón (2ª parte). *Emergencias* 2007;337-46.
21. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:910-41.
22. Dawling S, Crome P, Braithwaite R. Effect of delayed administration of activated charcoal on nortriptyline absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:445-7.
23. Bateman DN. EJCP and clinical toxicology: the first 40 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:127-31.
24. Comstock EG. Roots and circles in medical toxicology: a personal reminiscence. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:401-7.
25. Badia R, Segura J, Artola A, de la TR. Survey on drugs-of-abuse testing in the European Union. *J Anal Toxicol* 1998;22:117-26.
26. Maurer HH. Demands on scientific studies in clinical toxicology. *Forensic Sci Int* 2007;165:194-8.
27. Flanagan RJ. Developing an analytical toxicology service: principles and guidance. *Toxicol Rev* 2004;23:251-63.
28. George S. Position of immunological techniques in screening in clinical toxicology. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1288-309.
29. Braithwaite RA, Jarvie DR, Minty PS, Simpson D, Widdop B. Screening for drugs of abuse. I: Opiates, amphetamines and cocaine. *Ann Clin Biochem* 1995;32 (Pt 2):123-53.
30. Nasky KM, Cowan GL, Knittel DR. False-Positive Urine Screening for Benzodiazepines: An Association with Sertraline?: A Two-year Retrospective Chart Analysis. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:36-9.
31. Heyerdahl F, Hovda KE, Bjornaas MA, Brors O, Ekeberg O, Jacobsen D. Clinical assessment compared to laboratory screening in acutely poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:73-9.
32. Logan BK, Stafford DT, Tebbett IR, Moore CM. Rapid screening for 100 basic drugs and metabolites in urine using cation exchange solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode array detection. *J Anal Toxicol* 1990;14:154-9.

33. Manini AF, Kumar A, Olsen D, Vlahov D, Hoffman RS. Utility of serum lactate to predict drug-overdose fatality. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:730-6.
 34. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:162-74.
 35. Marquet P, Saint-Marcoux F, Gamble TN, Leblanc JC. Comparison of a preliminary procedure for the general unknown screening of drugs and toxic compounds using a quadrupole-linear ion-trap mass spectrometer with a liquid chromatography-mass spectrometry reference technique. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;789:9-18.
 36. Manchon M, Mialon A, Berny C, Baltassat P. [Value of the Remedi chromatography automate for the analytic diagnosis of drug poisoning]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1997;55:223-8.
 37. Kintz P, Ginet M, Cirimele V. Multi-element screening by ICP-MS of two specimens of Napoleon's hair. *J Anal Toxicol* 2006;30:621-3.
 38. Ramón Bataller Sifre. La toxicología clínica en el contexto de la medicina interna y general. Su nexa con la toxicología legal. Ubicación docente. In: Universidad de Valencia, ed. *Toxicología Clínica*. Valencia: 2004.
 39. Nogue XS. [Intensive medicine and clinical toxicology]. *Med Clin (Barc)* 1983;81:342-4.
 40. Nogue-Xarau S. Toxicólogo y urgenciólogo: una nueva variante del cangrejo ermitaño. *Emergencias (Esp)* 2009;62-4.
 41. Miro O. Y otro año sin. *Emergencias* 2011;421-2.
 42. Munné P. Toxicología aguda en los hospitales públicos de Catalunya. 1995. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.
- Ref Type: Thesis/Dissertation
43. Burillo-Putze G, Munne P, Duenas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, Alonso J. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med* 2003;10:101-4.
 44. Cintia Jimenez Otero. Control de qualitat en mètodes d'anàlisi qualitatives i la seva aplicació al control antidopatge. 2006. Universitat Pompeu Fabra.
- Ref Type: Thesis/Dissertation
45. Bjornaas MA, Hovda KE, Mikalsen H, Andrew E, Rudberg N, Ekeberg O, Jacobsen D. Clinical vs. laboratory identification of drugs of abuse in patients admitted for acute poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:127-34.
 46. Castanyer B, Barcelo B, Puiguriguer J, Nogue S. [Paracetamol use in patients with liver disease]. *Med Clin (Barc)* 2009;133:567.
 47. Roberts DM, Buckley NA. Pharmacokinetic considerations in clinical toxicology: clinical applications. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:897-939.

48. Castanyer-Puig B, Barcelo-Martin B, Puiguriguer-Ferrando J, Rovira-Illamola M, Soy-Muner D, Nogue-Xarau S. [Clinical value of estimated half-life in paracetamol poisoning as a complement to Rumack's nomogram]. *Med Clin (Barc)* 2007;129:501-3.
49. Dasgupta A. The effects of adulterants and selected ingested compounds on drugs-of-abuse testing in urine. *Am J Clin Pathol* 2007;128:491-503.
50. Fabbri A, Marchesini G, Morselli-Labate AM, Ruggeri S, Fallani M, Melandri R et al. Comprehensive drug screening in decision making of patients attending the emergency department for suspected drug overdose. *Emerg Med J* 2003;20:25-8.
51. Venisse N, Marquet P, Duchoslav E, Dupuy JL, Lachatre G. A general unknown screening procedure for drugs and toxic compounds in serum using liquid chromatography-electrospray-single quadrupole mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2003;27:7-14.
52. Durbach LF, Scharman EJ, Brown BS. Emergency physicians perceptions of drug screens at their own hospitals. *Vet Hum Toxicol* 1998;40:234-7.
53. Tenenbein M. Do you really need that emergency drug screen? *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:286-91.
54. George S, Braithwaite RA. A preliminary evaluation of five rapid detection kits for on site drugs of abuse screening. *Addiction* 1995;90:227-32.
55. Jordi Puiguriguer Ferrando. Mejora de la seguridad clinica 2010 BC.
Ref Type: Thesis/Dissertation
56. Barcelo B, Yates C, Castanyer B, Puiguriguer J. [Delayed seizures after topiramate, venlafaxine and quetiapine overdose]. *Med Clin (Barc)* 2010;135:191-2.
57. Barcelo B, Yates C, Castanyer B, Puiguriguer J. [Prolonged QT interval in two cases of amisulpride overdose]. *Med Clin (Barc)* 2010;134:564-5.
58. Baud FJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. How are they useful in human toxicology? *Toxicol Lett* 1998;102-103:643-8.
59. Houze P, Mager DE, Risede P, Baud FJ. Pharmacokinetics and toxicodynamics of pralidoxime effects on paraoxon-induced respiratory toxicity. *Toxicol Sci* 2010;116:660-72.