

Controvèrsies en la terapèutica de les intoxicacions agudes

L. Marruecos^a, P. Munné^b, S. Nogué^c, J. Nolla^d, M. Palomar^e i J. Piqueras^f

^aServei de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. ^bServei d'Urgències i ^cÀrea de Vigilància Intensiva. Hospital Clínic i Provincial. ^dServei de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. ^eServei de Medicina Intensiva i ^fServei d'Hematologia i Hemoteràpia. Hospital General de la Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducció

L'elaboració d'un protocol terapèutic¹, amb caràcter multicèntric, de les intoxicacions agudes que englobi la descripció i la indicació de les diverses tècniques de tractament en aquesta patologia, ha permès plantejar-nos algunes consideracions sobre els aspectes que poden ser motiu de controvèrsia. Dins el marc de l'Associació Catalana de Medicina Intensiva (ACMI) es desenvolupà una taula rodona dedicada a l'ampliació d'alguns punts molt concrets del protocol. Aquest treball transcriu la informació obtinguda en el desenvolupament de la taula.

Els aspectes tractats foren: valoració de l'eficàcia del xarop d'ipèacuana i del rentat gàstric com a tècniques d'extracció digestiva, possibilitats terapèutiques en les intoxicacions agudes per *Amanita phalloides* i també aspectes terapèutics de les intoxicacions agudes per paraquat.

Extracció digestiva alta

En quasi el 90 % de les intoxicacions agudes l'agent tòxic és absorbit a través de la via digestiva. D'això s'infereix que l'extracció digestiva alta és no solament la primera actitud terapèutica a valorar, sinó també el més característic i antic dels tractaments emprats en toxicologia clínica²⁻⁴. D'altra banda, l'eficàcia del rescat digestiu està subjecta a diverses variables i el seu valor real continua sent qüestionat. També és controvertida l'eficàcia comparada entre els dos mètodes extractius més utilitzats: l'emesi introduïda per xarop d'ipèacuana i el rentat gàstric.

Xarop d'ipèacuana (XI)

Dels diversos mètodes que s'han proposat per a la provocació de l'emesi com a tractament de les intoxicacions agudes per via oral, el més acceptat actualment és el XI, medicament que l'OMS ha considerat essencial⁵.

Paraules clau:

Extracció digestiva. Diuresi forçada. Depuració extrarenal. Hemoperfusió. Plasmafèresi.

Correspondència: L. Marruecos.
Servei de Medicina Intensiva.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M.^a Claret, 167. 08025 Barcelona.

El XI es prepara a partir de l'arrel de la *Cephaelis ipecacuana* i de la *Cephaelis acuminata*, sent-ne els alcaloides actius l'emetina i la cefalina; tots dos actuen per estimulació central del vòmit, i l'emetina és, a més, un irritant gàstric.

A Espanya no hi ha cap laboratori farmacèutic que tingui comercialitzat el XI, per la qual cosa s'ha de preparar mitjançant una fórmula magistral. Es pot confeccionar segons el protocol de la farmacopea nord-americana⁶: 70 g de pols d'ipeca, 100 ml de glicerina; i 1.000 ml de xarop csp. Així preparat, el litre de XI conté uns 140 mg d'alcaloides.

El xarop és indicat per a un pacient que ha ingerit un producte tòxic a dosis tòxiques, amb un interval no superior a les 3 hores (que es pot allargar fins 6-8 hores després de la presa de salicilats, tricíclics, fenotiacines o anticolinèrgics). Està contraindicat si l'intoxicat ha ingerit càustics, poliments de mobles i vernissos, agents convulsivants (estricnina) o substàncies que poden deprimir ràpidament la consciència (cianur)¹. Tampoc no estarà indicat si el malalt està en coma, ha presentat convulsions, es troba en estat de xoc o té menys de 6 mesos⁷ o, en cas de ser dona, si està embarassada.

La dosi varia segons l'edat: 5 ml per a infants entre 6-8 mesos, 10 ml entre 9-12 mesos, 15 ml entre 18 mesos i 12 anys, i 30 ml per als adults. El xarop ha d'anar sempre acompanyat d'aigua (50-250 ml segons l'edat). Si als 20 minuts no s'ha produït el vòmit, s'ha de repetir la mateixa dosi d'ipeca; si de nou fos ineficaç es practicarà l'aspiració-rentat gàstric (ARG) per eliminar la substància tòxica⁷.

L'experiència a l'Hospital Clínic (HC) amb el XI és positiva. El 58 % dels pacients vomiten amb la primera dosi al cap d'uns 19 minuts, mentre que el 91 % ho fa, ja sigui amb la primera o la segona dosi, al cap d'uns 23 minuts de la primera administració. La seva utilització protocolitzada en 110 pacients atesos al Servei d'Urgències de l'HC ha demostrat que els efectes secundaris són excepcionals i banals (un cas de vòmits persistents, un altre d'epigastràlgies i un tercer amb una síndrome vertiginosa; tots ells autolimitats), tot i que en la literatura s'han descrit complicacions més greus⁸⁻¹⁰.

Rentat gàstric

Igual com en la majoria de països, en el nostre medi, l'emesi s'empra preferentment com a mètode extractiu

pediàtric, mentre que el rentat gàstric és utilitzat en adults. D'altra banda, sorprenentment, la inducció de l'emesi està poc difosa entre els nostres hospitals, sent, en canvi, el rentat gàstric una pràctica arrelada, aplicada amb excés i, de vegades, amb una justificació dubtosa.

L'ús del rentat gàstric està contraindicat si el producte ingerit és un corrosiu o un hidrocarbur. Generalment l'estat clínic del pacient no contraindica el rentat, tal com passa en l'emesi, ja que si el pacient està en coma es practica la intubació prèvia i si el tòxic és convulsivament s'administra medicació simptomàtica abans del rentat.

En canvi, sempre que estigui indicat induir l'emesi es pot practicar un rentat, per la qual cosa les indicacions per administrar ipeca no són diferents de les de l'ARG.

El rentat d'estómac està indicat davant la ingesta d'un producte tòxic a dosis considerades tòxiques. L'interval transcorregut des de la ingesta, la naturalesa del tòxic, la clínica del pacient, juntament amb una correcta tècnica de rentat, formen totes les variables que modifiquen la seva eficàcia extractiva i, per tant, condicionen les seves indicacions.

Variables que poden influir en l'eficàcia de l'emesi induïda per XI i de l'ARG

Diversos factors poden influir en el rendiment extractiu, tant de l'emesi com de l'aspirat-rentat gàstric. Han estat avaluats els següents: a) interval entre ingesta i extracció digestiva; b) tipus i quantitat de tòxic (i simptomatologia clínica conseqüent), i c) factors referents a la tècnica emprada.

Interval entre ingesta i extracció digestiva

Tant els estudis experimentals¹¹⁻¹³ com els realitzats en voluntaris sans¹⁴ indiquen que la recuperació del tòxic assoleix, com a mitjana, solament un 50-60 % de la quantitat ingerida, quan la tècnica extractiva és aplicada immediatament després de la ingesta, sense que hi hagi diferències significatives segons que s'utilitzi XI o ARG. El rendiment extractiu decreix per sota del 25 % als 60 minuts postingesta.

En estudis més recents en voluntaris sans¹⁴, el carbó activat apareix fins i tot com més efectiu per evitar l'absorció que no l'extracció digestiva.

En una sèrie de 130 intoxicacions barbitúriques, model molt més real que el model experimental o l'estudi en voluntaris sans, Mathew¹⁵ confirmà que s'aconseguia l'extracció de 200 mg o més de fenobarbital solament en un 18 % de casos quan l'ARG era practicat dins les 4 hores postingesta, interval molt usual en clínica.

El mateix autor comprovà xifres extractives semblants en intoxicacions saliciliques, detectant una gran variabilitat de rescat tòxic en casos aïllats (en un pacient es recuperaren 20 g de salicilic després de 9 hores d'haver ingerit una sobredosi de més de 35 g). El 1981, Comstock¹⁶ recupera dues o més dosis terapèutiques (200 o més mg de fenobarbital) en un 14,8 % de casos, en practicar el rentat gàstric fins 2 hores després d'una sobredosi d'hipnòtics o sedants. Solament en un 6,6 % de pacients s'obtenen 10 o més dosis terapèutiques; a més la quantitat de tòxic extret s'incrementa notablement en intoxicacions per antidepressius tricíclics.

En resum, podem afirmar que el rescat digestiu del tòxic és escàs, generalment, tot i que hi ha una gran dispersió en els valors extrems amb recuperacions molt notables en casos molt aïllats. A més temps de la ingesta, menys recuperabilitat, i es pot practicar l'ARG amb justificació raonable fins 2-4 hores després de la ingesta, modificant aquest interval sobre la base d'altres variables que s'exposaran posteriorment. Aquests mateixos criteris semblen aplicables al XI tot i que no hi ha estudis controlats al respecte.

Tipus i quantitat de tòxic (i simptomatologia clínica conseqüent)

La quantitat percentual de tòxic recuperat no està en relació amb la quantitat ingerida. Si es tracta d'un fàrmac, el nombre de dragees influirà en una extracció més gran només si contribueixen a enlentir el període de la seva absorció. Per tant, el tipus de tòxic, la seva acció farmacològica i el seu perfil farmacocinètic seran els paràmetres que influiran en augmentar el rescat digestiu, en disminuir la motilitat digestiva d'una manera directa (acció anticolinèrgica) o de forma indirecta (hipotensió, estat de coma). En aquest cas, tant el XI com l'ARG poden aplicar-se dins un interval útil més ampli. Algun tipus de fàrmac, per les seves característiques o per la seva preparació galènica, té tendència a formar, ocasionalment, conglomerats sòlids dins la cavitat gàstrica (meprobamat, ferro, rarament salicilics). En aquests casos sembla més eficaç l'emesi^{17,18} que l'ARG.

Factors referents a la tècnica emprada

L'eficàcia emètica del XI ja ha estat esmentada, sense precisar, per descomptat, cap tècnica. La possibilitat d'induir el vòmit sembla que augmenta amb l'administració de 50-250 ml d'aigua (segons el pes del pacient) després de la ipeca¹⁹.

En canvi, la tècnica emprada té una importància transcendental per aconseguir la màxima rendibilitat de l'ARG i fins i tot per evitar les seves complicacions escasses. Els condicionants per a una tècnica de rentat gàstric correcta són els següents:

— La sonda gàstrica ha de tenir un calibre molt ampli (almenys el 36 de l'escala francesa). La part distal de la sonda ha de posseir orificis amplis, fins i tot ampliat pel mateix metge abans del seu ús.

— Cal aspirar la cavitat gàstrica a través de la sonda de rentat abans d'iniciar aquest. Es recupera més tòxic en l'aspirat gàstric inicial que en qualsevol dels líquids obtinguts en els subsegüents rentats parcials, tot i que la suma de tot el tòxic extret en el rentat és superior al contingut en l'aspirat inicial¹⁵. Per això preferim la denominació aspirat-rentat gàstric.

— La quantitat d'aigua de rentat utilitzada cada vegada no excedirà de 300 ml (entre 200-300 ml) i la seva temperatura serà tèbia (40-45° C)²⁰.

— La quantitat d'aigua total emprada en el rentat serà com a mínim de 3.000 ml. Generalment n'hi ha prou amb 3.000 i 5.000 ml tot i que dependrà de l'aspecte del retorn. Solament en un 3 % de casos és possible detectar alguna quantitat tòxica en l'aigua de rentat que excedeixi els 5.000 ml.

— L'intoxicat ha de romandre en decúbit lateral esquerre i en Trendelenburg²¹.

- Mentre es realitza el rentat és útil un massatge manual sobre l'àrea gàstrica.

- En el moment de retirar la sonda gàstrica caldrà obturar-la per tal d'evitar el degoteig distal, fàcilment broncoaspirable.

Emesi per ipeca versus aspirat-rentat gàstric.

Eficàcia comparada

Per raons de l'escassa uniformitat en el mètode emprat (distints calibres de sonda, diferent quantitat d'aigua usada en el rentat, tòxics diversos), els resultats dels treballs experimentals o els realitzats en voluntaris sans que intenten comparar XI amb ARG són molt dispersos.

D'altra banda, aquests estudis són solament indicatius però no extrapolables a la toxicologia humana, on les condicions patològiques modifiquen notòriament la fisiologia de l'absorció.

Ens cenyirem doncs als treballs realitzats en pacients intoxicats. La revisió bibliogràfica d'aquests treballs que comparen l'eficàcia del XI amb l'ARG permeten arribar a les següents conclusions:

1. En la majoria de pacients qualsevol mètode d'extracció digestiva té escassa importància.

2. L'eficàcia extractiva decreix notablement transcórrudes 2 hores postingesta. Tanmateix, diverses variables (tipus de tòxic, estat de coma, etc.) poden augmentar el període extractiu eficaç.

3. Hi ha una notable dispersió en els resultats extractius amb qualsevol dels mètodes esmentats, amb recuperació important de tòxic solament en casos molt aïllats. Això justifica que davant d'intoxicacions molt greus s'intenti el rescat digestiu tot i després del període considerat efectiu.

4. El XI és més útil en pediatria que l'ARG, ja que és menys traumàtic i, generalment, permet recuperar restes de comprimits que no podrien travessar el llum de la sonda de rentat utilitzat habitualment en pediatria. Tanmateix, si cal es pot emprar en casos determinats (infant en coma, intubació prèvia) la sonda de calibre normalitzat en adults.

En un estudi comparat en infants amb intoxicació salicilica es comprovà²² l'eficàcia extractiva superior del XI, tot i que la validesa d'aquests resultats fou criticada per l'estretor de la sonda emprada i la quantitat d'aigua insuficient utilitzada en el rentat²³.

5. En adults, els escassos treballs realitzats mostren una major eficàcia extractiva de l'ARG enfront del XI, particularment si el tòxic és hidrosoluble²⁴.

Solament en un estudi s'ha intentat valorar la influència de l'extracció digestiva del tòxic en el curs clínic de la intoxicació²⁵. En cap supòsit no es confirmà que el rescat digestiu influís en l'evolució clínica del pacient, excepte la menor morbiditat observada en pacients comatosos als quals se'ls havia realitzat ARG dins l'interval d'una hora postingesta. Solament en aquests casos l'ARG modificà l'evolució clínica mentre que el XI no ho féu en cap dels supòsits estudiats.

6. Administrar XI és més ràpid, senzill i potencialment menys iatrogen que l'ARG²⁶. Malgrat la facilitat de la seva administració, l'interval per induir el vòmit és un dels inconvenients del XI, especialment en intoxicacions greus. No obstant això, en els massificats Serveis d'Urgències hospitalàries, la pràctica de l'ARG es pot

TAULA I
Mètode extractiu preferent

Situació	Mètode
Pacient conscient amb ingestió de poca a moderada severitat (preferent en pediatria)	Emesi
Pacient comatós o que molt probablement entrarà en coma en els pròxims minuts	Rentat
Pacient conscient però en el qual, per la naturalesa i la gravetat del tòxic, el retard en la inducció de l'emesis pot augmentar el risc, sempre que l'aspirat-rentat gàstric pugui ser practicat sense demorar-lo	Rentat
Pacient conscient amb ingestió d'un tòxic amb serios potencial convulsiu (isoniacida, àcid mefenàmic, amfetamines, organofosforats, alcanfor, estriquina, etc.)	Rentat
Ineficàcia emètica de la ipeca	Rentat
Rentat impracticable (impossibilitat tècnica, agitació)	Emesi

demorar encara més que l'interval que el XI necessita per induir l'emesis.

7. El XI es pot administrar abans de l'arribada del malalt a l'hospital. Als EE.UU. des del 1966 i a França des del 1980 és de lliure dispensació en les oficines de farmàcia i es recomana disposar del XI en els domicilis particulars, sobretot si hi ha nens²⁷.

8. Les complicacions de l'ARG o del XI són molt infreqüents i no han de ser un factor d'elecció en favor d'una tècnica o de l'altra.

9. Tot i que la capacitat d'extracció dels dos mètodes i la seva influència en l'evolució clínica de l'intoxicat sigui normalment escassa, poden recuperar una substancial quantitat de tòxic en casos molt aïllats, cosa que els fa encara avaluable com a terapèutica de les intoxicacions agudes tot i haver-se qüestionat la continuïtat de la seva pràctica²⁸.

10. Els criteris per escollir un mètode extractiu (XI o ARG) no són deguts a la major eficàcia de l'un sobre l'altre, de fet molt semblant, sinó que haurien de basar-se en criteris clínics i en la naturalesa del tòxic.

Tot i que hi ha indicacions precises de l'ARG (malalt en coma) i també del XI (en la majoria de casos pediàtrics) l'elecció hauria d'individualitzar-se idealment en cada cas. Solament com a normativa general pot ser vàlid el que ha estat sumariat en l'anomenat "mètode extractiu preferent" (taula I).

Amanita phalloides

La intoxicació per bolets (*Amanita phalloides* [AP] i espècies relacionades), s'associa amb una severa morbiditat i una elevada mortalitat²⁹. Es considera un problema mèdic seriós a Europa, i en el nostre país s'ha observat un increment notable de casos en els darrers anys, especialment a la tardor^{29,30}.

Els principis tòxics de l'AP són les amatoxines o amanitines, octapeptids termoestables amb un pes molecular d'uns 900 daltons. Produeixen un sever dany hepatocel·lular en bloquejar la RNA polimerasa B del nucli de les cèl·lules eucariotes, inhibint la seva activitat enzimàtica. Es produeix un marcat descens en la síntesi proteica i, subseqüentment, causa una disrupció nuclear i citoplasmàtica, provocant la mort de la cèl·lu-

TAULA II Farmacocinètica de les amanitines

Absorció al nivell del tub digestiu: elevada
Secreció biliar i circulació entero-hepàtica: important
Excreció renal: elevada
Penetració de la toxina en les cèl·lules: epitel·li intestinal, hepatòcit i epitel·li túbul renal
Nivells en sang: baixos

TAULA III Factors de gravetat en la intoxicació per *Amanita phalloides*

Quantitat d'amanites ingerides (≥ 60 g)
Edat de l'intoxicat: ≤ 10 anys
Període de latència curt: < 10 hores
Presència d'amanitines (RIA) en sang
Taxa de protrombina ≤ 10 %
Velocitat de descens de la taxa de protrombina

la^{29,30}. La seva acció es limita al fetge, que és l'òrgan més afecte, el tracte gastro-intestinal i, en menys mesura, les cèl·lules de l'epitel·li del túbul contornejat proximal del ronyó^{29,32}.

Les amatoxines són altament tòxiques, i per a l'home es calcula com a dosi letal la de 0,1 mg/kg de pes, que pot estar present en dos bolets frescos amb un pes aproximat de 25 g cada un^{29,31}.

Després de la ingesta del bolet, les amanitines, pràcticament el 100 %, travessen la mucosa intestinal i a través de la sang portal arriben al fetge^{31,32}. Una part important d'aquestes toxines són excretades a través de la bilis, existint una circulació entero-hepàtica de gran importància per les seves implicacions terapèutiques. És precisament en la bilis on assoleixen els nivells de toxines més alts i duradors. Una part relativament petita de toxines no és captada pels hepatòcits, passant de la sang portal a la circulació sistèmica, circulant sota dues formes: una unida a l'albumina (entre el 30-85 %) i la resta de forma lliure. Aquesta fracció d'amanitines que arriba a la circulació sistèmica s'elimina pel ronyó, calculant que entre el 60-80 % de l'eliminació té lloc a les primeres hores després de la ingesta. Els nivells d'amanitines en l'orina són fins a cinc-centes vegades més elevats als trobats en la sang. Hi ha també una reabsorció de les amanitines a partir del filtrat glomerular que incrementa els efectes lesius sobre els òrgans diana (taula II)^{29,32,33}.

El quadre clínic de la intoxicació es caracteritza per un període de latència que oscil·la entre 6-12 hores, que ha de ser explotat des del punt de vista terapèutic. Després d'aquest interval apareix un quadre gastro-entero-colíctic greu que pot arribar a causar deshidratació i de vegades pot anar acompanyat d'hipoglucèmia. Superada aquesta fase, hi ha un període de millora aparent en el qual apareixen els signes biològics de citolisi hepàtica (augment molt important de transaminases). Entre el tercer i el cinquè dia s'estableix una necrosi hepàtica massiva amb icterícia intensa, severa insuficiència hepato-cel·lular i encefalopatia hepàtica que pot arribar al coma profund i a trastorns de la coagulació amb diàtesi hemorràgica, sobrevenint la mort al vuitè dia de la ingesta. La insuficiència renal i

les arrítmies com a causa de mort són excepcionals^{29,30,33,34}.

La gravetat de la intoxicació (taula III) està en relació directa amb la quantitat d'amanitines ingerides: una quantitat ≥ 60 g és causa de mort en l'adult. L'edat de l'intoxicat influeix notablement en el pronòstic; així, són molt més greus les intoxicacions en nens d'edat ≤ 10 anys, amb una mortalitat que arriba fins el 53 %. Així mateix, com més curt sigui el període de latència (< 10 hores) més greu serà la intoxicació. La presència en sang d'amanitines (determinades per radioimmunoanàlisi) es relaciona amb una major severitat de la intoxicació; una taxa de protrombina ≤ 10 % es relaciona amb una major mortalitat (de fins el 85 %), mentre que si la taxa de protrombina es manté per damunt del 40 % la supervivència és del 100 %. Finalment, tenim la velocitat de descens de la taxa de protrombina en les primeres 24 hores, que s'associa a una elevada mortalitat; aquest darrer paràmetre biològic resulta més útil com a factor pronòstic, en ser els signes d'insuficiència hepato-cel·lular tardans (a partir de les 48 hores de la ingesta), sent ineficaces a partir d'aquest instant les mesures de depuració extrarenal^{33,35,36}.

El tractament de la intoxicació per AP es basa en la combinació de quatre mesures terapèutiques (tractament de suport i simptomàtic, eliminació de les toxines del tub digestiu, de la bilis i urinària i bloqueig mitjançant fàrmacs de la unió de les toxines a l'albumina^{29,33,36-38}. És fonamental una instauració precoç del tractament, i la modalitat terapèutica estarà d'acord amb la gravetat de la intoxicació.

Després de tot el que hem exposat, cal tenir present que la intoxicació per AP és greu i no es pot perdre temps intentant identificar els malalts d'alt risc³⁷. Resulta francament difícil conèixer amb certesa absoluta la gravetat de la intoxicació, perquè es basa en dades clíniques: quantitat ingerida de tòxic, interval assistencial, edat de l'intoxicat; i en dades analítiques: els signes d'insuficiència hepato-cel·lular i citolisi que són tardans, i no són útils la determinació i la quantificació de toxines en sang.

Per tot això, el tractament ha de ser tan agressiu com sigui possible i es recorrerà a la depuració extrarenal (hemoperfusió o plasmafèresi en l'adult i exsanguinotransfusió en l'infant) de forma sistemàtica, per les seves eficàcia i rapidesa d'acció, en combinació amb la quimioteràpia, la depuració digestiva i el reequilibri hidroelectrolític, així com la diuresi forçada que es pot aplicar immediatament ja en el mateix servei d'urgències (fig. 1)^{33,36-40}.

Solament en el cas que hi hagi la certesa absoluta que la ingesta ha estat poc important, o que es tracta d'un adult i que l'interval assistencial és > 48 hores, es prescindirà de la depuració extrarenal³⁸.

Emfasitzarem dos aspectes del tractament: el suport general del pacient i l'eliminació activa de les toxines.

Tractament de suport

El tractament de suport, és a dir les mesures o cures generals inespecífiques, tenen un valor considerable en tota mena d'intoxicació aguda⁴¹, però és especialment interessant en el cas de la intoxicació per AP. Essencialment consisteix a mantenir dins els límits accepta-

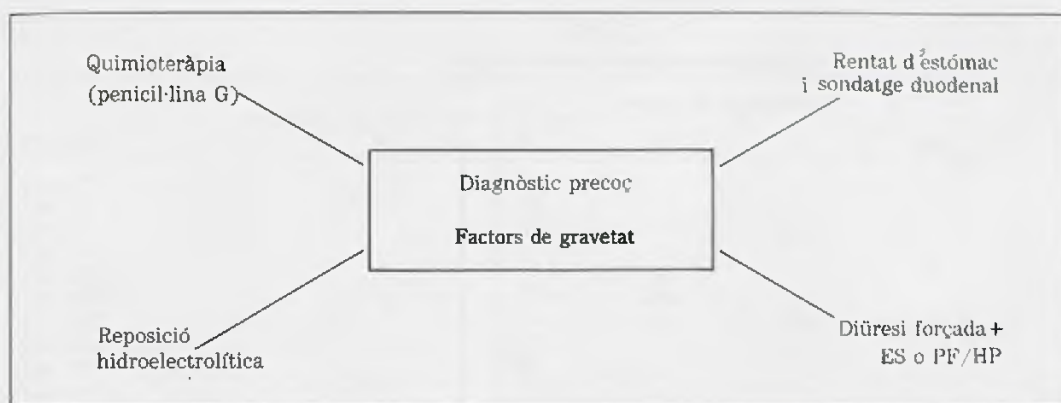


Fig. 1. Tractament de la intoxicació per *Amanita phalloides*. ES: exsanguinotransfusió; PF: plasmafèresi; HP: hemoperfusió.

bles a les funcions cardíaca, respiratòria, circulatòria i renal, incloent la normalitat de la gasometria arterial, l'estat d'hidratació, l'equilibri hidroelectrolític i àcid-base, l'hemostàsia i els nivells de glucèmia entre altres. Aquest tractament suposa la monitorització de paràmetres cardíocirculatoris (pressió arterial, pressió venosa central, ritme cardíac, ECG, pols), de la diuresi, la sudació, la perspiració i altres pèrdues líquides (vòmits, diarrees, hemorràgies), contemplats juntament amb els ingressos líquids (balanç) i d'una sèrie de paràmetres analítics: osmolaritat, urea, electrolits i creatinina en sang i orina, tests d'hemostàsia, glucèmia i glucosúria, etc. Finalment, també es tindrà en compte el tracta-

ment simptomàtic, tot i que per la necessitat de potenciar l'eliminació intestinal dels tòxics ingerits per via oral, en general no és convenient inhibir les diarrees i els vòmits sinó que és preferible potenciar-los amb l'ús de purgants.

En el cas de la intoxicació per AP el tractament de suport és per ell mateix prou eficaç per donar bons resultats en molts casos. En aquest sentit podem assenyalar l'experiència d'Olson et al⁴², els quals, entre 1980 i 1984, tractaren 48 pacients, cinc dels quals moriren. Foren tractats, segons afirmen, "només amb tractament de suport". En realitat el seu tractament de suport fou complementat amb aspiració naso-gàstrica, administració de carbó activat cada 3-4 hores, i una fluidoteràpia intravenosa que qualifiquen d'"agressiva", com a conseqüència de la qual es degué produir una important diuresi.

En qualsevol cas, el tractament de suport (basat en una intensa rehidratació) és una arma terapèutica fonamental per diverses raons: a) valor intrínsec del manteniment de les funcions vitals; b) remunta l'estat inicial d'hipovolèmia característic d'aquesta intoxicació, i c) protegeix els ronyons i manté la seva funció, de gran valor per a la detoxificació^{29, 43}.

Eliminació activa de les toxines

Per valorar els mètodes d'eliminació de les amatoxines ens basarem en els nostres resultats^{37, 43} dels darrers

TAULA IV
Naturalesa de les mostres en els pacients

Naturalesa de les mostres	Nombre de pacients
Sang	4
Orina	12
Sang i orina	10
Sang i plasma*	2
Orina i suc gàstric	6
Sang, orina i suc duodenal	5
Sang, orina i suc gàstric	13
Sang, orina i plasma*	7
Sang, orina, plasma* i suc gàstric	2

* Producte eliminat en les plasmafèresi.

TAULA V
Amatoxines en orina

	Horari de mostres (h)															
	24		36		48		60		72		84		96		100	
Valors (ng/ml)	24	22	16	6	12	16	10	3	8	3	-	-	3	-	-	17,5
	4	3	38	4	12	10	6	-	7	-	-	-	-	-	-	-
	6	8	54	9	3	46	3	3	21	-	-	-	6	-	-	-
	240	120	20	19	6	18	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
	62	27	60	8	4	6	-	3	3	4	-	-	-	-	-	-
	17	17	3	5	4,5	3	12	5	-	-	-	-	-	-	-	-
					19	8	29									
				12	4											
Nombre de mostres	14		14		18		15		10		2		6			2
Percentatge de positives	100		100		100		73,3		60		0		20			50
Mitjana d'amatoxines	44,07		18,18		10,38		7,18		6,31		-		2,29			8,75

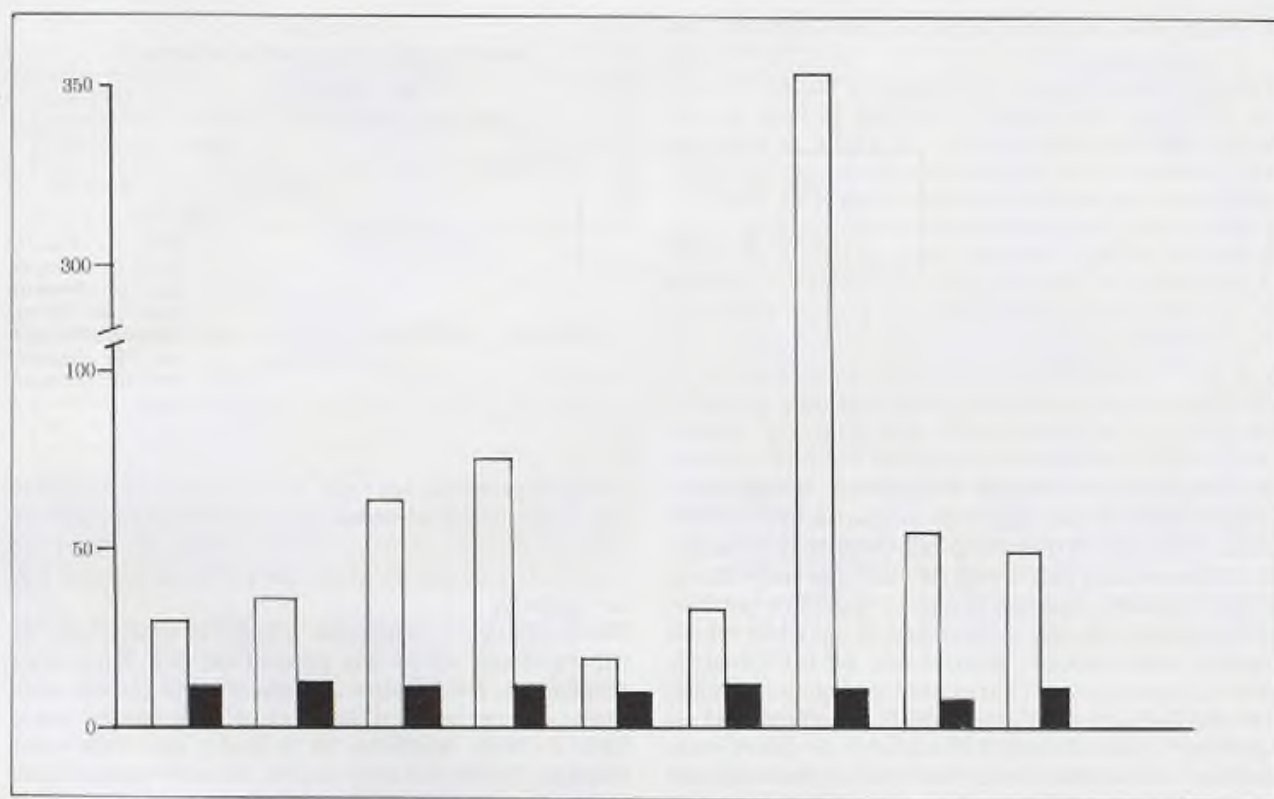


Fig. 2. Quantitats d'amatoxines eliminades en 9 pacients: en orina de 24 hores (blanc) i mitjançant plasmafèresi (negre). L'ordenada s'expressa en ng.

5 anys, durant els quals hem pogut estudiar un total de 85 pacients intoxicats per bolets hepatotòxics, en 61 dels quals tinguérem l'oportunitat de prendre mesures per a l'estudi d'amatoxines. Es tractà de 210 mostres, la naturalesa de les quals reflectim a la taula IV.

Amatoxines en orina. A la taula V oferim els resultats obtinguts en mostres d'orina expressats en ng/ml agrupats per franges horàries, juntament amb el valor mitjà per a cada una. Com es pot observar, els valors van disminuint amb el temps. És interessant assenyalar que els valors d'amatoxines no negatius trobats a partir de les 60 hores corresponen a pacients que iniciaren la rehidratació de forma tardana. Davant aquests resultats, creiem que la diuresi forçada es configura com un mètode important d'eliminació de toxines.

Amatoxines en sèrum. A la taula VI en mostrem els resultats. Es confirma, com s'ha postulat anteriorment, que els nivells sèrics d'amatoxines són baixos, fins i tot en els casos greus⁴⁴. En principi, els mètodes de depuració plasmàtica que, com la plasmafèresi, estan indi-

TAULA VII
Amatoxines en plasma

	Horari de mostres (h)			
	24	36	48	60
Valors (ng/ml)	0	< 3	0	0
	0		< 3	0
	< 3		0	< 3
				0
				0

Total: 12 mostres, 4 positives i 8 negatives.

cats per eliminar toxines localitzades, sobretot en la sang, no semblen aquí recomanables.

Amatoxines en el producte de les plasmafèresis. Els valors obtinguts en 12 mostres de plasma, productes de plasma-separació, els mostrem a la taula VII. Tot i que ja hem tingut oportunitat de comunicar anteriorment el resultat comparatiu de la plasmafèresi i de la diuresi forçada^{37,43} el reflectim de nou a la figura 2.

Amatoxines en aspirats digestius. Com podem observar a la taula VIII, en el producte de l'aspiració nasogàstrica o naso-duodenal, és on les concentracions de toxines són més elevades i més duradores. Davant els resultats obtinguts en els nostres pacients, es confirma la gran importància que té l'aspiració digestiva per a l'eliminació de les toxines. En la nostra experiència, l'any passat i en prop de 40 pacients, decidírem complementar-la amb l'administració periòdica de carbó

TAULA VI
Amatoxines en sèrums

Hores	Mostres	Positives	Percentatge (%)
Fins les 48 h	29	1*	3,5
Pasades les 48 h	19	0	0
Total	48	1	2

* < 3 ng/ml.

TAULA VIII
Amatoxines en aspirats digestius

Pacient	Horari de mostres (h)							
	24	36	48	60	72	84	96	104
Cas 13*			33					
Cas 15*			4.500					
Cas 17*			657		154			
Cas 26*				12				
Cas 29*				65		20		
Cas 35**				588				
Cas 36**				208	80	35		13
Cas 38**			576					
Cas 39**			393					
Cas 43**	48							
Cas 44**	> 500	154			Neg			
Cas 45**				141				
Cas 46**				Neg				
Cas 51**				Neg				
Cas 53**	17							
Cas 54**					80			Neg

Concentracions en ng/ml. * Aspiració duodenal. ** Aspiració gàstrica.

activat, basats en experiències que provaren l'augment de l'aclariment de tòxics ingerits per via oral mitjançant la seva administració periòdica⁴⁵.

Conclusió

L'estudi de mostres d'orina i aspirats gastro-duodenals ens posa de manifest que les mesures fonamentals per a l'eliminació activa de l'amatoxina són la diuresi forçada i l'aspiració digestiva. En realitat, si analitzem en detall per a diversos pacients l'evolució horària dels nivells de toxines observem un desfasament, de manera que persisteixen nivells elevats en els aspirats quan ja pràcticament no es detecten toxines ni en la sang ni en l'orina. Això es pot explicar si admetem que les toxines es distribueixen en dos "compartiments" que s'equilibren lentament. Un d'ells seria el sistema circulatori general i l'espai líquid extracel·lular corresponent a aquesta circulació. L'altre seria el sistema constituït per l'intestí, la circulació portal i el fetge. Aquest tipus de distribució explicaria la distinta evolució de les toxines en les mostres: en pacients tractats amb diuresi forçada s'aconsegueix l'aclariment quasi total de les toxines en el primer sistema, i per això s'aconsegueix la negativització dels seus valors en orina en el curs de 24-36 hores. Tanmateix, persisteixen eliminacions altes en l'aspiració digestiva, que descendeixen gradualment en el curs d'unes altres 24-48 hores.

L'única controvèrsia que pot existir en relació amb aquesta qüestió es, segons el nostre parer, la de la possibilitat d'utilitzar l'hemoperfusió en lloc o juntament amb la diuresi forçada en la tasca de depuració del primer compartiment de distribució de les amatoxines. En aquest sentit, creiem que la diuresi forçada és un mètode molt útil, amb una millor relació benefici/risc i al qual no s'ha de renunciar. Això no obstant, en aquells casos que reuneixin criteris de mal pronòstic (entre els quals es troba l'existència a l'ingrés d'una insuficiència renal que dificulta l'assoliment de bones diuresis), caldrà considerar seriosament la possibilitat de l'hemoperfusió en adsorbents (carbó activat o resines).

Paraquat

La intoxicació per paraquat (PQ) en el nostre medi, continua sent sortosament poc freqüent. La curta experiència de què disposem es compon de 2 casos viscuts a l'HC i dos a la Unitat de Cures Intensives de la Vall d'Hebron (VH). En tres ocasions es tractà d'una intoxicació fulminant en tractar-se de quantitats massives, amb mort ràpida, sent el quart de curs larvat fins a la mort. Comentarem 2 casos com a exemple dels dos tipus.

Cas número 1

Home de 78 anys, agricultor, amb trastorns de conducta, que ingerí 20 ml de Gramoxone (4 g de PQ) en una temptativa de suïcidi. Hores després presentà odinofàgia, vòmits i diarrees. Als 2 dies disfàgia i oligúria, acudint a un centre hospitalari on comprovaren l'existència d'úlceres orofaríngees, raneres crepitants bibasals i una analítica compatible amb fracàs renal. Li foren administrats seroteràpia antibiòtica, corticoides i, en no millorar el quadre, fou remès a la UCI de l'HC. La urea plasmàtica era de 105 mg %, la creatinina de 5,7 mg %, la glucèmia de 271 mg %, proteinúria i radiologia de tòrax normals. S'aconseguien bones diuresis amb furosemida; amb finalitats extractives es realitzaren dues hemodiàlisis i durant 8 dies sessions d'hemoperfusió de 3-5 hores de durada. S'administrà àcid ascòrbic a dosis de 2 g/dia. Al dotzè dia la funció renal s'havia normalitzat però inicià un quadre de febre, afecció pulmonar radiològica i gasomètrica que progressaren fins obligar a intubar i ventilar el pacient el dia 17, i morí el 21 per hipòxia incontrolable.

Cas número 2

Es tracta d'un home de 40 anys, industrial de productes agrícoles amb antecedents de síndrome depressiva que ingerí amb intents autolítics 150 g de PQ i que fou remès des d'un altre centre a les 5 hores de la ingesta a la UCI de VH. El pacient presentava coma vigil, gran agitació psicomotriu, cianosi perifèrica i taquipnea. La radiologia de tòrax mostrava patró alveolar bilateral i

existia la sospita, confirmada amb la intubació, que hi havia broncoaspirat. Presentava un hemibloqueig de la subdivisió anterior en l'ECG i analíticament acidosi metabòlica i hipoxèmia, hiperglucèmia amb hipoglucèmia posterior. Es realitzà rentat gàstric, administració de carbó activat, es forçà la diuresi i es practicà hemoperfusió. Fou intubat i ventilat però, malgrat tot, el coma progressà, presentà oligoanúria, hipoxèmia severa i xoc refractari morint a les 17 hores d'ingerir el tòxic. La paraquatèmia fou de 80 mg/l. En l'estudi necròptic s'evidenciaren lesions pulmonars d'edema, congestió i hemorràgia alveolar, necrosi tubular aguda, necrosi suprarenal i miocarditis focal.

Les intoxicacions per PQ es produeixen fonamentalment per via digestiva^{46,47}. La cutània o parenteral, tot i que descrites, són extraordinàriament rares. L'absorció és ràpida i incompleta en el tracte intestinal. Sembla que hi ha un mecanisme actiu i que a les 6 hores s'ha absorbit el 40 %, i és tot el que s'absorbeix. La distribució, que es compartimenta, arriba a un pic de concentració a la sang a les 4 hores. No s'uneix a les proteïnes i té una ràpida distribució en 4-6 hores cap als teixits vascularitzats com el ronyó, el fetge, el cor i els pulmons⁴⁸, on ocasionarà dany hístic per un mecanisme no ben conegut, però amb protagonisme dels processos d'òxido-reducció del PQ i la formació de radicals superòxid⁴⁹. La falla en aquests òrgans provocarà la mort en els casos d'intoxicació massiva. Finalment, el PQ s'acumula específicament en el pulmó, en els pneumòcits, per un procés actiu relacionat amb el transport de les poliamines. Amb funció renal conservada, el pic de PQ en pulmó s'assoleix a les 5-7 hores sent les concentracions letals amb dosis de 35 mg/kg. Amb fracàs renal la concentració augmenta i no arriba al màxim fins les 15-20 hores. L'eliminació és renal, tot i que hi ha circulació entero-hepàtica. Amb funció renal normal l'aclariment és superior al de creatinina, uns 200 ml/m i el tòxic s'eliminarà en 24 hores si no aparegués la necrosi tubular que provoca la ingesta de quantitats superiors a 20 mg/kg, present a les 2-3 hores⁴⁸. A més, acostuma a afegir-s'hi un fracàs renal pre-renal per deshidratació secundària als vòmits i diarrees.

És important determinar quin és el grau de severitat de la intoxicació. El 1979, Proudfoot assenyalà una important correlació entre els nivells plasmàtics de PQ a uns temps determinats després de la ingesta, establint una corba de supervivència. Aquestes dades són valuables a partir de les 4 hores i abans de passades les 24 hores.

El 1984, Hart⁵⁰, estudiant 219 pacients, va establir una sèrie de corbes amb els mateixos paràmetres amb variació de probabilitats de supervivència del 10-90 % i en la qual la corba del 50 % coincideix amb la corba de Proudfoot.

El rentat gàstric, mètode bàsic en el tractament de les intoxicacions, no sembla especialment efectiu en el cas del PQ si tenim en compte els treballs de Bismuth⁴⁶ amb 28 pacients que no milloraren el pronòstic quan es realitzà. Sembla que no s'ha de realitzar si ha transcorregut més d'una hora des de la ingesta, que no ha de suposar un retard en l'administració d'adsorbents, i que cal ser molt curós pel risc de perforació atesa l'existència de lesions càustiques. El rentat intestinal pre-nitrat durant temps, no solament sembla que no té

valor sinó que pot augmentar l'absorció del tòxic amb l'absorció del líquid de rentat que es produeix⁵¹.

Els adsorbents orals, que experimentalment disminueixen les concentracions plasmàtiques i la mortalitat en animals, no es mostren tan espectaculars en clínica humana. Tradicionalment s'utilitzava bentonita al 6-7 % o millor terra de Fuller, que pot ser administrada al 30 %, però el 1982 Okonek demostrà *in vitro* que el carbó activat, malgrat tenir una *strong adsorption capacity* (SAC) baixa, posseeix una capacitat de fixació màxima (MAC) superior a les terres de Fuller o la bentonita, i que els resultats milloren molt la supervivència si s'hi afegeix un catàrtic com el citrat magnèsic. Cal destacar que no tots els carbons tenen la mateixa capacitat d'absorbir PQ. Últimament al Japó han utilitzat, sembla que amb bons resultats, les resines d'intercanvi catònic, com els sulfat sòdic i càlcic de polietilè⁵¹.

Hi ha una notable discrepància entre l'eficàcia de la diuresi, l'hemodiàlisi i l'hemoperfusió en eliminar PQ, cosa que es podria explicar perquè aquestes tècniques s'inicien quan el PQ ja ha assolit concentracions letals en els òrgans vitals. La diuresi forçada, el mètode més fàcil i assequible, no augmenta l'excreció renal del tòxic ja que la reabsorció tubular és petita, però manté el filtrat glomerular i l'excreció tubular^{48,52}. El problema és la ràpida aparició de fracàs renal per necrosi tubular. La diàlisi peritoneal solament funciona quan les concentracions plasmàtiques de PQ són molt altes⁴⁸. És un mal mètode, tot i que de fàcil instauració. L'hemodiàlisi i l'hemoperfusió són bons mètodes per eliminar el PQ. Alguns autors prefereixen l'HP, tot i que l'aclariment és similar en ambdós perquè el PQ no està unit a les proteïnes plasmàtiques. Disminueixen especialment les concentracions plasmàtiques en 1-3 hores, però la quantitat extreta és petita i a més hi ha retopada^{48,53,54}. S'acostuma a instaurar-los tardanament, fins i tot en els centres preparats: no es realitza abans de 2-3 hores. Quan les concentracions plasmàtiques estan per damunt de la corba predictiva de supervivència, no milloren el pronòstic⁴⁸. Proudfoot⁵⁵ estudià 53 pacients dividits en grups de risc segons les paraquatèmies (alt, *borderline* i baix), sent la meitat dialitzats. Hi hagué una supervivència millor entre els dialitzats dels grups de risc alt i *borderline*, però l'autor ho atribueix a una mala classificació dels pacients per error en el temps transcorregut després de la ingesta i no a benefici de la diàlisi.

Com que no es coneixen bé els mecanismes de toxicitat del PQ i els fenòmens bioquímics que produeixen la mort cel·lular, no s'han desenvolupat tractaments per inhibir o remetre aquests processos^{49,56}. Entre la multitud de fàrmacs emprats⁵⁷ (antioxidants, etc.) el grup d'Addo de Trinidad-Tobago⁵⁸ ha recuperat, augmentant les dosis, la dexametasona i la ciclofosfamida, juntament amb la vitamina C i la niacina, a més de les mesures convencionals extractives, aconseguint disminuir la mortalitat de manera espectacular des del 68 al 28 %. Tot i que és un treball que cal prendre amb reserves (molts dels malalts no tenen paraquatèmies) és l'únic que millora les perspectives de supervivència d'aquests pacients^{49,59}.

Com a resum direm que en el maneig d'aquests malalts, a més d'hidratar-los i procurar una diuresi forçada, cal

TAULA IX

Tractament amb paraquat

Adsorbents: abans 6 h abans ingesta
 Determinació paraquatèmia
 Mètodes depuració
 Eficàcia dubtosa. Solament casos *borderline*
 Ciclofosfamida + corticoides + vitamina C?

administrar-los absorbents abans que hagin transcorregut 6 hores i que el rentat gàstric només es realitzarà abans de transcorreguda una hora. És important classificar el risc en funció de la paraquatèmia i els casos *borderline* podrien potser beneficiar-se de mètodes extractius molt precoços (taula IX).

BIBLIOGRAFIA

- Farré R, Lloret J, Mangues MA et al. Protocol multicèntric d'intoxicacions agudes. Sant Pau 1987; 8:147-165.
- Cami J, Frati M, Martín M. Intoxicación aguda en Barcelona. Epidemiología y consideraciones sobre su terapéutica. Med Clin (Barc) 1980; 75:287-291.
- Caballero PJ, Dorado MS, Alonso F. Intoxicación aguda. Estudio de 673 casos. Med Clin (Barc) 1981; 77:139-145.
- Carvajal A, Baciller A, Rallo R, García Gimeno L. Intoxicaciones agudas en Valladolid. Estudio epidemiológico de los casos atendidos en el Hospital Clínico desde 1978 a 1984. Med Clin (Barc) 1987; 83:135-139.
- CINIME. Uso del jarabe de ipecacuana en el tratamiento de la intoxicación oral aguda. Inf Ter Segur Soc 1983; 7:14-16.
- Reynolds EF, Martindale. The extrapharmacopoeia. Londres, The Pharmaceutical Press, 1982; 690-691.
- King WD. Syrup of ipecac: a drug review. Clin Toxicol 1980; 17:353-358.
- Nogué S, Campaña M, Espinosa M, Camp J, Urbano A, Corbella J. Eficacia y seguridad del jarabe de ipecacuana en el tratamiento de las intoxicaciones agudas. Med Clin (Barc) 1987; 88:795-797.
- Timberlake GA. Ipecac as a cause of Mallory-Weiss syndrome. South Med J 1984; 77:804-805.
- Wolowodiuk OJ, McMicken DB, O'Brien PO. Pneumomediastinum and retroperitoneum: an unusual complication of syrup of ipecac induced emesis. Ann Emerg Med 1984; 13:1148-1151.
- Arnold FJ, Hodges JE, Barta RA. Evaluation of efficacy of lavage and induced emesis in treatment of salicylate poisoning. Pediatrics 1959; 23:286.
- Abdullah AH, Tye A. A comparison of the efficacy of emetic drugs and stomach lavage. Am J Dis Child 1967; 113:571.
- Corby DG, Lisciandro RC, Lehman RH. The efficacy of methods used to evacuate the stomach after acute ingestions. Pediatrics 1967; 40:871.
- Tenenheim M, Cohen S, Sitar DS. Efficacy of ipecac induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. Vet Hum Toxicol 1985; 28:321.
- Mathew H, Mackintosh TF, Tomsett SL, Cameron JC. Gastric aspiration and lavage in acute poisoning. British Med J 1966; 1:1333-1357.
- Comstock EG, Faulkner TP, Boisauvin E, Olson DA, Comstock BS. Studies on the efficacy of gastric lavage as practiced in a large metropolitan hospital. Clin Toxicol 1981; 18:581-597.
- Goldstein L. Emesis vs lavage for drug ingestion. JAMA 1969; 208(11):2162.
- Linden C, Rumack B. Emesis for body packers. JAMA 1984; 251:2983.
- Burkiss D, Kuwahara L, Robertson WO. Results of forcing fluids. Pre versus post ipecac. Vet Hum Toxicol 1978; 20:90.
- McDougal C, McLean MA. Modifications in the technique of gastric lavage. Ann Emerg Med 1981; 10:514-517.
- Burke M. Gastric lavage and emesis in the treatment on ingested poisons: a review and a clinical study of lavage in ten adults. Resuscitation 1972; 1:91.
- Boxer L, Anderson FP, Powe DS. Comparison of ipecac induced emesis with gastric lavage in the treatment of acute salicylate ingestion. J Pediatr 1969; 74:800-803.
- Matthew H. Gastric aspiration and lavage. Clin Toxicol 1970; 3:179-183.
- Auerbach PS, Osterloh J, Braun O. Efficacy of gastric emptying: gastric lavage versus emesis induced with ipecac. Ann Emerg Med 1986; 15:692-698.
- Kulig K, Bar-Or D, Cantrill SV, Rosen P, Rumack BH. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. Ann Emerg Med 1985; 14:562-566.
- Reid DS. Ipecac syrup for poisoned children. Lancet 1969; 1:261.
- Rouzioux JM, Ducluzeau R, Saudin F. Utilisation du sirop d'ipecac en toxicologie. J Toxicol Med 1981; 1:53-54.
- Proudfoot AT. Abandon gastric lavage in the accident and emergency department? Archives Emerg Med 1984; 2:65-71.
- Vesconi S, Langer M, Iapichino G, Constantino D, Busi C, Fiume L. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Crit Care Med 1985; 13:402-406.
- Bory Ros F. Intoxicación por setas. Med Integral 1982; 3:394-401.
- Bory Ros F, Rimola A, Terés J, Rodríguez M, Rodés J. Intoxicación por *Amanita phalloides*. Gastroenterol y Hepatol 1980; 3:286-290.
- Editorial. Mushroom poisoning. Lancet 1980; 2:351-352.
- Martínez J, Máñez R, Piqueras J, Llopart LJ, Salvadó J, Peracaula R. Intoxicación por *Amanita phalloides*. Med Intensiva 1987; (supl):73.
- Paaso B, Harrison DC. A new look at an old problem: mushroom poisoning. Clinical presentation and new therapeutic approaches. Am J Med 1975; 58:505-509.
- Pigrau C, Martínez Vázquez JM, Piqueras J. Intoxicación por *Amanita phalloides*. Med Clin (Barc) 1984; 83:342-345.
- Floersheim GL. Treatment of human amatoxin mushroom poisoning: myths and advances in therapy. Med Toxicol 1987; 2:1-9.
- Piqueras J. Intoxicación por setas tipo *Amanita phalloides*. Med Clin (Barc) 1985; 85:330-340.
- Pigrau C, Lorente A, Martínez JM. Intoxicación por *Amanita phalloides*: aspectos terapéuticos. Med Clin (Barc) 1986; 86:216-217.
- Vesconi S, Langer M, Constantino D. Mushroom poisoning and forced diuresis. Lancet 1980; 2:854-855.
- Fort J, Rodríguez JA, Cantarell C, Bartolomé J, Bóveda JL, Olmos A, Píera L. Plasmaseparación en la intoxicación por *Amanita phalloides*. Med Clin (Barc) 1984; 82:748-750.
- Goldberg MJ, Spector R, Park GD, Roberts RJ. An approach to the management of the poisoned patient. Arch Inter Med 1986; 146:1381-1385.
- Olson KR, Woo OF, Pond SM. Treatment of mushroom poisoning. JAMA 1984; 252:3130-3131.
- Piqueras J, Durán-Suárez JR, Massuet L, Hernández-Sánchez JM. Mushroom poisoning. Therapeutic apheresis or forced diuresis. Transfusion 1987; 27:116-117.
- Faustich H, Zobeley S, Trischmann H. A rapid radioimmunoassay using a nylon support for amatoxins from *Amanita* Mushrooms. Toxicon 1982; 20:913-924.
- Berg MG, Berlinger WS, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF. Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. New Engl J Med 1982; 307:642-644.
- Bismuth C, Dally S, Scherrmann JM, Gaultier M, Fournier PE. Intoxicación par le paraquat. Evaluation du pronostic et du traitement à partir de 28 cas. Nov Press Med 1982; 11:3239-3244.
- Vale JR, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. Human Toxicol 1987; 6:41-47.
- Bismuth C, Scherrmann JM, Garnier R, Baud FJ, Pontal PG. Elimination of paraquat. Human Toxicol 1987; 6:63-67.
- Smith LL. Mechanism of paraquat toxicology in lung and its relevance to treatment. Human Toxicol 1987; 6:31-36.
- Hart TB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. Lancet 1984; 2:1222-1223.
- Meredith TJ, Vale JB. Treatment of paraquat poisoning in man: methods to prevent absorption. Human Toxicol 1987; 6:49-55.
- Williams PS, Hendy MS, Akkril P. Early management of paraquat poisoning. Lancet 1984; 1:627.
- Mascie-Taylor BH, Thomson J, Davison AM. Haemoperfusion ineffective for paraquat removal in life-threatening poisoning. Lancet 1983; 1:1376-1377.
- Vyver FL, Sande J, Verpooten GA, Heede M, Heyndrickx. Haemoperfusion ineffective for paraquat removal in life-threatening poisoning. Lancet 1983; 2:173.
- Proudfoot AT, Prescott LF, Jarvie DR. Haemodialysis for paraquat poisoning. Human Toxicol 1987; 6:69-74.
- Davies DS. Paraquat poisoning: the rationale for current treatment regimes. Human Toxicol 1987; 6:37-40.
- Bateman DN. Pharmacological treatments of paraquat poisoning. Human Toxicol 1987; 6:57-62.
- Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. Lancet 1986; 1:1117-1120.
- Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning. Lancet 1986; 1:1439.