

ORIGINAL

INTOXICACIONES AGUDAS GRAVES EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA (1986-1997)

César Palazón Sánchez (1), José Segura Pérez (2), Ana Renedo Villaroya (1,2), Eugenio Luis Palazón Sánchez (1), Juan Carlos Pardo Talavera (2) y Francisco Felices Abad (1)

(1) Servicio de cuidados intensivos. Hospital general Universitario. Murcia.

(2) Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital general Universitario. Murcia.

RESUMEN

Fundamento: Conocer la epidemiología de las intoxicaciones agudas graves en un servicio de medicina intensiva y evaluar el pronóstico de la PCR y mortalidad asociada a los distintos tóxicos.

Métodos: Estudio retrospectivo realizado en el servicio de medicina intensiva polivalente de 10 camas, ubicado en un Hospital General de adultos. Período de estudio 12 años. Revisión de las historias clínicas de las personas ingresadas en el servicio de medicina intensiva por intoxicaciones agudas graves. Se recogieron datos demográficos, existencia de PCR al ingreso, necesidad de VM, complicaciones de las intoxicaciones agudas graves y mortalidad de la serie. Se realizó un análisis global y por año de estudio. El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el paquete SPSS mediante la «t» de Student o la «chi» cuadrado, considerando valores significativos si $p < 0.05$.

Resultados: Se han incluido 233 sujetos, de los que 130 fueron varones. La estancia media fue de 4 días. El 63% de los pacientes fueron menores de 40 años ($p < 0.05$). La intoxicación más frecuente fue la medicamentosa debida a un solo producto (72%). La supervivencia tras la PCR fue del 40% (4/10). La mortalidad global se situó en el 5,6% ($n = 13$), habiendo precisado el 92% de los sujetos que posteriormente murieron, VM en algún momento de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Conclusiones: En nuestro medio, la intoxicación más frecuente es la medicamentosa. La mortalidad se muestra dependiente del carácter de voluntariedad, pero independiente del tipo de tóxico (medicamentoso o no). La PCR asociada a las intoxicaciones agudas graves tiene, en nuestra serie, un mejor pronóstico que la asociada a otras patologías. La VM asociada a las intoxicaciones agudas graves tiene una mortalidad baja (15,7%).

Palabras clave: Intoxicación. Parada cardiorespiratoria. Cuidados intensivos. Urgencias. Hospital.

Correspondencia:

César Palazón Sánchez.

C/ Platería, 33-B, 2º b.

3001 Murcia.

Correo electrónico: acesar.palazon@car.m.es

ABSTRACT

Severe Acute Intoxications Treated in an Intensive Care Unit over a (1986-1997)

Background: To ascertain the epidemiology of the severe acute intoxications in an intensive care unit and to assess the PCR prognosis and death rate related to the different toxic substances.

Methods: Retrospective study conducted in the 10-bed polyvalent intensive care unit at a General Hospital for adult care. Study conducted over a 12-year period. Review of the clinical histories of the patients admitted as a result of severe acute intoxications. Data was gathered regarding demographic aspects, PCR at admission, need of VM, complications of the severe acute intoxications and death rate for the series. An overall as well as a year-by-year analysis was conducted. The data was processed statistically employing the SPSS package using the Student «t» or the Chi-square, taking values as being significant if $p < 0.05$.

Results: 233 subjects, 130 of whom were males, were included in this study. The average stay totaled 4 days. Sixty-three percent (63%) of the patients were under 40 years of age ($p < 0.05$). The most frequent type of intoxication was that caused by one single medication (72%). The survival rate following the PCR was 40% (4/10). The overall death rate totaled 5.6% ($n = 13$), 92% of the subjects who later died having been required VM at some point in time during their stay in the intensive care unit.

Conclusions: In our environment, the most frequent type of intoxication is that which is caused by medication. The death rate has been revealed to depend upon the intentional aspect, however as being independent of the type of toxic substance (medication or non-medication). The PCR related to severe acute intoxication has a better prognosis for our series than that related to other diseases and disorders. The VM for severe acute intoxications has a low death rate (15.7%).

Key words: Intoxication. Cardiac arrest. Intensive Care. Emergencies.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la epidemiología de las intoxicaciones agudas graves (IAG) que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) puede permitir la detección de los factores asociados a las mismas, evaluar si se producen cambios sociológicos¹, conocer su incidencia y gravedad y comparar los resultados con otros estudios. En nuestro país son pocos los estudios realizados en UCI, quizás, debido bien a la creencia de que la realización de estos trabajos pueden ser escasamente relevantes, o bien a la mínima presencia de este tipo de patología en las UCIs. En este mismo sentido, destaca la mínima preocupación por la realización de estudios con carácter multicéntrico^{2,3} que, sin duda, proporcionan las bases de referencia para contrastar resultados. La última referencia de la que disponemos⁴ contó con un número muy reducido de UCIs participantes, si bien el estudio de Civeira *et al.* no estaba dirigido a una vertiente puramente epidemiológica sino evolutiva en cuanto al tratamiento de las IAG en dos períodos de tiempo.

Por otra parte, resulta sorprendente y paradójica la escasez de referencias, en textos y estudios, sobre ciertos aspectos de gran relevancia, como la mortalidad individual de los diversos tóxicos implicados, la asociación de la IAG con la PCR (PCR) o la mortalidad asociada a la IAG que precisa ventilación mecánica (VM)^{4,6}.

El objetivo del presente trabajo es conocer la epidemiología de las IAG en nuestro medio y evaluar el pronóstico de las IAG que presentan PCR al ingreso y que precisan VM.

SUJETOS Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de las personas con IAG ingresadas en una UCI polivalente de 10 camas durante 12 años (1986-1997) mediante revisión de las historias clínicas. Se registraron sus datos de filiación (edad, sexo,

mes y año de ingreso), hábitos tóxicos, antecedentes psiquiátricos y de intoxicaciones previas, tiempo de estancia en UCI, tipo y número de tóxicos implicados, voluntariedad o accidentalidad de la intoxicación, presencia de PCR al ingreso, presencia de VM, complicaciones de la IAG y mortalidad de la serie. Con los datos obtenidos se realizó un análisis descriptivo, tanto por año de estudio como de forma global; los grupos se compararon realizando la prueba de la «t» de Student o de la χ^2 donde correspondiera. El nivel de significación estadística utilizado fue de $p < 0,05$. Los valores se expresan como media, desviación estándar (DE) y rango. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos.

RESULTADOS

Hemos analizado las IAG ingresadas en UCI durante un período de 12 años. El número total de pacientes fue de 233, cuya distribución de casos por año, número de exitus por año y porcentaje de exitus sobre el total de fallecidos en UCI, figuran en la tabla 1. El porcentaje de ingresos por IAG respecto del total de ingresos en UCI durante el periodo de estudio fue de 4%. Todos los ingresos procedieron de Urgencias. Del total de pacientes 130 fueron varones (56%) con una edad media, para todo el grupo, de 38 años (DE=20 años, rango: 16-90 años). Las mujeres tuvieron más antecedentes de intoxicaciones previas, antecedentes psiquiátricos y un mayor carácter voluntario de la intoxicación que los hombres ($p < 0,05$) (tabla 2). La estancia media fue de 4 días (DE=3,5, rango: 1-27 días), aunque el 55% de las IAG no permaneció más de tres días en UCI. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la estancia media de los pacientes que fallecieron ($n=13$, estancia media 4, DE=7 días) y de los que sobrevivieron ($n=220$, estancia media=4, DE=3 días), aunque sí en la edad de los sujetos fallecidos frente a la de los supervivientes (53,5 años frente a 38 años respectivamente). La mayor

Tabla 1

Número de casos por IAG, exitus por IAG y % de exitus/ fallecidos en UCI/año

| Año | Nº de casos | Exitus | % exitus IAG/exitus año |
|-------|-------------|--------|-------------------------|
| 1986 | 8 | 0 | 0 / 58 |
| 1987 | 18 | 0 | 0 / 75 |
| 1988 | 18 | 4 | 7,27 / 55 |
| 1989 | 7 | 1 | 1,47 / 68 |
| 1990 | 7 | 1 | 1,85 / 54 |
| 1991 | 11 | 0 | 0 / 67 |
| 1992 | 31 | 2 | 3,03 / 66 |
| 1993 | 30 | 2 | 4 / 50 |
| 1994 | 22 | 1 | 1,75 / 57 |
| 1995 | 27 | 1 | 1,69 / 59 |
| 1996 | 25 | 1 | 1,56 / 64 |
| 1997 | 29 | 0 | 0 / 67 |
| Total | 233 | 13 | |

parte de las IAG tuvieron carácter voluntario (82%) y sólo 41 pacientes ingresaron por intoxicación accidental. El 35% de los pacientes ingresados habían tenido uno o más episodios previos de IAG y más de la mitad tenían antecedentes psiquiátricos conocidos y en tratamiento (52%, n=122). Como hábitos tóxicos asociados más frecuentes figuran el tabáquico y el alcohólico, bien aislados o asociados a otros (tabla 3 y 4). La distribución de pacientes por grupos de edad, estableciendo un punto de corte en los 40 años, reveló una mayor frecuencia de casos por debajo de esta edad (63%, p<0,05) (tabla 5).

La IAG con un sólo producto fue la más frecuente, tanto si tuvo carácter voluntario como accidental, los fármacos fueron los productos implicados con más frecuencia (n=169, 72%), seguidos de los productos agrícolas y domésticos (n=64, 27%). En cuatro casos el tóxico no pudo identificarse. Los fármacos más frecuentes fueron benzodiacepinas y antidepresivos tricíclicos, tanto de forma aislada como asociada (tablas 6 y 7).

Tabla 2

Antecedentes previos y carácter de voluntariedad de los pacientes

| | Varones (n=130) | | Mujeres (n=103) | |
|--------------------------|-----------------|-------|-----------------|--------|
| Antecedente intoxicación | 34 | 26% | 47 | 45,6%* |
| Antecedente psiquiátrico | 53 | 40,8% | 69 | 67%* |
| Voluntariedad | 102 | 78,5% | 90 | 87,4%* |

* Diferencias significativas (p<0.05) de frecuencia de antecedentes y voluntariedad entre varones y mujeres con IAG

Tabla 3

Hábitos tóxicos de los pacientes

| Número de hábitos tóxicos | Número de pacientes |
|---------------------------|---------------------|
| Ninguno | 144 (62%) |
| Uno | 59 (25%) |
| Dos | 20 (8%) |
| Tres | 4 (2%) |
| Cuatro o más | 6 (3%) |
| Total | 233 |

Tabla 4

Tipo de hábito tóxico de los pacientes

| <i>Tóxico implicado solo o en combinación</i> | <i>Número pacientes</i> |
|---|-------------------------|
| Tabaco | 40 |
| Alcohol | 38 |
| Heroína | 17 |
| Barbitúricos | 11 |
| Anfetaminas | 7 |
| Cocaína | 7 |
| Marihuana | 5 |
| Benzodiacepinas | 4 |

Tabla 5

Distribución del número de IAG según la edad

| <i>Edad (años)</i> | <i>Número de pacientes</i> |
|--------------------|----------------------------|
| <19 | 38 |
| 20 - 30 | 65 |
| 31 - 40 | 45 |
| 41 - 50 | 22 |
| 51 - 60 | 21 |
| 61 - 70 | 19 |
| 71 - 80 | 17 |
| 81 - 90 | 6 |
| IAG < 40 años | 148 (63,5%)* |

* Diferencias significativas ($p < 0,05$) de frecuencia de IAG entre pacientes mayores y menores de 40 años de edad.

Diez sujetos presentaron PCR en el momento de su ingreso, sobreviviendo cuatro de ellos, destacando entre éstos una edad media significativamente menor que los fallecidos tras IAG con PCR (36 años frente a 44); en todos los casos la IAG tuvieron carácter voluntario (tres comas etílicos y un intoxicado por benzodiacepinas más metadona) y, como complicaciones, aparecieron neumonías por broncoaspiración en tres de ellos. Al alta de

UCI dos de éstos pacientes presentaron encefalopatía anóxica severa.

La mortalidad de las IAG fue del 5,6% ($n=13$, 9 varones y 4 mujeres) correspondiendo 7 IAG a fármacos y el resto a otros productos (p =no significativo). El porcentaje de voluntariedad entre los sujetos que fallecieron fue del 77% (10/13). Seis de los fallecidos presentaron PCR al ingreso, y el 92%

Tabla 6
Productos implicados en las IAG

| <i>Fármacos</i> | <i>Número de casos</i> | <i>Otros productos</i> | <i>Número de casos</i> |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Benzodiacepinas | 65 | Herbicidas | 16 |
| Antidepresivos tricíclicos | 46 | Heroína o cocaína | 12 |
| Digital | 19 | Alcohol | 11 |
| Paracetamol | 12 | Productos industriales | 25 |
| Carbamacepina | 9 | | |
| Neurólépticos | 4 | | |
| Litio | 4 | | |
| Beta o alfa bloqueantes | 2 | | |
| Otros | 4 | | |
| Desconocido | 4 | | |
| TOTALES | 169 | | 64 |

Tabla 7
Número de tóxicos implicados en las IAG

| <i>Número tóxicos</i> | <i>Voluntario</i> | <i>Accidental</i> | <i>TOTAL</i> |
|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| 1 | 139 | 39 | 178 |
| 2 | 39 | 1 | 40 |
| 3 | 8 | 0 | 8 |
| 4 | 3 | 0 | 3 |
| Desconocido | 3 | 1 | 4 |
| TOTAL | 192 | 41 | 233 |

(n=11) precisó VM en algún momento de su estancia. En la tabla 8 se especifican las causas de muerte y el tipo de tóxico asociado. En dos de los pacientes que presentaron PCR, la IAG fue producida por ingesta voluntaria de benzodiacepinas falleciendo uno de los pacientes. La VM fue necesaria en 76 pacientes (32%) con una media de 6 días (DE=6, rango: 1-27 días).

DISCUSIÓN

La escasa presencia de publicaciones epidemiológicas en medicina intensiva, influida tal vez por el auge de los trabajos experimentales en clínica, representa un importante vacío, fundamentalmente a la hora de contrastar resultados⁸⁻¹⁰. Las IAG

Tabla 8

Características de las personas fallecidas tras IAG

| Edad | Sexo | Producto | Voluntario | P.C.R. | Causa muerte |
|------|------|---------------------|------------|--------|---------------------------|
| 85 | V | Digital | No | No | ACV hemorrágico |
| 77 | V | Digital | No | No | Insuficiencia renal aguda |
| 23 | V | Heroína | Sí | Sí | Edema agudo pulmonar |
| 29 | V | Benzodiacepinas | Sí | Sí | S.D.R.A. |
| 76 | V | Organofosforados | Sí | No | Fracaso multiorgánico |
| 61 | M | Tricíclicos | Sí | Sí | S.D.R.A. |
| 18 | M | Tricíclicos | Sí | No | S.D.R.A. |
| 27 | M | Tricíclicos | Sí | No | Bronconeumonía |
| 45 | V | Cáusticos | Sí | No | Peritonitis difusa |
| 77 | V | Cianuro | Sí | Sí | Shock |
| 66 | V | Cáusticos | Sí | No | S.D.R.A. |
| 44 | V | Monóxido CO | No | Sí | Encefalopatía postanoxica |
| 68 | M | Beta - adrenérgicos | Sí | Sí | Shock |

PCR: PCR al ingreso.

ACV: accidente cerebrovascular agudo.

SDRA.: Síndrome de distress respiratorio agudo.

que ingresan en UCI no son una excepción. Otro factor importante puede ser el reducido número de ingresos en UCI que supone esta patología (3-5%)¹¹. Junto a estos hechos, es probable que los avances en terapéutica antidrúgica (flumazenilo¹², anticuerpos antidigital¹³, etc.) hayan condicionado un importante descenso en el número de ingresos en UCI al ser tratados con éxito en urgencias. Paradójicamente, algunos estudios siguen revelando que la IAG continúa siendo una patología con una elevada morbimortalidad^{14,15}. La amplia variedad de productos implicados en los casos de IAG, tanto medicamentosa como no, hace difícil establecer un patrón epidemiológico que sirva de modelo, aunque se han realizado varios intentos como refleja Munne¹⁶ en su trabajo recopilatorio, que abarca numerosos estudios partiendo desde los primeros trabajos publicados en cuidados intensivos². Desde el último estudio multi-

centrico realizado por Civeira *et al.* en 1992⁴, no disponemos de referencias actualizadas, aunque se han publicado otras series interesantes^{15,17}.

Al contrario que en estudios precedentes^{4,17}, en nuestra serie objetivamos que en los últimos años el número de ingresos por IAG ha aumentado (69 casos en los seis primeros años del estudio y el resto en los otros seis, $p < 0,02$), permaneciendo estable en el último período. Sin embargo, este hecho no ha supuesto un aumento en el porcentaje de IAG global con respecto a estudios previos (3,96%), debido, probablemente, a una política de ingresos más restrictiva en los años iniciales. Si bien las características epidemiológicas generales, edad media, voluntariedad de la intoxicación, etcétera, son similares a las descritas previamente, destacamos un discreto predominio de varones

frente a lo que existía en otros trabajos^{18,19}. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la edad media de las IAG con carácter voluntario (34,5 años, DE=16,2) y las accidentales (58 años, DE=22,5). Por otra parte, hemos observado que predomina la intoxicación monomedicamentosa, tanto si se produce con carácter voluntario como si no. Este dato discrepa de los ofrecidos en el estudio de Civeira *et al.*⁴ y se aproxima más a los de Bismuth *et al.*⁵.

Al igual que en los estudios precedentes¹⁷, los fármacos continúan ocupando un lugar preponderante en la etiología de las IAG, pero existe una gran heterogeneidad a este respecto, ya que en otros trabajos las drogas de abuso son la principal causa^{20,21}.

La necesidad de VM, 76 pacientes (32,6%), está asociada en nuestra serie con una baja mortalidad (15,78%, n=12), con una estancia media significativamente superior respecto a la IAG que no la precisa ($p<0,001$) y con el género femenino (50 mujeres/26 varones). Probablemente, la menor mortalidad de este tipo de pacientes bajo VM, frente a la observada tras VM necesaria por otras causas (35%-50%)²², pueda deberse a la menor duración de la misma (media de 6 días de ventilación), a la ausencia de patología pulmonar previa y a que la necesidad de instaurar la VM viene determinada, generalmente, por depresión del sistema nervioso central y no por el daño pulmonar por agentes biológicos, traumáticos o de otra índole, cuyo tratamiento suele ser más laborioso que el tiempo necesario para la eliminación o depuración del tóxico.

La mortalidad bruta de las IAG ha sido similar a otras series (5,6%), no obstante, en la literatura se describen cifras que oscilan desde el 0%^{2,23} hasta el 28%, como en la serie publicada por Zaheri *et al.*²⁴, en 71 casos recogidos a lo largo de diez años, si bien todos los casos incluidos en este estudio lo fueron por intento de suicidio, lo que induce a pensar, «a priori», en un peor pronóstico. Destacamos, de nuestra serie, que todos los fallecimientos fueron secundarios a intoxicación con un

solo producto, independientemente de si ésta fue accidental o voluntaria, farmacológica o no.

La PCR al ingreso tras IAG aparece en un 4,29% (n=10), correspondiendo el 90% a casos con carácter voluntario, pero el dato más relevante es el alto porcentaje de supervivientes en este grupo (40%) si lo comparamos con los datos que ofrece Palomar (19%)¹⁷ y más evidente aún cuando analizamos el porcentaje global de supervivientes tras una PCR por cualquier etiología (5-9%)^{25,26}. La disponibilidad antidótica ante alguno de los productos implicados y la ausencia de patología cardíaca previa predisponente, pueden ser algunas de las explicaciones de este hallazgo, pero de los sujetos supervivientes, tres ingresaron por coma etílico (sin antídoto eficaz) y uno por benzodiazepinas más metadona, no disponiendo, en el año de su ingreso, 1987, de flumazenilo. No hemos encontrado relación entre el tipo de tóxico asociado con los casos de supervivencia tras PCR respecto a los que fallecen. En cualquier caso, destacamos que en estos supervivientes tras PCR, la IAG tuvo carácter voluntario, lo que, en principio, podría suponer una mayor gravedad debido a la mayor demora teórica en la llegada al hospital con respecto a las intoxicaciones accidentales. Las escasas referencias respecto a la asociación de IAG y PCR en el momento del ingreso, creemos que justifican la aportación de este dato, aunque somos conscientes de que el escaso número de pacientes no permite adoptar otra postura que la simple descripción del hallazgo. Quizá sería deseable la realización de más estudios contemplando la posibilidad de valorar la frecuencia de PCR y la supervivencia asociada, para poder llegar a conclusiones en base a un mayor número de pacientes. No hemos encontrado ningún tipo de relación entre la mortalidad y el número de tóxicos ingeridos, ni tampoco entre si la IAG fue producida por medicamentos o por otras sustancias.

Dada la variabilidad etiológica de la IAG que ingresa en UCI, es difícil establecer un

patrón tipo, pronóstico o de otra índole, en base a la pluralidad en las características epidemiológicas de dichos pacientes. No obstante, hemos objetivado, aunque en un escaso número de pacientes, que la PCR de ingreso asociada a la IAG tiene un mejor pronóstico que cuando es secundaria a otras patologías. En nuestra serie, el carácter de voluntariedad en la IAG implica un peor pronóstico, así como que la necesidad de VM se asocia a una mortalidad más baja en relación a los pacientes sometidos a VM por otras causas. Como en estudios previos, constatamos que las intoxicaciones medicamentosas continúan siendo las más frecuentes. Si bien la población estudiada supone un sesgo sobre el total de las IAG que acuden al hospital, bien por que no son consultadas por ser potencialmente menos graves, o debido a que pueden fallecer antes de su llegada al hospital, de la mortalidad desprendida de nuestra serie, dada la estancia media observada, planteamos que la monitorización y vigilancia en UCI pueden proporcionar un marco de seguridad amplio para este tipo de patología.

A la vista de estos hechos, creemos que la realización de estudios epidemiológicos en la UCI puede aportar hallazgos insospechados que, quizá, podrían hacer cambiar la actitud del intensivista ante ciertas situaciones, en principio, de muy mal pronóstico, como es el caso de la PCR. De cualquier forma, sería conveniente la realización de estudios con un mayor número de pacientes que pudieran corroborar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz González J y Guerrero Sanz E. Intoxicaciones. Panorama actual. *Rev Clín Esp* 1996; 196: 141-142.
- Marruecos L, Nolla J, Nogué S, Roca A, Llopart LI, Rovira A. El intoxicado agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos. A propósito de 202 observaciones. *Med Intensiva* 1983; 7: 57-63.
- Nogué Xarau S. Estudio multicéntrico nacional de la intoxicación aguda grave. Introducción. Pacientes y método. *Med Intensiva* 1988; 12: 514-517.
- Civeira E, Ferrer A, Bona MA, Nogué S, Marruecos L y Nolla J. Estudio multicéntrico del tratamiento de las intoxicaciones agudas en la UCI. *Med Intensiva* 1992; 16: 267-273.
- Bismuth C, Gaultier M, Fournier PE y Dally S. Epidemiologie et cout des intoxications aigües hospitalisees. *J Tox Med* 1981; 1: 239-248.
- Tintinalli JE, Ronald LK, Ruiz E. *Emergency Medicine: a comprehensive study guide*. Third edition. McGraw Hill; 1992.p. 545-638.
- Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd edition. W. B. Saunders Company; 1998.
- Monjas A, García A, Cerdeño V, Rogero S y Aguado A. Cambios en el patrón de las intoxicaciones agudas en una unidad de medicina intensiva. *Med Intensiva* 1987; 124.
- Iturralde J, Izura I, Labayen F, Seron C, Maraví E, Sánchez I. Intoxicación aguda en UCI: nuestra experiencia en el período de 1975 – 1985. *Med Intensiva* 1986; 10: 228-233.
- Nogué S. Intoxicación medicamentosa aguda grave. Patología respiratoria asociada. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1986.
- Nogué S, Marruecos L, Nolla J, Monteis J, Ferrer A y Civeira E. Perfil evolutivo de la intoxicación aguda grave en España. *Med Intensiva* 1992; 16: 110.
- Klotz V, Kanto J. Pharmacokinetics and clinical use of flumazaniil (R015-1788). *Clin Pharmac* 1988; 7: 165-170.
- Antman EM, Wenger T, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: final report of a multicenter study. *Circulation* 1990; 81: 1744-1752.
- Moreno A, Santana L, Faleh L, Puente T, Palomar R, Martín JC. Intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas. Depuración extrarrenal. *Med Intensiva* 1997; 21: 82.
- Moreno A, Santana L, Faleh L, Puente T, Palomar R, Martín JC. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en una Unidad de

- Cuidados Intensivos durante 5 años. *Med Intensiva* 1997; 21: 82.
16. Munné P. Intoxicaciones agudas en España. Incidencia y gravedad. En *Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas*. Madrid: Doyma; 1988.p.9-6.
 17. Palomar Martínez M. Evolución del patrón clínico-asistencial en las intoxicaciones agudas graves. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1992.
 18. Camp J, Borrás A, Millá J, Munné P, Anguita A. Intoxicación medicamentosa aguda voluntaria. Análisis epidemiológico de 300 casos de intento de autolisis por ingesta de medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1977; 6: 178-183.
 19. Carvajal A, Bachiller A, Rallo R y García L. Intoxicaciones agudas en Valladolid. Estudio epidemiológico de los casos atendidos en el Hospital Clínico desde 1978 a 1984. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 135-139.
 20. Bermejo López E y Cayón Sánchez J. Intoxicaciones. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 36-39 .
 21. Nogué S, Felices F, Marruecos L y Cerón M. Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. En: *Medicina intensiva practica: intoxicaciones agudas y síndrome de abstinencia*. Madrid: Idepsa; 1993.p.1-17.
 22. Barrio JL, Franco M. Intoxicación medicamentosa aguda: estudio de los casos atendidos en el servicio de urgencias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (1981). *Sant Pau* 1983; 4: 7-10.
 23. Mechanical ventilation of patients with acute lung injury. *Critical Care Clinics* 1998; 14: 707-729.
 24. Zaheri M, Tejada RJ, Jerez V, Robles M, Perez D, Juliá JA. Intento de autolisis: experiencia de 10 años. *Med Intensiva* 1998; 22: 96.
 25. Stratton S, Niemann JT. Effects of adding links to «the chain of survival» for prehospital cardiac arrest: a contrast in outcomes in 1975 and 1995 at a single institution. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 471-477.
 26. de Vreede Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1500-1505.