

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL
DIAGNÓSTICO



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**APLICACIONES DEL CARBÓN ACTIVADO Y
NUEVAS FIBRAS CARBONOSAS EN EL MANEJO
DE LAS INTOXICACIONES PEDIÁTRICAS**

FRANCISCO JAVIER LÓPEZ ÁVILA

2015

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL
DIAGNÓSTICO



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**APLICACIONES DEL CARBÓN ACTIVADO Y
NUEVAS FIBRAS CARBONOSAS EN EL MANEJO
DE LAS INTOXICACIONES PEDIÁTRICAS**

FRANCISCO JAVIER LÓPEZ ÁVILA

DIRECTORES

Prof. Dra. M^a Victoria Rascón Trincado

Prof. Dra. M^a Carmen Izquierdo Misiego

Salamanca, 2015

Las Doctoras **Dña. MARÍA VICTORIA RASCÓN TRINCADO**, Profesora Contratada Doctor del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Facultad de Medicina, y **Dña. M^a CARMEN IZQUIERDO MISIEGO**, Profesora Titular del Departamento de Química Física de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “*Aplicaciones del carbón activado y nuevas fibras carbonosas en el manejo de las intoxicaciones pediátricas*” ha sido realizado bajo su dirección por D. Francisco Javier López Ávila en el Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, y reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenidos suficientes para optar al Grado de Doctor, autorizando su presentación.

Y para que conste y a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Salamanca a 29 de junio de 2015.

Fdo.: Dra. M^a Victoria Rascón Trincado Fdo.: Dra. M^a Carmen Izquierdo Misiego

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

1. *“El uso del carbón activado en polvo en el tratamiento de las intoxicaciones pediátricas”*. Rascón Trincado MV, Sánchez-Montero MJ, López Ávila J, Martín Rodríguez MJ y Salvador A. XXXI Reunión Ibérica de Adsorción. Tarragona, 27-29 de septiembre de 2006. Comunicación póster.

2. *“Utilización de fibras de carbón activado en el manejo de las intoxicaciones medicamentosas en Pediatría”*. López Ávila, J, Rascón Trincado MV y Sánchez-Montero MJ. XII Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. San Sebastián, 19 al 21 de abril de 2007. Comunicación póster.

A mi padre, trabajador infatigable, quien me marcó el camino a seguir. Sé que se sentiría muy orgulloso.

A mi madre porque siempre quiso que llegara este momento.

A mi hija Marta. Quisiera inculcarle el valor del trabajo y del esfuerzo.

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras, Dña. M^a Victoria Rascón Trincado y Dña. M^a Carmen Izquierdo Misiego, por darme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo, así como por su ayuda y asesoramiento constantes en el desarrollo del mismo.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	I
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	VII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	5
2.1. MANEJO DE LA INTOXICACIÓN.....	12
2.2. CUIDADO DE SOPORTE Y VALORACIÓN DEL RIESGO	12
2.3. DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN. DESCONTAMINACIÓN GASTROINTESTINAL.....	22
2.3.1. CARBÓN ACTIVADO EN DOSIS ÚNICA	26
2.3.2. EMÉTICOS	32
2.3.3. LAVADO GÁSTRICO	33
2.3.4. CATÁRTICOS	35
2.3.5. LAVADO INTESTINAL TOTAL.....	36
2.4. AUMENTO DE LA EXCRECIÓN	37
2.4.1. ALCALINIZACIÓN URINARIA.....	37
2.4.2. CARBÓN ACTIVADO EN DOSIS MÚLTIPLES.....	38
2.4.3. TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL: HEMODIÁLISIS, HEMOPERFUSIÓN Y HEMOFILTRACIÓN	45
2.5. DESCRIPCIÓN DEL CARBÓN ACTIVADO Y SU MECANISMO DE ACCIÓN	49
2.6. CARBÓN SUPERACTIVADO.....	51
2.7. INDICACIONES DEL CARBÓN ACTIVADO	55
2.8. RIESGOS ASOCIADOS CON LA DESCONTAMINACIÓN GASTROINTESTINAL.....	56
2.8.1. EVENTOS ADVERSOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE CARBÓN ACTIVADO	57
2.8.2. COMPLICACIONES PULMONARES.....	58
2.8.3. COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES.....	60
2.8.4. COMPLICACIONES METABÓLICAS.....	61

3. ADSORCIÓN DE FÁRMACOS SOBRE MATERIALES CARBONOSOS: ESTUDIO <i>IN VITRO</i>. INTRODUCCIÓN.....	63
3.1. EQUILIBRIO DE ADSORCIÓN	65
3.1.1. ISOTERMAS DE ADSORCIÓN.....	67
3.1.2. ADSORCIÓN FÍSICA DE GASES PARA LA CARACTERIZACIÓN TEXTURAL DE SÓLIDOS.....	68
3.1.3. ADSORCIÓN EN DISOLUCIÓN	75
3.2. CINÉTICA DE ADSORCIÓN	86
3.2.1. ASPECTOS GENERALES.....	86
3.2.2. MODELOS CINÉTICOS	93
3.3. FARMACOCINÉTICA	101
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	107
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	111
5.1. MATERIALES	113
5.1.1. FÁRMACOS	113
5.1.2. ADSORBENTES: MATERIALES CARBONOSOS	117
5.1.3. OTROS REACTIVOS Y MATERIALES	119
5.2. MÉTODOS EXPERIMENTALES	120
5.2.1. CUANTIFICACIÓN DE FÁRMACOS.....	120
5.2.2. CARACTERIZACIÓN TEXTURAL	122
5.2.3. ISOTERMAS DE ADSORCIÓN.....	128
5.2.4. ANÁLISIS CINÉTICO: CURVAS DE RUPTURA.....	132
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	135
6.1. ISOTERMAS DE ADSORCIÓN EXPERIMENTALES.....	137
6.1.1. DATOS EXPERIMENTALES	137
6.1.2. EQUILIBRIO DE ADSORCIÓN: MODELO DE LANGMUIR	140
6.1.3. MODELO DE DOS CENTROS	143
6.1.4. VALORES CUANTITATIVOS DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO	148
6.1.4.1. Eficacia de los adsorbentes a nivel terapéutico.....	148
6.1.4.2. Influencia de la estructura del adsorbente y adsorbato	152

6.2. CINÉTICA DE ADSORCIÓN: CURVAS DE RUPTURA.....	162
6.2.1. DATOS EXPERIMENTALES	162
6.2.2. MODELO DE THOMAS SIMPLE.....	165
6.2.3. MODELO DE THOMAS CON DOS CENTROS	168
6.2.4. ANÁLISIS DE RESULTADOS NUMÉRICOS Y SU APLICACIÓN CLÍNICA	171
6.2.4.1. Comportamiento cinético de los sistemas adsorbato- adsorbente	175
6.2.4.2. Eficacia cinética de los adsorbentes a nivel terapéutico en procesos de intoxicación	179
7. CONCLUSIONES	199
8. BIBLIOGRAFÍA	207

LISTA DE ABREVIATURAS

Å: angstroms

AACT : American Academy of Clinical Toxicology

ACR: Carbón activado CNR 115 99107

ACF: Fibra de carbón activada KYNOL ACC 505-15

AC-Supra: Carbón activado A-Supra

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas

BET: Brunauer, Emmett y Teller

C_{máx}: concentración plasmática máxima de un fármaco alcanzada tras su administración

CADM: carbón activado en dosis múltiples

CSA: carbones superactivados

Da: daltons

DEX: dextrometorfano

DDT: dicloro-difenil-tricloroetano

DFH: difenhidramina

DFT: Teoría del Funcional de Densidad (Density Functional Theory)

EAPCCT: European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists

ECG: electrocardiograma

EDX: Energy-Dispersive X-Ray

HD: hemodiálisis

HF: hemofiltración

HP: hemoperfusión

IC: intervalo de confianza

ILE: emulsión lipídica intravenosa

IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)

K: constante de afinidad de Langmuir en condiciones de equilibrio

k_{TH}: constante cinética de Thomas

λ: longitud de onda (nm)

n: capacidad máxima de adsorción según el modelo de Langmuir

NPDS: National Poison Data System de la American Association of Poison Control Centers

PA: paracetamol

PHAILS: Sustancias no adsorbidas por carbón activado

P_m: peso molecular

PSD: Distribución de Tamaño de Poro (Pore Size Distribution)

q₀: capacidad máxima de adsorción según el modelo cinético

RMM: masa molecular relativa

S_{BET}: Área superficial de sólidos conforme la BET

SD: Desviación Estándar

SEM: Microscopía Electrónica de barrido

SEUP: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría

SNC: sistema nervioso central

t_{máx}: momento tras la administración de un fármaco en el que se alcanzan niveles plasmáticos máximos

t^{1/2} o semivida de eliminación: tiempo transcurrido para que se elimine un 50% del fármaco presente inicialmente

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de aproximación al paciente intoxicado.	13
Figura 2. Triángulo de descontaminación gastrointestinal para ayudar a determinar la necesidad de ésta.	21
Figura 3. Impacto del tiempo hasta la administración del jarabe de ipecacuana sobre la eficacia de la emesis.	23
Figura 4. Impacto del tiempo hasta la realización del lavado gástrico sobre la eficacia del lavado gástrico	24
Figura 5. Impacto del tiempo hasta la administración del carbón activado sobre la eficacia del carbón activado.	24
Figura 6. Tipos de isotermas de adsorción.	67
Figura 7. Esquema de un poro en forma de rendija.	74
Figura 8. Etapas en serie inherentes al proceso cinético de adsorción.	87
Figura 9. Difusión y adsorción en el interior del poro.	88
Figura 10. Curva de ruptura característica de la adsorción en continuo en una columna de lecho fijo constituido por materiales adsorbentes.	91
Figura 11. Estructura del Paracetamol.	113
Figura 12. Espectro de Absorción del Paracetamol.	114
Figura 13. Estructura de la Difenhidramina.	115
Figura 14. Espectro de Absorción de la Difenhidramina HCl.	115
Figura 15. Estructura del Dextrometorfano.	116
Figura 16. Espectro de absorción del Dextrometorfano HBr.	116
Figura 17. Grupos superficiales oxigenados en materiales carbonosos.	119
Figura 18. Filtros Biofil.	120
Figura 19. Ley de Beer-Lambert para el paracetamol.	121
Figura 20. Ley de Beer-Lambert para la difenhidramina HCl y el dextrometorfano HBr en disolución acuosa.	121

Figura 21. Isotermas de adsorción-desorción de N ₂ a 77 K.	124
Figura 22. Distribución de microporo.	125
Figura 23. Distribución de mesoporo.	126
Figura 24. Microfotografías SEM de los tres adsorbentes.	128
Figura 25. Equipamiento utilizado para la obtención de las isotermas de adsorción.	129
Figura 26. Coeficiente de variación de las determinaciones cuantitativas de los diferentes fármacos.	131
Figura 27. Isotermas de adsorción con AC-Supra: reproducibilidad de resultados.	131
Figura 28. Instalación diseñada para el análisis cinético del proceso de adsorción.	132
Figura 29. Esquema de funcionamiento de la instalación para los estudios cinéticos.	132
Figura 30. Resultado del análisis cinético del proceso de adsorción: curva de ruptura.	133
Figura 31. Isotermas de adsorción sobre AC-CNR.	137
Figura 32. Isotermas de adsorción sobre AC-CNR en función de la capacidad molar de adsorción.	138
Figura 33. Isotermas de adsorción sobre AC-Supra en base másica y molar.	139
Figura 34. Isotermas de adsorción sobre Fibra de Carbón Activada (ACF) en base másica y molar.	139
Figura 35. Isotermas de adsorción: datos experimentales y ajuste al modelo de Langmuir.	142
Figura 36. Esquema representativo del modelo de dos centros.	143
Figura 37. Isotermas de adsorción sobre carbón activado granular (AC-CNR). Modelo de dos Centros. Datos experimentales, ajuste global, centro 1 y centro 2.	145
Figura 38. Isotermas de adsorción sobre carbón activado Supra (AC-Supra). Modelo de dos Centros. Datos experimentales, ajuste global, centro 1 y centro 2.	146

Figura 39. Isotermas de adsorción sobre Fibra de Carbón Activada (ACF). Modelo de dos Centros. Datos experimentales, ajuste global, centro 1 y centro 2.	147
Figura 40. Isotermas en función del número de moles de fármaco adsorbidos.	155
Figura 41. Capacidad máxima de adsorción de los distintos adsorbentes.	156
Figura 42. Capacidad máxima de adsorción de los distintos fármacos.	157
Figura 43. Constante de afinidad asociada al centro 1 para los fármacos con cada uno de los adsorbentes.	159
Figura 44. Correlación entre constante de afinidad y capacidad máxima para el centro 1.	160
Figura 45. Curvas de ruptura normalizadas obtenidas utilizando como adsorbente carbón activado granular (AC-CNR).	163
Figura 46. Curvas de ruptura normalizadas obtenidas para los tres fármacos utilizando ACF como adsorbente.	164
Figura 47. Comportamiento de las curvas de ruptura con el adsorbente AC-Supra.	164
Figura 48. Curvas de ruptura de la adsorción sobre carbón activado Supra: datos experimentales (—) y ajuste al modelo de Thomas (—).	167
Figura 49. Curvas de ruptura de la adsorción sobre fibra de carbón activada: datos experimentales (—) y ajuste al modelo de Thomas (—).	167
Figura 50. Curvas de ruptura de la adsorción sobre carbón activado granular: datos experimentales (—) y ajuste al modelo de Thomas (—).	168
Figura 51. Curvas de ruptura para la adsorción sobre carbón activado en polvo (AC-Supra). Modelo de Thomas con dos centros. Datos experimentales (—), centro 1 (—), centro 2 (—) y ajuste global (—).	172
Figura 52. Curvas de ruptura para la adsorción sobre fibra de carbón activada (ACF). Modelo de Thomas con dos centros. Datos experimentales (—), centro 1 (—), centro 2 (—) y ajuste global (—).	173
Figura 53. Curvas de ruptura para la adsorción sobre carbón granular (AC-CNR). Modelo de Thomas con dos centros. Datos experimentales (—), centro 1 (—), centro 2 (—) y ajuste global (—).	174
Figura 54. Valores de k_{TH1} de cada fármaco con los tres carbonos.	177
Figura 55. Valores de k_{TH1} de los tres fármacos con un mismo carbón.	177

Figura 56. Cantidades máximas totales adsorbidas en términos molares.	178
Figura 57. Curva de ruptura: tiempos de saturación y ruptura.	182
Figura 58. Determinación de la cantidad adsorbida como función del tiempo.	185
Figura 59. Capacidad de adsorción como función del tiempo.	186
Figura 60. Influencia de la masa de carbón sobre la cinética de adsorción.	189
Figura 61. Influencia del caudal de la corriente de adsorbible entrante.	190
Figura 62. Influencia de la concentración inicial de adsorbible entrante.	191
Figura 63. Capacidad de adsorción como función del tiempo.	192
Figura 64. Velocidad de adsorción y concentración inicial.	192
Figura 65. Curva de ruptura simulada con el modelo de Thomas.	194
Figura 66. Análisis en discontinuo de la efectividad de los diferentes carbones.	195
Figura 67. Análisis en discontinuo de la eficacia del AC-CNR con el tiempo.	195

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sustancias mínimamente tóxicas.	8
Tabla 2. Fármacos que son potencialmente letales en niños pequeños en pequeñas cantidades.	9
Tabla 3. Las "7 preguntas" para la evaluación de la intoxicación.	14
Tabla 4. Hallazgos exploratorios que orientan en la identificación del tóxico.	15
Tabla 5. Hallazgos exploratorios que orientan en la identificación del tóxico.	15
Tabla 6. Hallazgos en radiología y laboratorio que orientan en la identificación del tóxico.	16
Tabla 7. Síndromes clínicos o toxídromes.	17
Tabla 8. Sustancias donde dosis repetidas de carbón activado pueden ser útiles en aumentar la eliminación.	41
Tabla 9. Sustancias no adsorbidas por carbón activado (PHAILS).	56
Tabla 10. Modelos de isotermas de adsorción.	85
Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de los fármacos objeto de estudio.	105
Tabla 12. Coeficientes de absortividad de los fármacos en disolución acuosa.	122
Tabla 13. Parámetros texturales de los adsorbentes.	126
Tabla 14. Dosis tóxicas de fármacos y administración habitual de carbón.	149
Tabla 15. Datos de capacidad de adsorción de cada uno de los centros.	150
Tabla 16. Aplicación clínica de los distintos adsorbentes.	151
Tabla 17. Dimensiones de las moléculas de los fármacos.	153
Tabla 18. Constantes de afinidad de los sistemas adsorbente-fármaco.	158
Tabla 19. Constantes cinéticas asociadas a cada uno de los centros.	175
Tabla 20. Datos farmacocinéticos y clínicos de los fármacos estudiados.	180
Tabla 21. Capacidad de adsorción máxima de cada adsorbente.	181

Tabla 22. Capacidad de adsorción en el punto de ruptura.	183
Tabla 23. Capacidad de adsorción como función del tiempo.	187
Tabla 24. Adsorción de paracetamol en discontinuo.	197

1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones pediátricas son un motivo frecuente de consulta en los servicios de Urgencias de Pediatría. Actualmente, en nuestro medio, las sospechas de intoxicación representan un 0.3% de dichas consultas.

Afortunadamente, la mayoría de las intoxicaciones en niños menores de cinco años son accidentales o no intencionales y triviales, en relación con su conducta exploratoria, y se trata de un contacto con sustancias no tóxicas en la cantidad ingerida por el niño, pero, ocasionalmente, pueden provocar una situación de riesgo vital ¹.

Las sustancias que con más frecuencia están implicadas en la intoxicaciones pediátricas son los fármacos y los productos de limpieza. Con respecto a los fármacos destacan especialmente el paracetamol, pero también antitusígenos como dextrometorfano, y productos anticatarrales, habitualmente compuestos de simpaticomiméticos (fenilefrina), antihistamínicos (clorfeniramina o difenhidramina) y dextrometorfano.

La fase inicial del tratamiento de las intoxicaciones se centra en los aspectos fundamentales del soporte vital básico, como el manejo de la vía aérea, oxigenación y ventilación, la circulación, la termorregulación (el ABCD de la resucitación) y la disponibilidad de sustrato (glucosa).

En la mayoría de intoxicaciones no se requiere la descontaminación gastrointestinal y no se realiza de rutina. Si se precisara, la destoxificación debe comenzar simultáneamente, y en la actualidad se considera que el carbón activado es la piedra angular de la descontaminación gastrointestinal. Tras una cuidadosa consideración de los riesgos, la descontaminación gastrointestinal debe ser dirigida a aquellos pacientes que tengan una exposición potencialmente amenazadora para la vida, de forma que en la actualidad se recomienda usar la descontaminación gastrointestinal en aquellas circunstancias en las cuales haya una expectativa razonable de que el resultado pueda ser mejorado con un riesgo mínimo o proporcionado.

En los últimos años ha habido una disminución significativa en el uso de carbón activado en dosis única debido a que la mortalidad global en pacientes intoxicados es baja, con resultados clínicos similares a períodos previos. Además, aunque el carbón activado ha sido considerado generalmente una terapia inocua, se ha suscitado cierta preocupación sobre la seguridad de su administración, y de hecho se han descrito rara vez complicaciones como aspiración de carbón causando morbilidad pulmonar significativa y/o mortalidad. Este hecho ha generado discusión sobre el análisis riesgo/beneficio de esta particular forma de descontaminación, y su uso debe considerarse en cada escenario clínico específico ya que el riesgo del procedimiento puede sobrepasar el riesgo de la exposición tóxica.

El carbón activado es una forma altamente porosa de carbón con un área de superficie de 950-2000 m²/g que es capaz de adsorber tóxicos. La capacidad de adsorción de los diferentes carbones activados depende de la superficie que ofrecen. El área de superficie de adsorción de los productos de carbón sobre todo en Europa es aproximadamente 950 m²/g. Los carbones superactivados, más modernos, con un mayor área de superficie habitualmente de 2000 m²/g, y hasta de 3150 m²/g, poseen una capacidad de adsorción incrementada y pueden mejorar el cumplimiento terapéutico de la administración oral del carbón activado. El carbón activado de alta área de superficie tiene mejores propiedades de adsorción cuando se compara con dosis iguales de carbón activado de baja área de superficie, y es considerado más palatable. En los últimos años han aparecido nuevos materiales y fibras carbonosas con buenas propiedades de adsorción sobre los fármacos.

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA



2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En el estudio realizado desde enero de 2001 a diciembre de 2002 por el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) en 17 Servicios de Urgencias Pediátricas se señala que la incidencia de las intoxicaciones en la infancia fue del 0,28%. Los productos que con mayor frecuencia se recogieron en el registro fueron los siguientes: fármacos en 54,7% de los casos (sobre todo paracetamol), productos domésticos en 28,9%, alcohol en 5,9%, monóxido de carbono en 4,5% y drogas ilícitas en 1,5%. La edad media fue de 24 meses, y el 67% de los niños fueron menores de 4 años. La descontaminación gastrointestinal se realizó en 51,7% de los pacientes, con carbón activado en 32,3%, sin embargo el tratamiento varió significativamente en relación a los distintos hospitales ². En otro estudio del mismo Grupo de trabajo realizado de octubre de 2008 a septiembre de 2009 se mantiene el mismo orden de las sustancias implicadas, observándose un aumento de la incidencia del etanol hasta el 12,3%, especialmente en mayores de 12 años, y manteniéndose el paracetamol y los anticatarrales como los fármacos más frecuentes en los niños menores de 5 años. El principal método de descontaminación gastrointestinal (36,1%) fue el carbón activado (97,9%) ³. Sin embargo, esta tendencia sobre los fármacos más habitualmente implicados en las intoxicaciones pediátricas no intencionadas y que se ha mantenido durante años, ha experimentado variaciones. Así en el último estudio del Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la SEUP, publicado en 2015, los grupos de fármacos más involucrados fueron los psicofármacos (24,5%), en su mayoría benzodiacepinas, seguidos de anticatarrales (16,2%) y antitérmicos (15,4%) ⁴.

En la mayoría de los casos nos encontramos ante contactos que no generan toxicidad. En estas situaciones debemos evitar actuaciones médicas innecesarias, tranquilizar a la familia y dar instrucciones para evitar que se repitan en el futuro. Existen productos no tóxicos salvo si se ingieren en gran cantidad. Aunque ningún agente químico es completamente seguro, conviene disponer de una tabla de sustancias cuya ingesta no ocasiona toxicidad significativa salvo en casos de ingestas masivas. El promedio del volumen de un trago en un niño menor de 5 años es de 5-10 ml y el de un adulto de unos 15 ml (tabla 1) ⁵.

Tabla 1. Sustancias mínimamente tóxicas ⁵.

Abrasivos	Fertilizantes (sin herbicidas o insecticidas)
Aceite de baño	Glicerol
Aceite de motor	Goma de borrar
Aceite mineral (salvo aspiración)	Incienso
Acondicionantes del cuerpo	Jabones
Acuarelas	Jabones de baño de burbujas
Adhesivos	Lápiz (grafito, colores)
Aditivos de peceras	Lejía < 5% de hipoclorito sódico
Agua de retrete	Loción de calamina
Agua oxigenada	Lociones y cremas de manos
Algas marinas	Lubricantes
Ambientadores (aerosol y refrigerador)	Maquillaje
Antiácidos	Masilla (< 60 g)
Antibióticos (la mayoría)	Óxido de Zn
Arcilla	Papel de periódico
Azul de Prusia	Pasta de dientes (si ingesta < 5 mg/kg FNa)
Barras de labios (sin alcanfor)	Perfumes
Betún (si no contiene anilinas)	Peróxido al 3%
Brillantinas	Pinturas sin plomo
Bronceadores	Pinturas de ojos
Cerillas	Plastilina
Cigarrillos-cigarros	Productos capilares (tónicos, sprays, tintes)
Colas y engrudos	Purgantes suaves
Colonias	Resinas de intercambio iónico
Colorete	Rotuladores indelebles
Contraceptivos	Talco
Corticoides	Tapones
Cosméticos	Termómetros (ingesta de mercurio elemental)
Crayones (rotuladores para pizarras de fácil borrado)	Tinta (negra, azul, no permanente)
Cremas, lociones y espumas de afeitar	Tinta de bolígrafo
Champús líquidos	Tiza
Deshumificantes (Silicagel)	Vaselina
Desinfectantes iodófilos	Velas (cera de abeja o parafina)
Desodorantes	Vitaminas (excepto si tienen hierro)
Detergentes (tipo fosfato, aniónicos)	Warfarina (< 0,5%)
Edulcorantes (sacarina, ciclamato)	Yeso

Por el contrario, una serie de fármacos pueden ocasionar intoxicaciones graves en los niños incluso con una mínima ingesta (por ejemplo, uno o dos comprimidos, o una cucharadita). Se trata de sustancias altamente tóxicas, con las que pequeñas dosis pueden ser fatales (“tea-spoon poisons”). El médico debe ser especialmente cuidadoso cuando se trata de estos agentes en relación con niños pequeños, y más si cabe en el caso de preparaciones de liberación sostenida (tabla 2) ^{6,7}.

Tabla 2. Fármacos que son potencialmente letales en niños pequeños en pequeñas cantidades ⁶⁻⁸.

Alcanfor
Antidepresivos tricíclicos
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)
Antiarrítmicos
Antipsicóticos (clorpromazina, clozapina)
Benzocaína
β-bloqueantes
Bloqueantes de los canales de calcio
Clonidina y otras imidazolininas
Digitálicos
Metanol y etilenglicol
Nicotina líquida
Salicilato de metilo
Sulfonilureas y otros hipoglucemiantes orales
Opioides y opiáceos
Organofosforados
Teofilina

El proceso de descontaminación gastrointestinal fue estudiado en 2007 mediante un cuestionario interactivo enviado a 14 centros de intoxicación de 11 países distintos. Se comparó la recomendación sobre descontaminación intestinal con las Declaraciones de posición de la “European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists” y la “American Academy of Clinical Toxicology” (EAPCCT/AACT). Los resultados pusieron en evidencia una vez más que la mayoría de centros de intoxicación tienen protocolos que difieren en términos de descontaminación intestinal, tiempos y dosis de intervención. Muchos de los centros que participaron en el estudio recomendaron carbón o lavado gástrico tras el límite de 1 hora propuesto en las mencionadas Declaraciones de posición de EAPCCT/AACT ⁹.

El estudio realizado en la Universidad de Mainz (Alemania) durante los años 1995 a 2004 sobre intoxicaciones en la infancia concluye que la intoxicación por fármacos supuso una cuarta parte de las intoxicaciones en este grupo de edad. En una muestra total de 17 553 casos de intoxicaciones por fármacos, de los cuales fueron seguidos 8590 (48,9%), los varones representaron el 53,4% de los casos, y la mayoría de los niños tenían entre dos y cuatro años (57,5%). La ingestión fue sobre todo de contraceptivos orales, fármacos homeopáticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), fluoruro sódico y

paracetamol. En el 97,8% de los casos reseñados no se observaron síntomas o éstos fueron menores, y el 1,5% presentaron síntomas moderados o graves (1 éxitus). En este último grupo de pacientes se ingirieron principalmente neurolépticos, antihistamínicos, AINEs, beta2-simpaticomiméticos y paracetamol. En la mayoría de los casos fue suficiente la administración de líquidos (47,3%) o carbón activado (32%)¹⁰.

Rajka T *et al.* publican en 2007 los resultados de un estudio observacional prospectivo realizado en Oslo comparando las intoxicaciones en niños menores de 15 años durante 2 años (n=175) en relación a las de 1980. Los resultados señalan que la incidencia anual de intoxicaciones se redujo significativamente respecto a 1980 (97/100 000 versus 230/100 000) y que la incidencia más alta fue en varones de 1 año (576/100 000). Los tóxicos más comunes en menores de 8 años fueron fármacos (39%) y productos domésticos (32%), y los niños de 8 años o mayores ingirieron principalmente etanol (46%) o fármacos (36%). El 5% de los niños presentaron coma y aparecieron complicaciones en el 13%, sin embargo todos los niños sobrevivieron sin secuelas. Sólo la mitad de las intoxicaciones requirieron tratamiento, y los tratamientos usados más comúnmente fueron carbón activado (33%), lavado gástrico (9%) y eméticos (9%). Por tanto, la mayoría de intoxicaciones fueron leves y el resultado clínico fue bueno¹¹. Un nuevo estudio multicéntrico observacional realizado en Oslo por Lund C *et al.* de abril de 2008 a abril de 2009 muestra que los pacientes mayores de 16 años recibieron tratamiento de soporte (70%), antidotos (38%), carbón activado (16%) y lavado gástrico (9%)¹².

Los esfuerzos de prevención tienen el potencial de disminuir la incidencia de las intoxicaciones pediátricas. Con el paso del tiempo se ha conseguido una significativa disminución de la morbimortalidad mediante legislaciones que dificultan el acceso a los fármacos utilizando envases resistentes a los niños, envasando las medicaciones en blister y reduciendo el número de dosis en las presentaciones pediátricas¹³.

Las intoxicaciones hasta los 19 años explican aproximadamente dos tercios de todas las exposiciones tóxicas humanas recogidas anualmente por la American Association of Poison Control Centers (62,09% de las 2,334 millones de exposiciones tóxicas comunicadas en 2011). De todos estos casos, el 26,4% recibió tratamiento en un centro de atención médica y el 2,86% de estos pacientes recibieron descontaminación

gastrointestinal. La emesis inducida por ipecacuana continúa disminuyendo, y se administró en sólo 0,01% de las exposiciones pediátricas en ese año. También se observa una disminución en el uso de carbón activado desde principios de los años noventa. Éste disminuyó, aunque no de forma tan importante como la disminución en el uso de ipecacuana, de 3,7% de los casos pediátricos menores de 5 años en 1993 a solo el 1,2% en 2011. El uso de lavado gástrico en menores de 5 años supuso el 0,01%¹⁴. En los informes de los años 2012 y 2013 de la National Poison Data System (NPDS) de la American Association of Poison Control Centers se mantiene la misma tendencia: las exposiciones tóxicas en menores de 3 años supusieron el 35,7% y 35,5%, respectivamente, de todas las exposiciones humanas, y en menores de 6 años representaron casi la mitad (48,4% y 48%), con un predominio en varones considerando a los menores de 13 años. Respecto a los métodos de descontaminación gastrointestinal utilizados en menores de 5 años los resultados son los siguientes: administración de ipecacuana en el 0,01-0,00%, respectivamente, de las exposiciones pediátricas. La disminución en el uso de carbón activado (1%) no es tan importante como en el caso de la ipecacuana. El uso de lavado gástrico (0,01%), lavado intestinal total (0,01%) y carbón activado en dosis múltiples (0,01%) se mantiene en cifras muy bajas^{15, 16}. Krayeva YV *et al.* en 2013 en un estudio prospectivo en el que se realizó lavado gástrico en el 34 % de los casos, y sólo en el 20% dentro de la primera hora tras la ingestión, reiteran que existe un potencial de mejora en muchos servicios de Urgencia¹⁷.

En 2012 se registraron en el National Poison Data System un total de 2937 exposiciones humanas con resultado de muerte. Los fármacos fueron la principal causa en el 83% de los casos, y los implicados con más frecuencia eran medicamentos de abuso con receta, fundamentalmente analgésicos opioides, seguidos de los fármacos cardiovasculares y antidepresivos. Estos opioides de prescripción son también un peligro para los niños pequeños, de forma que con algunas formulaciones una sola pastilla pueden matarlos. El número total de exposiciones a opioides de prescripción que involucraron a niños menores de 5 años se incrementaron a más del doble, de 2591 a 5541 al año, en el período de 10 años que terminó en 2012. Del mismo modo, las muertes de niños asociadas con un analgésico de prescripción aumentaron de 1 a 7 al año en el mismo período. Al igual que ocurre en los adultos, el fármaco más comúnmente implicado en una muerte pediátrica fue la metadona¹⁸.

2.1. MANEJO DE LA INTOXICACIÓN

Las lesiones significativas tras las intoxicaciones pediátricas son poco frecuentes, pero identificar la ingestión peligrosa es en ocasiones una tarea difícil. El “triaje tóxico” consiste en realizar una historia detallada, una exploración física enfocada y una evaluación de laboratorio dirigida para estimar el riesgo, de forma que permite al clínico hacer una descontaminación y tomar decisiones de tratamiento meditadas ¹⁹.

Los pacientes pediátricos intoxicados una vez seleccionados pueden manejarse en Unidades de Observación de corta estancia de Urgencias de Pediatría. Así Calello DP *et al.* en un estudio retrospectivo realizado en New Jersey durante 30 meses en 2009, señalan una duración media de la estancia de los pacientes no ingresados de 14,35 horas, con tasas de hospitalización más bajas que otros diagnósticos en esas mismas unidades ²⁰. En una reciente revisión retrospectiva de indicadores de calidad en intoxicaciones pediátricas en un servicio de urgencias, realizada entre enero de 2011 y junio de 2012, las principales deficiencias detectadas fueron que no se alcanzó el estándar en los siguientes 6 indicadores: retraso en la asistencia (administración de carbón activado dentro de 2 horas de la ingestión del tóxico, atención en los primeros 15 minutos de su llegada al servicio de Urgencias e inicio de la descontaminación gastrointestinal dentro de 20 minutos de su llegada a Urgencias), realización de electrocardiograma a los pacientes intoxicados con sustancias cardiotóxicas, registro de información y realización de informes judiciales ²¹.

2.2. CUIDADO DE SOPORTE Y VALORACIÓN DEL RIESGO

El cuidado de soporte es una parte integral del tratamiento de todas las intoxicaciones, desde las asintomáticas hasta las que representan una amenaza para la vida. La intoxicación grave en un niño pequeño puede considerarse análoga al moderno modelo de politrauma y manejado de una manera similar. La evaluación precoz y exhaustiva de las condiciones que amenazan la vida acompañada por la intervención inmediata secuencial (o evaluación primaria) permite una fase de evaluación y destoxificación secundaria más detallada (evaluación secundaria) ⁷.

La fase inicial del tratamiento de las intoxicaciones se centra en los aspectos fundamentales del soporte vital básico, como el manejo de la vía aérea, oxigenación y

ventilación, la circulación, la termorregulación (el ABCD de la resucitación) y la disponibilidad de sustrato (glucosa), que asegura un buen resultado en la mayoría de los pacientes intoxicados. Debemos controlar las convulsiones, la hipoglucemia, la rabdomiolisis y la hipo/hipertermia, y valorar los antídotos de reanimación. Un algoritmo de estrategia se resume en la figura 1. Esta aproximación racional es muy similar al denominado “método Escandinavo”, que comenzó en Dinamarca y Suecia a finales de la década de los 40, específicamente para intoxicaciones por barbitúricos²². En esta primera fase en ocasiones usaremos la terapia empírica con fármacos, como oxígeno, dextrosa y naloxona iv, en niños pequeños obnubilados que estén intoxicados, o que potencialmente lo estén^{7, 23-30}.

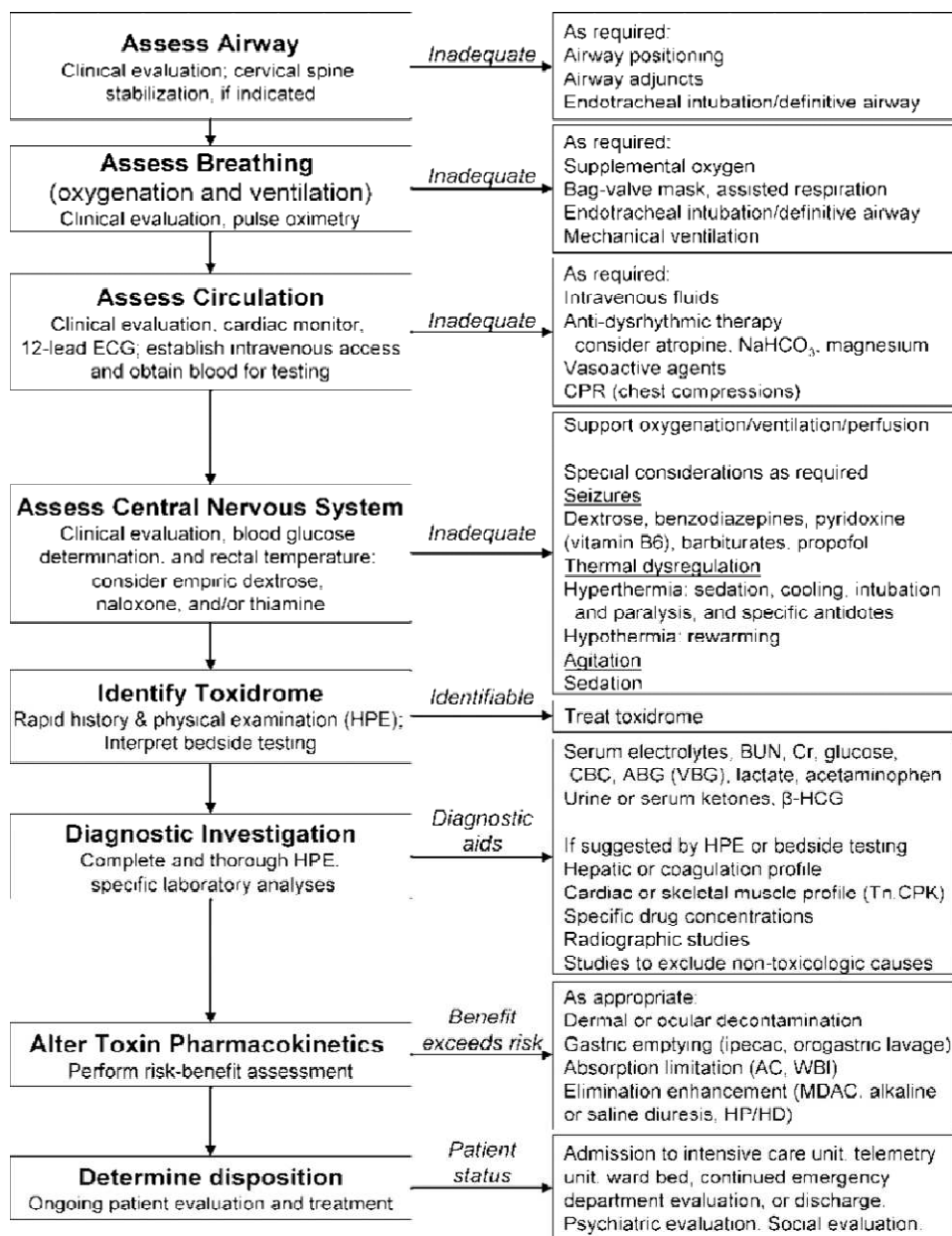


Figura 1. Algoritmo de aproximación al paciente intoxicado²⁴.

La segunda fase incluye la fase de evaluación y destoxificación. La fase de evaluación implica la identificación y la determinación de la severidad de la exposición tóxica. Debemos administrar oxígeno, canalizar una vía iv e iniciar la monitorización cardiorrespiratoria con FC, FR, SatO₂ y TA, además de realizar una glucemia capilar y tomar la temperatura central y periférica. Así mismo hemos de mantener una observación estrecha con frecuente reevaluación de los signos vitales y del nivel de conciencia ^{7, 23, 27, 31}.

En la valoración del riesgo realizaremos una anamnesis breve y dirigida. Para ello debemos efectuar las siguientes “7 preguntas” (tabla 3) que se requieren para una evaluación exhaustiva de la intoxicación ³². Esto nunca debe retrasar el cuidado de soporte vital y la estabilización inicial. Debe hacerse un esfuerzo especial para obtener una muestra del tóxico y su recipiente correspondiente. La valoración del riesgo debe ser cuantitativa y tener en cuenta también el estado clínico actual y las comorbilidades del paciente ²⁹.

Tabla 3. Las "7 preguntas" para la evaluación de la intoxicación ³².

¿Quién?	Edad, peso corporal, constitución
¿Qué?	Nombre químico de la sustancia, nombre exacto del producto y fabricante, síntomas clínicos observados
¿Cuánto?	Dosis (tan exacta como sea posible o dosis máxima)
¿Cómo?	Ruta de intoxicación (oral, inhalación, dérmica)
¿Cuándo?	Tiempo y duración de la exposición, y aparición de síntomas (latencia)
¿Dónde?	Sitio de la exposición (casa, entorno laboral, militar)
¿Por qué?	Causa de la exposición (accidental, abusos, suicida, criminal)

Tras la estabilización inicial un examen físico detallado, incluyendo una valoración neurológica completa es una parte esencial de la identificación de la sustancia. Cuando no logramos identificar el producto con el que ha contactado el paciente, es muy útil orientarnos en la búsqueda del agente tóxico a partir de hallazgos de la exploración física y exámenes complementarios (tablas 4, 5 y 6).

Tabla 4. Hallazgos exploratorios que orientan en la identificación del tóxico (modificado de ³³).

Coma	Delirio	Convulsiones	Temperatura		Pupilas	
			Hipertermia	Hipotermia	Miosis	Midriasis
Alcohol Anticonvulsivantes Antidepresivos cíclicos Anticolinérgicos Arsénico Barbitúricos β -bloqueantes Colinérgicos CO Etanol Fenotiazinas Hipnótico-sedantes Hipoglucemiantes orales Neurolepticos Opiáceos	Alcohol (toxicidad- deprivación) Alucinógenos Anticolinérgicos Fenciclidina Simpaticomiméticos (cocaína)	Anfetaminas Anticolinérgicos Antidepresivos cíclicos Bloqueantes de canales de sodio Cafeína Cocaína Deprivación de alcohol o de hipnóticosedantes Hipoglucemiantes orales Isoniazida Propoxifeno Propranolol Teofilina	Anticolinérgicos Fenotiazinas Inhibidores MAO Metales Salicilatos Simpaticomiméticos	β -bloqueantes CO Colinérgicos Etanol Hipnóticosedantes Hipoglucemiantes	Colinérgicos Etanol Fenotiazinas Nicotina Opiáceos	Anfetaminas Anticolinérgicos Cocaína Glutetimida Meperidina Simpaticomiméticos
Cualquier sustancia que cause convulsiones o hipotensión puede causar obnubilación o coma Cualquier sustancia que cause hipotensión o hipoglucemia puede causar convulsiones						

Tabla 5. Hallazgos exploratorios que orientan en la identificación del tóxico (modificado de ³³).

Presión arterial		Frecuencia cardíaca		Esfuerzo respiratorio	
HiperTA	HipoTA	Taquicardia	Bradicardia	Disminuido	Aumentado
Anticolinérgicos Antihistamínicos Anfetaminas Antidepresivos cíclicos β -bloqueantes Bloqueantes de canales del calcio Cocaína Fenotiazinas Hierro Hipnóticosedantes Nicotina Organofosforados Teofilina	Antidepresivos cíclicos β -bloqueantes CO Diuréticos Fenotiazinas Hierro Hipnóticosedantes Nitratos Opiáceos Teofilina	Anticolinérgicos Antihistamínicos Antidepresivos cíclicos Anfetaminas Cianuro Cafeína CO Cocaína Fenotiazinas Hierro Hipnóticosedantes Nitroglicerina Salicilatos Teofilina	Antidepresivos cíclicos β -bloqueantes Bloqueantes de canales del calcio Clonidina Colinérgicos Digoxina Nicotina Opiáceos Organofosforados Parasimpaticomiméticos	Antidepresivos cíclicos Barbitúricos Benzodiazepinas Etanol Opiáceos	CO Fármacos que inducen acidosis metabólica, fallo hepático o metahemoglobinemia Nicotina

Tabla 6. Hallazgos en radiología y laboratorio que orientan en la identificación del tóxico (modificado de ³³).

Compuestos radioopacos	Acidosis
Hidrato de cloral	Ácido acetilsalicílico
Metales pesados	Cetoacidosis alcohólica
Hierro	Cianuro
Fenotiazinas	Disolventes
Algunos compuestos de liberación lenta	Etilenglicol
Toxinas con envoltorio	Hierro
Tóxicos en contenedores (<i>body packers</i>)	Isoniazida
	Metanol
	Tolueno

El reconocimiento de un **toxíndrome** (o **toxíndrome**), conjunto de signos y síntomas observados con la ingestión de un determinado tóxico, es particularmente útil cuando el niño se presenta con una intoxicación desconocida y puede ayudar en la identificación del tipo de tóxico implicado (tabla 7). Este término fue acuñado por Mofenson y Greensher en 1970.

Tabla 7. Síndromes clínicos o toxídromes (modificado de ³³).

Sedativo-hipnótico	Opiáceo	Anticolinérgico	Colinérgico	Simpaticomimético	Serotoninérgico
Sedación Confusión Coma Bradipnea Hipotensión Hipotermia Hiporreflexia Pupilas medias Ataxia	Alteración nivel de conciencia (euforia, coma) Miosis Respiración superficial Bradipnea Bradycardia Hipotensión Ileo Hipotermia Hiporreflexia	Hipertermia Rubor facial Piel seca y caliente Taquicardia HTA Retención urinaria Paresia intestinal Visión borrosa Midriasis Delirio, alucinaciones Convulsiones Coma	Confusión Coma Sialorrea Lagrimeo Diaforesis Incontinencia urinaria Dolor cólico abdominal Diarrea Vómitos Broncoespasmo Broncorrea Bradycardia Miosis Visión borrosa Fasciculaciones musculares	Agitación, delirio Diaforesis HTA Hipertermia Midriasis Taquicardia Taquipnea Hiporreflexia Temblor Mioclonus Convulsiones	Alteración nivel de conciencia (agitación, coma) Diaforesis Flushing facial Midriasis HTA, hipotensión Taquicardia, bradicardia Hipertermia Hiporreflexia Mioclonus Rigidez muscular Temblor
Benzodiacepinas Barbitúricos Etanol	Heroína y otros opiáceos Clonidina	Antidepresivos cíclicos Antihistamínicos Antipsicóticos Antiparkinsonianos Antiespasmódicos Atropina Alcaloides belladona Plantas anticolinérgicas (<i>Datura stramonium</i>)	Insecticidas organofosforados Carbamatos Setas <i>Inocybe</i> y <i>Clitocybe</i>	Cocaína, anfetaminas Inhibidores de la recaptación de noradrenalina Agonistas α o β adrenérgicos Metilfenidato Teofilina	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina IMAO Antidepresivos tricíclicos Triptófano Éxtasis (MDMA) LSD Cocaína

Las pruebas de cribado apuntan hacia ingestiones tóxicas ocultas para las cuales está indicado el tratamiento específico precoz. Los exámenes de laboratorio pueden ser rutinarios (glucosa, electrolitos, creatinina, transaminasas y coagulación) o más especializados ²⁸. En la intoxicación aguda se recomiendan el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y el nivel sérico de paracetamol. El ECG debe realizarse sobre todo en pacientes con intoxicaciones moderadas o graves, particularmente cuando han ingerido un fármaco con acción cardiotóxica, por ejemplo un antidepresivo tricíclico, digoxina, bloqueadores de los canales de calcio, beta bloqueantes o antiarrítmicos que producen ensanchamiento del complejo QRS y alteraciones de la conducción cardiaca ocultas pero potencialmente letales ²⁷. Puede ser necesaria una radiografía de tórax si se sospecha aspiración ²⁸, neumonitis por hidrocarburos, edema agudo pulmón por opiáceos o salicilatos, y neumomediastino o neumoperitoneo en caso de cáusticos. Realizaremos una radiografía de abdomen en una intoxicación por sustancias radiopacas como hierro ⁷ y otros metales pesados (plomo, arsénico, talio y mercurio), paquetes de drogas ilegales,

fármacos de liberación retardada o con cubierta entérica, salicilatos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos e hidrato cloral. El screening toxicológico de orina de rutina rara vez es útil para guiar el tratamiento agudo ya que carece de sensibilidad y especificidad, en particular para los opioides, benzodiazepinas y otros sedantes-hipnóticos, y anfetaminas. Otras investigaciones adicionales se solicitan selectivamente cuando sus resultados ayudan a las decisiones de manejo, por ejemplo en el caso de concentraciones de un pequeño número de fármacos como digoxina, salicilato, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierro, litio, metotrexato, teofilina y etanol, cuyos resultados son útiles en redefinir la valoración del riesgo y permiten establecer intervenciones de manera adecuada^{7, 25, 29-31, 34}.

Las manifestaciones de intoxicación por fármacos en el sistema nervioso central (SNC) son amplias y pueden incluir depresión o estado de coma (benzodiazepinas, barbitúricos, opiáceos y litio), agitación, con o sin delirio (simpaticomiméticos, anticolinérgicos y salicilatos), aparente accidente cerebrovascular (hipoglucemia secundaria a sulfonilureas, propranolol, quinina o salicilatos), o convulsiones francas (bupropion, isoniazida, metilxantinas, retirada de sedantes-hipnóticos, y simpaticomiméticos). La consideración primordial es el mantenimiento de un medio homeostático apropiado con una adecuada oxigenación, ventilación y perfusión. Durante la evaluación del nivel de conciencia de un paciente debe obtenerse la temperatura central (rectal), así como la determinación de la glucosa sanguínea a pie de cama²⁴.

La hipotensión requiere una expansión de volumen con cristaloides iv 20 ml/kg en bolo, repetido y titulando el efecto clínico. En ocasiones puede ser necesaria una resucitación agresiva con líquidos, guiada mediante monitorización invasiva. La hipotensión refractaria a una adecuada reposición de volumen requiere tratamiento con inotrópicos, entre los cuales dopamina y dobutamina son los agentes más comúnmente utilizados. El efecto inotrópico del glucagón ha sido usado en el manejo de la hipotensión inducida por beta bloqueantes y antidepresivos tricíclicos. Por el contrario, la hipertensión amenazante de la vida (simpaticomiméticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, retirada de clonidina) puede requerir agentes vasodilatadores. En general, se prefieren agonistas o antagonistas directos fácilmente titulables y de acción corta, que no requieren conversión metabólica para la activación, como noradrenalina, fenilefrina o epinefrina para la hipotensión, y nitroprusiato, nitroglicerina o fentolamina para la hipertensión. En el

contexto de un paciente intoxicado con una disritmia de complejo ancho, debe considerarse la administración empírica de bicarbonato sódico dado el número de agentes con antagonismo del canal de sodio cardíaco (antidepresivos cíclicos, agentes antiarrítmicos de clase IA y IC de Vaughan-Williams, cocaína, difenhidramina, bupropion, propoxifeno, cloroquina e hidroxicloloroquina, venlafaxina, carbamazepina, amantadina, lamotrigina). Estos fármacos pueden desencadenar taquicardia o fibrilación ventricular, y dar lugar en el ECG a ensanchamiento del QRS, desviación del eje de QRS a la derecha y elevación de la onda R en la derivación aVR. Del mismo modo, como numerosos fármacos bloqueantes de los canales de flujo de salida de potasio (antihistamínicos no sedantes, fenotiazinas y butirofenonas, otros antipsicóticos, algunos antidepresivos selectivos de serotonina como citalopram y escitalopram, algunos antibióticos macrólidos y quinolonas, antiarrítmicos clase IC, metadona) son capaces de inducir prolongación del intervalo QT, podría ser aconsejable la administración de magnesio en el marco de una taquicardia ventricular polimorfa, torsades de pointes o intervalo QT significativamente anormal^{23,24,31}.

La hipertermia puede ser secundaria al fármaco en sí, agitación, actividad convulsiva, fracaso de los mecanismos de retroalimentación, o reflejar una contribución ambiental. Debe corregirse de inmediato mediante un rápido enfriamiento por debajo de 38,9°C. El no hacerlo puede dar lugar a lesión cerebral irreversible, convulsiones, rabdomiolisis, fallo renal asociado a mioglobina, o coagulopatía. La hipotermia puede requerir técnicas de recalentamiento activo o pasivo²⁴.

La diuresis, vómitos y diarrea pueden contribuir a profunda deshidratación y shock. Debemos corregir los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base. La acidosis metabólica aparece con frecuencia, en muchos casos es leve y no requiere tratamiento específico. La función hepática y renal deben monitorizarse estrechamente. Es necesario analizar regularmente muestras de orina en busca de sangre, hemoglobina, proteínas, glucosa y mioglobina. La hipoglucemia debe identificarse rápidamente y corregirse con bolos iv (5 ml/kg) de dextrosa al 10%³¹.

Las benzodiazepinas (diazepam, midazolam y lorazepam) son generalmente bien toleradas y son agentes de primera línea en convulsiones y agitación inducidas por fármacos y por abstinencia. Si las convulsiones son persistentes o refractarias debemos

valorar la administración empírica de piridoxina y barbitúricos (fenobarbital, pentobarbital), propofol o, en última instancia, la anestesia general. La fenitoína y los anticonvulsivantes no barbitúricos son típicamente ineficaces o perjudiciales en las convulsiones inducidas por tóxicos. Si existe alteración del nivel de conciencia debemos considerar la administración parenteral de 100 mg de clorhidrato de tiamina²⁴.

En la mayoría de intoxicaciones no se requiere la descontaminación gastrointestinal y no se realiza de rutina⁷. Si se precisara, la destoxicación debe comenzar simultáneamente. En la actualidad se considera que el carbón activado es el pilar de la descontaminación gastrointestinal. El lavado intestinal total es un nuevo procedimiento de descontaminación gastrointestinal. La mayoría de los antidotos se usan raramente en la práctica clínica, pero la familiaridad con antidotos comunes beneficia a aquellos pacientes con ingestiones peligrosas específicas. Por tanto, el tratamiento sigue siendo de soporte en la mayoría de las intoxicaciones^{1, 19, 27, 35}.

Una nueva estrategia de tratamiento consiste en la administración de una emulsión lipídica intravenosa (ILE) para la cardiotoxicidad y shock cardiogénico potencialmente letales tras una intoxicación grave por fármacos lipofílicos, tales como bloqueantes de los canales del calcio (diltiazem), beta bloqueantes, quetiapina y bupropion. Se trata de un tratamiento que se basa principalmente en el secuestro de la toxina lipofílica en una fase lipídica intravascular expandida, y que puede ser considerado en casos de inestabilidad cardiovascular grave como resultado de una intoxicación refractaria a terapia convencional máxima³⁶⁻³⁸. Se administra Intralipid® al 20% 1,5 ml/kg en bolo iv seguido de 0,25-0,5 ml/kg/minuto durante 30-60 minutos hasta un máximo inicial de 500 ml²³. Los efectos adversos clínicamente significativos son poco frecuentes³⁸, sin embargo ya se ha publicado tras sus utilización la aparición de lipemia, hipertrigliceridemia grave, interferencia en análisis de laboratorio y pancreatitis leve³⁹.

Así mismo el uso de altas dosis de insulina/glucosa es una nueva terapia inotrópica utilizada en el tratamiento de intoxicaciones graves por beta bloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio. Se proponen tres mecanismos: aumento del inotropismo, aumento del transporte de glucosa intracelular y dilatación microvascular. La dosis de insulina es 0,5-2,0 unidades/kg/hora mediante infusión, titulada según la respuesta clínica. La velocidad de infusión puede incrementarse en 2 unidades/kg/hora cada 10 minutos hasta

un máximo de 10 unidades/kg/hora si no se observa aumento del gasto cardíaco o mejoría clínica ²³.

Después de realizada la valoración del riesgo de la exposición, el **triángulo de descontaminación gastrointestinal** de Bailey puede ayudarnos a determinar la necesidad de descontaminación gastrointestinal (figura 2). Una vez que el clínico ha determinado que una ingestión es tóxica debe decidir si precisa realizar la descontaminación gastrointestinal. Para ello, los riesgos potenciales deben ser equilibrados con los beneficios previsibles. La descontaminación nunca debe hacerse de forma rutinaria, tiene que haber una justificación para llevarla a cabo. Por lo tanto, como cualquier otra intervención en medicina, debe basarse en una evaluación exhaustiva de la relación riesgo/beneficio que cumpla el principio "Primum non nocere" ⁴⁰.

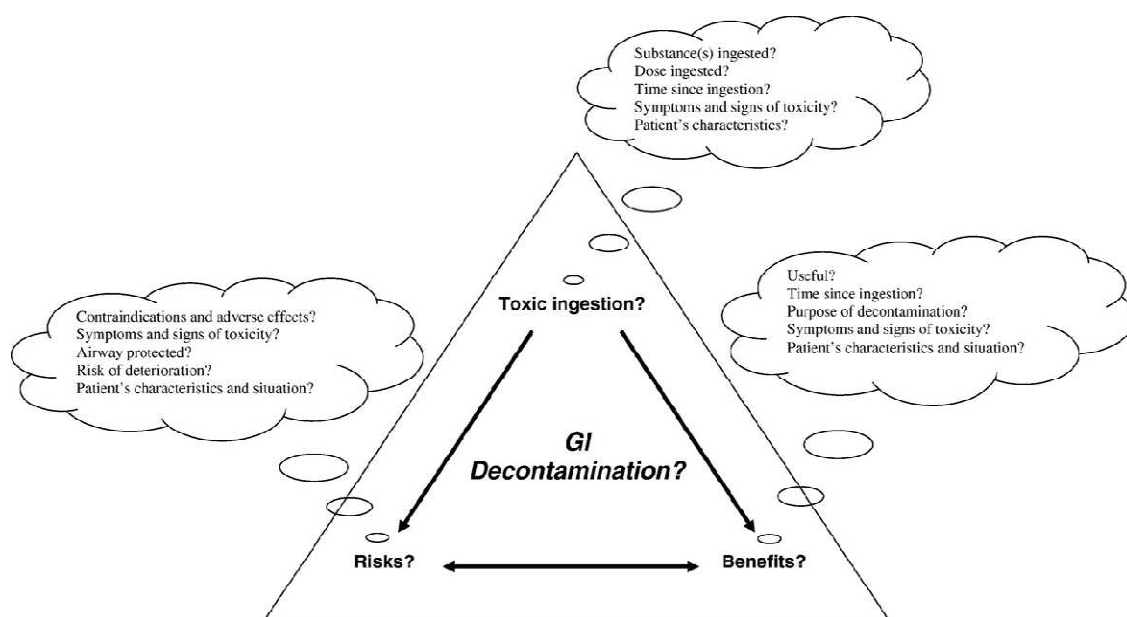


Figura 2. Triángulo de descontaminación gastrointestinal para ayudar a determinar la necesidad de ésta ⁴⁰.

2.3. DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN. DESCONTAMINACIÓN GASTROINTESTINAL

En casos de sospecha de intoxicación y si se considera necesaria la descontaminación gastrointestinal el carbón activado en dosis única sigue siendo el tratamiento de primera elección. Los eméticos como la ipecacuana y los catárticos ya no se utilizan actualmente, y el lavado gástrico y el lavado intestinal total se han restringido a casos muy seleccionados.

La mayoría de las ingestiones potencialmente tóxicas se producen por agentes que no son tóxicos en la cantidad ingerida. El beneficio máximo de la descontaminación se consigue en pacientes que acuden pronto al servicio de Urgencias tras la ingestión. Desafortunadamente, muchos pacientes con sobredosis se presentan al menos 2 horas tras tomar una medicación, cuando la mayoría del tóxico ya ha sido absorbido o se ha desplazado al intestino, fuera del alcance esperado de la descontaminación gastrointestinal. La descontaminación probablemente no contribuye al resultado de muchos de tales pacientes, especialmente aquéllos sin síntomas^{23, 41}. Globalmente no hay datos concluyentes que soporten el uso de la descontaminación gastrointestinal en el manejo rutinario del paciente intoxicado, por lo que permanece como un tema controvertido en la medicina de Urgencias⁴².

Los estudios realizados en pacientes asintomáticos con intoxicaciones triviales sugieren que no se requiere ningún tratamiento, y, dadas las complicaciones iatrogénicas que han sido publicadas, ésta puede ser una aproximación razonable para la mayoría de los pacientes. Del mismo modo, incluso intoxicaciones más graves usualmente tienen buenos resultados sólo con tratamiento de soporte. Sin embargo, hay algunas intoxicaciones donde limitar la absorción sistémica del tóxico puede disminuir los efectos tóxicos y, por lo tanto, prevenir la toxicidad grave. Tras una cuidadosa consideración de los riesgos, la descontaminación gastrointestinal debe ser dirigida a aquellos pacientes que tengan una exposición potencialmente amenazadora para la vida^{43, 44}.

En el tratamiento de las intoxicaciones se utilizan diferentes procedimientos de descontaminación gastrointestinal, cuyo objetivo es prevenir la absorción de sustancias tóxicas en el estómago y en el intestino. La descontaminación gastrointestinal con emesis

o lavado gástrico fue la base del manejo inicial de la mayoría de los pacientes intoxicados ⁴⁵. Las tendencias en la descontaminación gastrointestinal del paciente intoxicado han cambiado drásticamente en los últimos años. Considerando específicamente los niños menores de 6 años, se administró jarabe de ipecacuana en el 13,4% de casos en 1983 pero sólo en el 1,2% en 1998; se usó carbón activado en el 4,0% de las exposiciones en 1983, y su uso se incrementó al 6,8% en 1998 ⁴⁶. El último informe anual de 2011 de la American Association of Poison Control Centers establece que el 1,2% de los casos de exposición humana recibieron carbón activado, y otro 0,012% recibieron dosis múltiples de carbón ¹⁴.

Debido a que se considera no ético realizar un ensayo randomizado de descontaminación frente a no descontaminación, el planteamiento más actual para el estudio de la descontaminación está basado en ensayos con voluntarios humanos con grupos control de “no descontaminación”. La figuras 3, 4 y 5 ilustran los resultados de muchos de estos estudios, demostrando el efecto de la emesis, lavado gástrico y carbón activado en la reducción de la absorción del fármaco en relación al momento de su implementación tras la ingestión. Aunque los estudios con voluntarios humanos varían en estilo y calidad, del análisis de estas tres figuras se puede deducir que: a) cada método de descontaminación tiene un efecto si es utilizado precozmente, b) ningún método de descontaminación tiene efecto si es retrasado significativamente, y c) en todo momento tras la ingestión, el carbón activado reduce la absorción tanto o más que la emesis o el lavado gástrico ⁴¹.

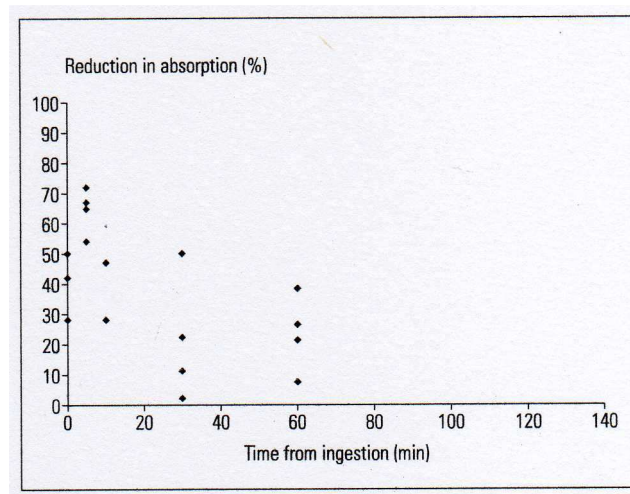


Figura 3. Impacto del tiempo hasta la administración del jarabe de ipecacuana sobre la eficacia de la emesis ⁴¹.

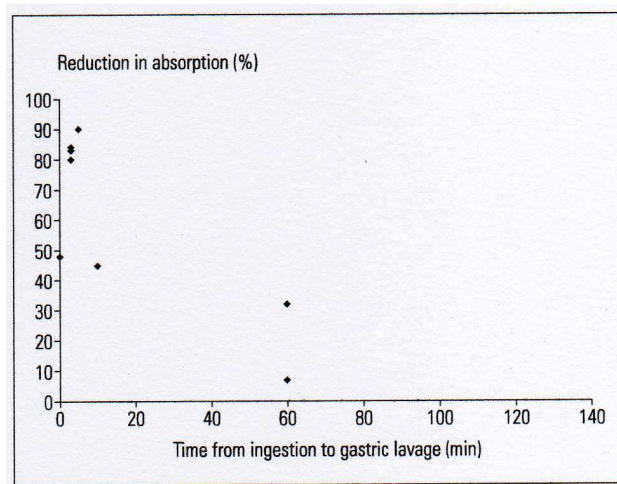


Figura 4. Impacto del tiempo hasta la realización del lavado gástrico sobre la eficacia del lavado gástrico ⁴¹.

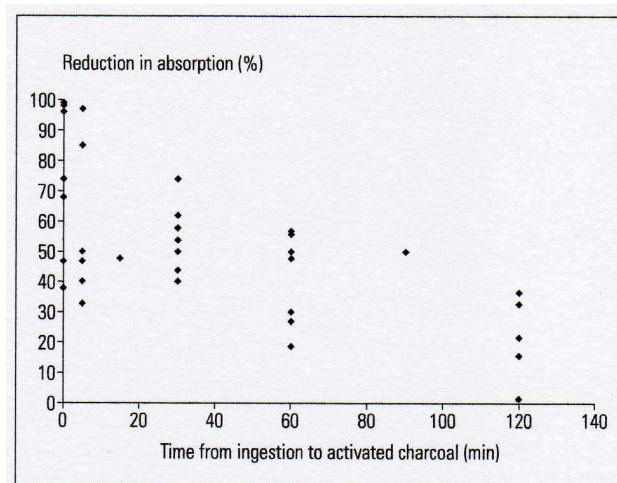


Figura 5. Impacto del tiempo hasta la administración del carbón activado sobre la eficacia del carbón activado ⁴¹.

A pesar de los estudios farmacocinéticos y en voluntarios humanos, a menudo se ha mantenido que ninguno basado en pacientes ha demostrado que la descontaminación de cualquier tipo mejore el resultado del paciente ⁴¹. Sin embargo, el primer estudio que demuestra un beneficio real de la descontaminación para el paciente en el marco de la Urgencia se realizó en 1999 en pacientes intoxicados que acudieron a un servicio australiano de manejo de tóxicos. Buckley NA *et al.* analizando una serie de 981 intoxicaciones por paracetamol y utilizando como medida de resultado “la necesidad de tratamiento con N-acetilcisteína”, encontraron que este tratamiento fue requerido por menos pacientes cuando fueron tratados con carbón activado. Por lo tanto, la intervención

con carbón activado evitó en algunos pacientes la necesidad de hospitalización y terapia. Este estudio es retrospectivo y tiene varias limitaciones ⁴⁷.

Ningún estudio prospectivo ha demostrado que la descontaminación gastrointestinal mejore el resultado en general o en cualquier circunstancia específica. Los ensayos con voluntarios humanos y numerosos estudios retrospectivos sugieren que la descontaminación tendrá beneficio sólo en algunas circunstancias. En la actualidad se recomienda usar la descontaminación gastrointestinal en aquellas circunstancias en las cuales haya una expectativa razonable de que el resultado pueda ser mejorado con un riesgo mínimo o proporcionado ⁴¹.

Pero, ¿podemos identificar a los pacientes que no necesitan descontaminación gastrointestinal? Hay situaciones claras en las que la descontaminación no es requerida: el 90% de los niños preescolares que han ingerido un fármaco son manejados de forma segura en casa por los centros de toxicología de referencia. En aquellos casos en que los niños con circunstancias similares de bajo riesgo se presenten directamente en el servicio de Urgencias, pueden ser tratados de la misma manera, sin descontaminación. La mayoría de las ingestiones no suponen un riesgo vital ⁴¹. Los pacientes asintomáticos que refieren ingestión de agentes de inicio retardado o aquéllos que acuden pronto representan 2 subgrupos con la oportunidad de beneficiarse de la descontaminación. Por lo tanto, la descontaminación es razonable en estos pacientes y en todos los pacientes sintomáticos, a menos que sea probable que ya haya ocurrido la absorción completa del tóxico. Los riesgos habituales asociados con una dosis única de carbón activado son bajos, y debe haber un umbral bajo para usarlo. Sin embargo, los riesgos sólo están justificados con el beneficio proporcional. El pequeño beneficio de la descontaminación en un paciente de bajo riesgo, no colaborador, que se niega a tomar el carbón activado no puede justificar el riesgo de trauma al paciente o al personal sanitario, de trauma esofágico inadvertido, o de aspiración de carbón relacionados con la falta de colaboración ⁴¹.

El análisis bibliográfico realizado por Krenzelok EP demostró que ni la emesis ni el lavado cambiaron el resultado final de los pacientes intoxicados, y que la mayoría de los centros de intoxicaciones han abandonado su uso ⁴⁵. Además ambos pueden producir un “efecto lavado” del fármaco dentro del duodeno, llevando en teoría a una absorción más rápida y circulación en minutos ⁴⁸. Las controversias suscitadas acerca de cual es el

procedimiento más aconsejable (emesis, lavado gástrico, catárticos, lavado intestinal total o carbón activado) quedan despejadas con las 5 Declaraciones de posición publicadas en 1997 por la “American Academy of Clinical Toxicology” y la “European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists”, en las cuales se concluye que el mejor procedimiento de descontaminación del tubo digestivo es el carbón activado ⁴⁹⁻⁵⁴. En el año 2004 se publicaron las nuevas recomendaciones de las dos instituciones. La revisión de la literatura desde la preparación de la Declaración de posición del año 1997 no aportó nuevas evidencias que requirieran una modificación de sus conclusiones ⁵⁵⁻⁶⁰. Recientemente, en marzo de 2013, se han publicado las nuevas recomendaciones de ambas Sociedades en relación al uso del jarabe de ipecacuana y el lavado gástrico en intoxicaciones agudas ⁶¹.

En un estudio observacional prospectivo de 4 meses de duración, realizado en 2004 en el Hospital Clínico de Barcelona, Amigó M *et al.* concluyeron que la eficacia y seguridad de la descontaminación digestiva en la sobredosis aguda de fármacos se incrementaba en pacientes en los que se aplicó un algoritmo validado para la toma de decisiones y, en definitiva, se mejoraba la calidad asistencial. Sin embargo, esto no impedía el deterioro clínico ni la absorción continuada del fármaco en todos los casos, pudiendo acompañarse de eventos adversos ^{62, 63}.

2.3.1. CARBÓN ACTIVADO EN DOSIS ÚNICA

La Declaración de posición de 1997 de la American Academy of Clinical Toxicology y la European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists sobre el uso del carbón activado en dosis única recomienda su administración en la primera hora tras la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica de una sustancia, que se conoce es adsorbida por el carbón. Además establece que no hay datos suficientes para apoyar o excluir el uso de carbón activado si se administra después de una hora de la ingestión ^{28, 32, 35, 42, 52, 64, 65}. Este documento generó controversia ya que a menudo no se conoce el momento exacto de ingestión en pacientes pediátricos u obnubilados. Además los estudios con voluntarios examinados en la Declaración de posición usaron sujetos que habían ayunado, por lo que no fue considerado el papel de la comida en el estómago, retrasando el vaciamiento gástrico. Los datos revisados proporcionados indican que la

biodisponibilidad media se redujo en un 69,1% si el carbón activado se administró 30 minutos o menos tras la ingestión, mientras que se redujo en sólo 34,4% si se administró a los 60 minutos ⁵². Sin embargo, otros toxicólogos han mantenido que cuando las ingestiones implican fármacos potencialmente letales, esta reducción del 34,4% en la biodisponibilidad puede ser clínicamente significativa ⁴⁶.

Según Cooney DO ⁶⁶, las referencias más antiguas sobre el uso médico de carbón datan del papiro Egipcio de 1550 AC. En el 400 AC Hipócrates y Plinio usaron carbón para tratar epilepsia, clorosis y ántrax. El principio de adsorción del carbón fue descrito por Scheele en 1773 y Lowitz en 1785. Posteriormente, la autoexperimentación del químico francés M. Bertrand en 1813 (bebiendo 5 g de trióxido de arsénico mezclado con carbón) y del farmacéutico de Montpellier P. F. Touery en 1831 (bebiendo diez veces la dosis letal de estricnina mezclada con 15 g de carbón en una demostración ante la Academia Francesa de Medicina), y el hecho de que ambos sobrevivieran, sugieren que el carbón es eficaz. En 1834 el médico americano W. P. Hort publicó “salvando la vida de un paciente” tras una intoxicación con bicloruro de mercurio, y B. Howard Rand, de Filadelfia, en 1848 realizó uno de los estudios mejor diseñados sobre la eficacia del carbón en humanos ⁶⁷. No fue sino hasta 1963, después de que Holt LE Jr y Holz PH publicaran un artículo de revisión en *Journal of Pediatrics* titulado “The black bottle. A consideration of the role of charcoal in the treatment of poisoning in children”, cuando el carbón activado fue aceptado más ampliamente en el manejo de la ingestión de tóxicos ^{68, 69}.

La terapia de combinación de lavado gástrico y carbón activado es muy utilizada, aunque los estudios clínicos hasta la fecha no han aportado evidencia de eficacia adicional comparada con el uso exclusivo de carbón activado ^{41, 43, 44, 70}. Varios estudios realizados en los años 80 y 90 por Merigian *et al.* ⁷¹, Bosse *et al.* ⁷², Pond *et al.* ⁷³, Kullig *et al.* ⁷⁴ y Albertson *et al.* ⁷⁵ apoyan el uso de carbón activado sin vaciamiento gástrico. Estos estudios subrayan el papel del carbón activado como la única intervención para el tratamiento tras la gran mayoría de casos de intoxicación pediátrica dado que es un *adsorbente* efectivo de multitud de fármacos. Por ello en la actualidad es el procedimiento de elección y de mayor eficacia terapéutica en la descontaminación gastrointestinal en el marco de un servicio de Urgencias ^{25,30,46,64,76}, y su efectividad disminuye significativamente 30-60 minutos tras la ingesta del tóxico ^{45, 77}. Sin embargo, su efecto

continúa siendo estadísticamente significativo cuando es administrado hasta 4 horas tras la ingesta del fármaco, con una reducción media en la exposición a ese fármaco del 27.4% (rango 21.3-31.5%)⁷⁸. Cuando el carbón activado es administrado durante la primera hora, puede reducir la absorción de toxinas hasta el 75%⁷⁹. Según estudios realizados a través de encuestas entre médicos de servicios de Urgencias Pediátricas en hospitales canadienses hay diferencias en la utilización de carbón activado en dosis única, lo que sugiere que el manejo óptimo no está claro⁸⁰. El carbón activado debe ser administrado tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de 2 horas de la ingesta de un fármaco que se conoce que es adsorbido por aquel, siempre que el paciente esté completamente consciente y sea capaz de deglutir de forma segura⁸¹. Mullins M *et al.* llevaron a cabo un estudio prospectivo en 9 voluntarios sanos para determinar el efecto del carbón activado sobre la cinética de absorción de paracetamol cuando se administra 1, 2 ó 3 horas tras una sobredosis oral combinada con oxicodona. Estos autores concluyen que el carbón activado no es probable que sea beneficioso a las 2 horas o más después de ingerir una sobredosis de paracetamol y oxicodona⁸²

La Declaración de posición de la “European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists” y la “American Academy of Clinical Toxicology” (EAPCCT/AACT) de 2005 sobre el tratamiento con carbón activado en dosis única hace referencia a la administración oral o la instilación a través de una sonda nasogástrica de una preparación acuosa de carbón activado tras la ingestión de un tóxico. Cuando se administra al menos 50 g de carbón activado a los 30, 60, 120 y 180 minutos, respectivamente, tras el tóxico, se demuestra una reducción media en la absorción de 47.3%, 40.07%, 16.5% y 21.13%. Estos estudios en voluntarios demuestran que la efectividad del carbón activado disminuye con el tiempo. No hay estudios clínicos bien diseñados que valoren el beneficio del carbón activado en dosis única para guiar el uso de esta terapia. El carbón activado en dosis única no debe ser administrado de forma rutinaria en el manejo de pacientes intoxicados^{6, 7, 27, 28, 35, 43, 44, 64, 69, 83-85}. Según estudios realizados en voluntarios, la administración de carbón activado *puede ser considerada* si un paciente ha ingerido una cantidad potencialmente tóxica de un tóxico, que se conoce es adsorbido por el carbón, hasta una hora antes. Aunque demuestran que la reducción de la absorción del fármaco disminuye a valores de importancia clínica cuestionable cuando el carbón se administra después de una hora, el beneficio potencial tras una hora no puede excluirse. La

administración de carbón está contraindicada a menos que el paciente tenga una vía aérea intacta o protegida. El carbón activado también está contraindicado si su uso incrementa el riesgo y gravedad de aspiración como ocurre con hidrocarburos con elevado potencial de aspiración (especialmente hidrocarburos alifáticos de baja viscosidad tales como el queroseno y líquido para encendedores), y en pacientes en riesgo de hemorragia o perforación gastrointestinal debido a una enfermedad médica o quirúrgica subyacente ⁵⁹.

Cabe destacar que, conforme hay más formación en toxicología clínica de los médicos de urgencias y emergencias, se realizan menos terapéuticas rutinarias de descontaminación, y se supedita la administración de carbón activado al riesgo tóxico, en función del producto ingerido, la dosis, el estado neurológico del intoxicado y el tiempo transcurrido desde la ingesta tóxica ⁸³.

Se supone que el carbón activado en dosis única previene la absorción del tóxico, y que disminuye su toxicidad, definida por morbilidad y mortalidad. De todas formas incluso el uso de carbón activado ha sido cuestionado, y no hay evidencia de que la administración de carbón activado mejore el resultado clínico del paciente ^{6, 30, 43-45, 59, 69, 71, 83-89}. Esta cuestión ha sido ya corroborada en varios estudios, indicando que el carbón activado no proporciona beneficio adicional al cuidado de soporte solo ^{43, 44, 85, 86}. Esto no excluye un papel en pacientes que se presenten pronto tras la ingestión de fármacos altamente letales ^{85, 87}, ante la imposibilidad en algunos casos de conocer el momento exacto de la ingesta tóxica, y más allá de una hora en caso de sustancias que enlentecen el vaciamiento gástrico como opiáceos, aspirina y anticolinérgicos, fármacos de liberación sostenida o modificada, o la posibilidad de formarse bezoares intragástricos ^{43, 44, 83, 88}.

En los últimos años ha habido una disminución significativa en el uso de carbón activado en dosis única debido a la falta de nuevas evidencias y a que la mortalidad global en pacientes intoxicados es baja. Estudios recientes realizados en voluntarios sanos sugieren que el carbón activado en dosis única es efectivo y este efecto ocurre hasta 4 horas tras la ingestión, pero la magnitud de la reducción en el área bajo la curva (AUC) disminuye con el tiempo. Sin embargo, dos ensayos controlados randomizados no encuentran beneficio en el carbón activado en dosis única ^{87, 89}. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de fármacos específicos en sobredosis sugieren que para la mayoría de los fármacos el carbón activado en dosis única disminuye la exposición al fármaco,

pero esto no se traslada a beneficio clínico en todos los casos. Por tanto, aunque el carbón activado en dosis única es improbable que sea beneficioso en muchos pacientes intoxicados, para algunos subgrupos con intoxicación grave los beneficios sobrepasarán el bajo riesgo de administración ⁹⁰.

Los resultados del estudio de Christophersen AB *et al.*, cruzado, randomizado, en 12 voluntarios, sugieren que el tratamiento de combinación con lavado gástrico no es mejor que el carbón activado en exclusiva en pacientes que acuden precozmente tras grandes sobredosis. El efecto del carbón activado administrado 2 horas postingestión tóxica fue sustancialmente menor que a la hora, destacando la importancia de una intervención precoz ⁷⁰. Este límite de tiempo es difícil de cumplir en muchos pacientes intoxicados, como muestra Osterhoudt KC *et al.* recogiendo prospectivamente datos descriptivos de administraciones consecutivas de carbón activado en dosis única en un servicio de Urgencias Pediátricas durante un período de dos años y medio. Aunque se administró carbón al 55% de los niños en la primera hora de la presentación en el servicio de Urgencias, sólo el 7,8% recibió carbón dentro en la primera hora de la exposición al tóxico. Además, entre los niños menores de 6 años, el tiempo medio desde el primer sorbo hasta completar la ingestión de carbón fue de 15 minutos ⁹¹. Estos hechos, junto con el estudio de LoVecchio F *et al.* ⁹², ponen de manifiesto la dificultad de adherirse a las guías de práctica clínica recomendadas, a no ser que el carbón activado pueda ser administrado de forma segura a los pacientes apropiados en un marco prehospitalario ⁹³.

Administración prehospitalaria de carbón activado

El tratamiento prehospitalario con carbón activado está apoyado por estudios realizados en voluntarios sugiriendo que cuanto antes se administre más beneficioso es el efecto. En una investigación iniciada en junio de 1999 en un hospital escocés con una duración de 9 meses, mediante formularios estandarizados, Thakore S y Murphy N demuestran que la administración prehospitalaria de carbón proporciona una oportunidad para ajustarse a las guías de práctica clínica internacionales reduciendo la absorción de una sobredosis potencialmente fatal. La administración de carbón tiene pocos efectos secundarios siempre que el paciente pueda proteger adecuadamente su vía aérea y el personal de la ambulancia esté entrenado en su uso ⁴⁸.

Cuando el carbón activado ha sido usado en el marco prehospitalario es bien tolerado por los pacientes ⁴⁸, pero su administración en el domicilio sin la pericia de un sanitario debe realizarse cuidadosamente. Hay que asegurarse que los tóxicos ingeridos no producen cambios en el nivel de conciencia o convulsiones para proteger la vía aérea del paciente, y deben evitarse las complicaciones pulmonares asociadas con aspiración de carbón. Es importante el entrenamiento del personal del servicio médico de emergencia facilitando la descontaminación gastrointestinal prehospitalaria ⁴⁶. Aunque Spiller HA y Rodgers GC Jr afirman que el uso **domiciliario** de carbón activado reduce significativamente el tiempo de administración de éste (95% de los casos de administración domiciliaria recibieron el carbón activado en ≤ 60 minutos versus 33% en caso de manejo en el servicio de urgencias), y la mediana de dosis de carbón activado administrado en el domicilio fue de 12 g ⁹⁴, todavía no se ha definido el beneficio de su administración domiciliaria ¹³. Por tanto, es difícil, si no imposible, demostrar una mejora en los resultados clínicos mediante la administración de carbón activado una media de 30 minutos antes ⁶.

Son muchos los autores (Crockett R *et al.*, Wax P y Cobaugh D, Keyes C y DeTamble L, y Alaspää AO *et al.*) que en sus estudios abogan por la administración de carbón activado en un **marco prehospitalario** por los servicios médicos de emergencias, disminuyendo el tiempo hasta la administración de carbón activado comparado con el grupo que recibieron el carbón activado en el Servicio de Urgencias, y los eventos adversos fueron raros ^{46, 95}. Sin embargo, esta cuestión es controvertida y el beneficio obtenido con la administración prehospitalaria de carbón activado es pequeño, ya que, aunque puedan ser descontaminados más pacientes en la primera hora, se expondría a más pacientes al riesgo de aspiración ^{6, 96}. Villareal J *et al.* en un estudio retrospectivo, publicado en 2015, concluyen que la administración prehospitalaria de carbón activado no parece retrasar de forma notable el transporte o la llegada de pacientes por sobredosis al servicio de Urgencias y fue en general segura ⁹⁷.

En relación con la tolerancia del carbón activado, no existe evidencia de que excipientes saborizantes del carbón aumenten el éxito de su administración ^{24, 91}, aunque la adición de chocolate con leche, refrescos de cola o sirope con sabor a cereza puede mejorar tanto el sabor como la facilidad de los niños para ingerirlo, sin pérdida de eficacia ^{26, 98}. Debido a la textura arenosa del carbón activado, también se han empleado otros

agentes saborizantes (sorbitol, sacarosa, sacarina, helado y sorbete) para incrementar su palatabilidad y la aceptación por parte del paciente, así como agentes espesantes como la bentonita, carboximetil celulosa y almidón. La mayoría de estos aditivos no disminuyen la capacidad adsorptiva, sin embargo la mejora en la palatabilidad y aceptación es mínima o inexistente⁹⁹. Dasgupta A y Wells A usando un modelo *in vitro* investigaron los efectos del yogur sobre la absorción de paracetamol por carbón activado en líquido intestinal, ya que la mezcla con yogur puede hacerlo más palatable. Resultó que el carbón activado fue muy efectivo en la eliminación de paracetamol del fluido intestinal, y la presencia de yogur no afectó significativamente tal absorción¹⁰⁰.

2.3.2. EMÉTICOS

La **ipecacuana** contiene una mezcla de alcaloides derivados de la plantas *Cephalis acuminata* y/o *Cephalis ipecacuana*. Estas sustancias, en particular la emetina y cefalina, promueven la emesis a través de la estimulación de los receptores sensoriales periféricos de la mucosa gástrica, que activan posteriormente el centro del vómito en el cerebro, y mediante la estimulación directa de la zona de activación de los quimiorreceptores cerebrales de 5-hidroxitriptamina^{6,98}.

El empleo de ipecacuana como emético está claramente obsoleto^{32, 64}. La Academia Americana de Pediatría desde el año 2003 ha recomendado no utilizar la ipecacuana como estrategia de tratamiento domiciliario^{43, 44, 101}.

Se ha demostrado en estudios experimentales que la cantidad de marcador eliminado por la ipecacuana fue muy variable y disminuyó con el tiempo. No hay evidencia de estudios clínicos en los que el jarabe de ipecacuana mejore el resultado de pacientes intoxicados, su administración rutinaria en el servicio de urgencias debe ser abandonada y prácticamente no debe ser usado bajo ninguna circunstancia^{20, 25, 28, 35, 57, 73, 98}. Además, la utilización de ipecacuana puede retrasar la administración o reducir la eficacia del carbón activado, de los antidotos orales y del lavado intestinal total⁵⁷, así como prolongar el tiempo en el Servicio de Urgencias de pacientes pediátricos intoxicados^{43, 44, 46}. Su uso puede llevar a aspiración^{41, 43, 44}, por lo que no debe ser administrada a un paciente con los reflejos protectores de la vía aérea comprometidos, disminución del nivel de conciencia o pérdida inminente de ésta, que haya ingerido una sustancia corrosiva o

algún hidrocarburo con alto potencial de aspiración, o pacientes mayores debilitados o con problemas médicos que puedan ser aún más comprometidos mediante la inducción de emesis^{50, 57}.

La última actualización de marzo de 2013 del Documento de posición de la EAPCCT/AACT apoya las recomendaciones de 2004 de abandonar el uso de la emesis inducida por ipecacuana¹⁰².

2.3.3. LAVADO GÁSTRICO

El **lavado gástrico** es menos efectivo que el carbón activado¹⁰³, y su combinación con carbón activado no es mejor que el uso exclusivo de carbón en pacientes tratados de forma precoz tras grandes sobredosis⁷⁰. El lavado gástrico no debe ser empleado rutinariamente en el manejo de pacientes intoxicados^{27, 31, 104}, a menos que un paciente haya ingerido una cantidad de tóxico potencialmente amenazadora para la vida y el procedimiento pueda ser iniciado en los primeros 60 minutos de la ingestión^{28, 32, 35, 45, 65, 98}. Incluso entonces, el beneficio clínico no ha sido confirmado en estudios controlados, según consta en la Declaración de posición de la American Academy of Clinical Toxicology y la European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists del año 1997, revisada en 2004^{51, 60}.

La realización de vaciamiento gástrico asociado a carbón activado ha generado un intenso debate. Varios estudios comparativos y amplios no han demostrado beneficio del vaciamiento gástrico previo al carbón activado en la gran mayoría de pacientes, en aquéllos que acuden tarde o que están asintomáticos⁴¹.

A causa de las complicaciones de tal descontaminación en dos pasos que incluyen una mayor tasa de intubación, aspiración e ingresos en UCIP, el vaciamiento gástrico asociado al carbón activado no puede ser considerada como la aproximación de rutina a los pacientes. Sin embargo, existen varias circunstancias que aunque no sean frecuentes hacen que los datos sean inadecuados para valorar con seguridad el beneficio clínico potencial del vaciamiento gástrico asociado al carbón activado. Tales son los casos de: a) pacientes sintomáticos que se presentan en la primera hora tras la ingestión, b) pacientes sintomáticos que han ingerido agentes que enlentecen la motilidad gastrointestinal, como

los antidepresivos tricíclicos y la aspirina, c) pacientes que han tomado medicaciones de liberación sostenida, y d) aquéllos que han tomado fármacos, en cantidades masivas o amenazadoras para la vida, altamente tóxicos (colchicina) o que no son adsorbidos por el carbón activado (sales de hierro, litio). Estas circunstancias representan sólo una pequeña parte de ingestiones ^{41, 64, 81, 104-106}.

El principal grupo para considerar el vaciamiento gástrico asociado al carbón activado en un contexto de sobredosis aguda, amenazadora para la vida, son pacientes que han ingerido fármacos con consecuencias cardiovasculares graves, difíciles de tratar, particularmente antagonistas de los canales del calcio, beta bloqueantes y antidepresivos tricíclicos. Si se ha ingerido un gran número de comprimidos, no está claro si el lavado gástrico proporciona un beneficio neto eliminando cantidades significativas de comprimidos o un riesgo neto empujando un gran número de comprimidos a través del píloro, haciendo los fármacos menos disponibles a responder a carbón activado. Son necesarios estudios bien diseñados, enfocados exclusivamente en pacientes sintomáticos que acudan pronto, para valorar la recomendación acerca del papel del vaciamiento gástrico como complemento del carbón activado ^{41, 104, 107}.

En los estudios experimentales realizados la cantidad de marcador eliminado mediante lavado gástrico fue muy variable y disminuyó con el tiempo. Los resultados de estudios clínicos en pacientes intoxicados demuestran una falta de efecto beneficioso. No hay evidencia cierta de que su uso mejore el resultado clínico y, sin embargo, puede causar morbilidad significativa ⁵¹.

Los riesgos más graves del procedimiento incluyen hipoxia, hipercapnia, disritmias, laringoespasma, lesión mecánica de la faringe y del tracto gastrointestinal incluyendo perforación de la faringe y ruptura esofágica o gástrica, alteraciones de líquidos y electrolitos, y neumonitis por aspiración. Sorprende la escasa presentación de lesión mecánica dada la elevada frecuencia (50%) de malposición del tubo de lavado. Cuando ocurre la perforación, puede estar acompañada por la administración mediastínica o pleural de carbón activado. Entre las contraindicaciones del procedimiento se incluyen: pérdida de los reflejos protectores de vía aérea (a menos que antes el paciente sea intubado traquealmente), ingestión de un ácido fuerte o álcali, ingestión de un hidrocarburo volátil

con elevado potencial de aspiración, o riesgo de hemorragia o perforación gastrointestinal debida a una enfermedad médica o quirúrgica subyacente ^{24, 27, 31, 41, 60, 98, 107}.

El uso de lavado gástrico y carbón activado incrementa el riesgo de neumonía por aspiración si el paciente está inconsciente y no intubado ¹⁰⁸, por lo que la protección adecuada de la vía aérea es esencial si cualquiera de estos dos procedimientos va a realizarse en presencia de una alteración del nivel de conciencia ³¹.

En la última actualización de marzo de 2013 del Documento de posición de la EAPCCT/AACT se mantienen las recomendaciones de 2004 de que el lavado gástrico no debe realizarse de forma rutinaria y que puede asociarse a graves complicaciones ¹⁰⁹.

2.3.4. CATÁRTICOS

Las guías de práctica clínica han desaconsejado el uso de catárticos junto con el carbón activado ⁴⁶. La administración de un **catártico** en exclusiva no tiene ningún papel en el manejo del paciente intoxicado y no se recomienda como método de descontaminación intestinal ^{24, 35, 45, 53, 65, 98}. Los catárticos han sido considerados inefectivos, potencialmente peligrosos y nunca están indicados ⁴⁵.

Los datos experimentales son contradictorios respecto al uso de catárticos en combinación con carbón activado ⁵³. Nakamura T *et al.* en un estudio realizado *in vitro* concluyen que la adición de sorbitol a la suspensión de carbón activado inhibe la adsorción de paracetamol por el carbón activado ¹¹⁰. No se han publicado estudios clínicos que investiguen la capacidad de un catártico, con o sin carbón activado, de reducir la biodisponibilidad de fármacos o de mejorar el resultado de pacientes intoxicados. Sin embargo, basándonos en los datos disponibles, no se recomienda el uso rutinario de un catártico en combinación con carbón activado. Si se usa un catártico, debe limitarse a una única dosis para minimizar sus efectos adversos, entre los que se describen trastornos hidroelectrolíticos, como hipernatremia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, además de depleción de volumen, alcalosis metabólica, dolor y vómitos ^{24, 53, 56}.

2.3.5. LAVADO INTESTINAL TOTAL

El **lavado intestinal total** no debe ser usado rutinariamente en el manejo del paciente intoxicado ^{45, 98}. Puede ser utilizado para eliminar físicamente sustancias altamente tóxicas que no son adsorbidas por carbón activado y que tienen un tiempo de tránsito gastrointestinal largo. El tratamiento se basa en la administración enteral de grandes cantidades (25-30 ml/kg/h) en un corto espacio de tiempo de una solución electrolítica de polietilenglicol osmóticamente equilibrada para inducir una deposición líquida, y se continúa hasta que el líquido rectal salga claro ³¹. El esquema de dosificación recomendado es de 250-500 ml/h en niños de 9 meses a 6 años, 1000 ml/h en niños de 6 a 12 años, y de 1500 hasta 2000 ml/h en adolescentes y adultos ^{7, 98}. Debería inducir la evacuación dentro de 60 minutos, pero requiere un promedio de 6 horas para el efecto completo ²⁴.

Aunque algunos estudios realizados en voluntarios han demostrado disminuciones sustanciales en la biodisponibilidad de fármacos ingeridos, no se han realizado ensayos clínicos controlados y no hay evidencia concluyente de que el lavado intestinal total mejore el resultado de pacientes intoxicados. Basado en tales estudios, se concluye que el lavado intestinal total debe ser considerado en ingestiones potencialmente tóxicas de fármacos de liberación sostenida o con cubierta entérica, como antagonistas β -adrenérgicos, bupropion, antagonistas de los canales de calcio, carbamazepina, y teofilina ^{24, 45, 54, 65, 98, 104, 111}, particularmente en aquellos pacientes que se presenten más de dos horas después de la ingestión tóxica. El lavado intestinal total también puede considerarse en pacientes que hayan ingerido cantidades sustanciales de hierro, litio o potasio, ya que la morbilidad es alta y no hay otras opciones potencialmente efectivas de descontaminación gastrointestinal, así como en ingestiones potencialmente tóxicas de plomo, mercurio, arsénico y sulfato de zinc. También es una indicación potencial para la eliminación de paquetes ingeridos de drogas ilícitas por “body packers” o “body stuffers” (cocaína, heroína y metanfetamina), fármacobezoares, medicaciones en formulaciones en parche, balas de plomo calibre 0,22 pulgadas y grandes cantidades de virutas de pintura de plomo ^{7, 24, 55, 98, 104, 112}.

El lavado intestinal total está contraindicado en casos de obstrucción intestinal, perforación, íleo, hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa, vómitos

intratables y en pacientes con inestabilidad hemodinámica o vía aérea comprometida no protegida. Así mismo debe usarse con precaución en pacientes debilitados o con condiciones médicas que puedan ser adicionalmente comprometidas por su uso^{54, 55, 104}. Los efectos adversos más frecuentes son vómitos, dolor y distensión abdominal, que en ocasiones dan lugar a aspiración pulmonar, alteración del gusto, angioedema y reacciones anafilactoides^{98, 111, 112}.

Una dosis única de carbón activado administrada antes del lavado intestinal total no parece disminuir la capacidad de fijación del carbón ni alterar las propiedades osmóticas de la solución de lavado intestinal total. Sin embargo, la administración simultánea de carbón activado y lavado intestinal total puede disminuir la efectividad del carbón disminuyendo su capacidad de fijación. La relevancia clínica de esta interacción es incierta^{54, 55}. Incluso se ha demostrado la desorción de las toxinas del carbón activado por polietilenglicol *in vitro* e *in vivo*²⁴. Por otra parte, Kumar VV *et al.* demuestran recientemente en un caso de intoxicación por venlafaxina que tanto el carbón activado en dosis única como la combinación de carbón activado y lavado intestinal total disminuyeron el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC), pero la combinación puede ser más beneficiosa ya que reduce las concentraciones plasmáticas pico ($C_{m\acute{a}x}$) en mayor medida¹¹³.

2.4. AUMENTO DE LA EXCRECIÓN

Las técnicas de eliminación activa tienen un papel limitado en el manejo de la intoxicación, y tratan de eliminar un tóxico del organismo una vez que haya sido absorbido. Su uso debe ser restringido a situaciones donde la exposición prolongada a altas concentraciones de toxina sea previsiblemente perjudicial. Ejemplos de tales situaciones incluirían inestabilidad hemodinámica a pesar de medidas de soporte, convulsiones intratables o fallo orgánico³¹.

2.4.1. ALCALINIZACIÓN URINARIA

La **alcalinización urinaria**, comúnmente utilizada para aumentar la eliminación de algunos tóxicos, tiene utilidad limitada y no hay suficiente evidencia de su eficacia clínica^{45, 114}. Es un régimen de tratamiento que aumenta la eliminación de tóxico mediante la

administración de bicarbonato sódico iv para conseguir orina con un pH igual o superior a 7,5. El término de alcalinización urinaria enfatiza que el objetivo primordial del tratamiento es la manipulación del pH urinario más que la diuresis; por lo tanto, los términos diuresis alcalina forzada y diuresis alcalina deben abandonarse⁵⁸. Puede ser usada para aumentar la excreción de fármacos débilmente ácidos. La forma no ionizada del fármaco es filtrada y reabsorbida. La alcalinización urinaria incrementa la proporción de fármaco ionizado en el túbulo, impidiendo su reabsorción. Entre los ejemplos de sustancias que pueden aumentar su excreción de manera significativa se incluyen especialmente salicilato y otros fármacos como isoniacida, diflunisal, fenobarbital, primidona, fluoruro, clorpropamida, sulfonamidas, metotrexato y el herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético^{23, 24, 31, 35, 105}. La complicación más frecuente es la hipopotasemia, que puede ser corregida administrando suplementos de potasio¹¹⁴.

Por el contrario, la disminución del pH urinario puede utilizarse para aumentar la excreción de fármacos débilmente alcalinos. La **acidificación urinaria**, usando cloruro amónico o ácido ascórbico, fue empleada para aumentar la excreción de anfetamina, amantadina, estriknina, quinina, quinidina y fenciclidina. Actualmente no está recomendada debido a que el riesgo de acidosis metabólica, hiperamoniemia, rabdomiolisis y mioglobinuria sobrepasa los beneficios de esta técnica³¹.

2.4.2. CARBÓN ACTIVADO EN DOSIS MÚLTIPLES (CADM)

La administración de carbón activado en dosis múltiples (CADM) para aumentar la eliminación de algunos tóxicos tiene asimismo una utilidad limitada⁴⁵. Por definición, el CADM supone que se administran dos o más dosis de carbón al paciente intoxicado. La razón fundamental para el CADM se basa en aumentar la eliminación preabsortiva y postabsortiva. Agentes tales como anticolinérgicos¹¹⁵, fármacos de liberación sostenida y otros como los salicilatos, que ingeridos en grandes cantidades se disuelven lentamente y forman bezoares, pueden enlentecer la motilidad intestinal, por lo que, teóricamente, el repetir dosis de carbón activado puede beneficiarse de este efecto de eliminación preabsortiva. Similarmente, la eliminación postabsorción puede aumentarse interrumpiendo la circulación enterohepática o mediante el concepto de “diálisis gastrointestinal”⁴⁶.

La administración de dosis múltiples de carbón activado interrumpe la circulación enteroentérica y, en algunos casos, la circulación enterohepática y enterogástrica de los fármacos ingeridos. El carbón activado actúa por tres mecanismos diferentes para intentar eliminar los fármacos. En primer lugar mediante la adsorción directa del tóxico a lo largo de todo el intestino; esto es especialmente importante en pacientes que han tomado medicación con cubierta entérica o de liberación sostenida, o que han ingerido grandes cantidades de xenobióticos cuya disolución se retrasa (bezoares). De esta forma cualquier fármaco no absorbido, todavía presente en el intestino, será adsorbido por el carbón activado, reduciendo por tanto su absorción. En segundo lugar el carbón también adsorbe los fármacos o metabolitos activos que se segregan en la bilis, impidiendo su retorno a la circulación enterohepática y de esta manera su reabsorción intestinal. Por último, el carbón adsorberá cualquier fármaco, incluso cuando se administra en forma intravenosa, que difunda desde la circulación a la luz intestinal, si la concentración en el intestino es más baja que en los capilares intestinales. Este proceso también descrito como “exsorpección” tiene lugar sobre todo pasivamente y ocasionalmente mediante secreción activa (digoxina), para impedir su reentrada en la circulación enteroentérica. La tasa de difusión pasiva depende del gradiente de concentración y el área de superficie, la permeabilidad de la mucosa y el flujo sanguíneo intestinales. Este efecto es lo que se ha denominado “diálisis gastrointestinal”, término introducido en 1982 por Levy G^{23, 28, 99, 114, 116, 117}. Teofilina y fenobarbital son dos ejemplos de este mecanismo, según estudios realizados en animales y voluntarios, respectivamente. Las guías de práctica clínica han establecido limitar el uso de carbón activado en dosis múltiples sólo a ciertos fármacos⁴⁶.

En general se recomienda 1 g/kg de carbón activado acuoso administrado cada 4 horas ó 0,5 g/kg cada 2 horas hasta conseguir la mejoría clínica o la disminución de las concentraciones sanguíneas del tóxico, pero también se admiten pautas de 0,25–0,5 g/kg cada 2–6 horas. Hay que tener en cuenta que la dosis total puede ser más importante que la frecuencia con la que se administra. Puede emplearse la administración nasogástrica continua de carbón activado, especialmente cuando el vómito es un problema, por ejemplo en la intoxicación por teofilina. El carbón activado en dosis múltiples aumenta la eliminación de fármacos con las siguientes propiedades tóxicocinéticas: pequeño volumen de distribución (< 1 l/kg) o que se ajustan a un modelo bicompartimental con una fase de distribución inicial prolongada, un estado no ionizado a pH fisiológico y bajo pKa (que

maximiza el transporte a través de membranas), bajo aclaramiento intrínseco, baja afinidad de unión a proteínas y semivida de eliminación prolongada después de la sobredosis. Las contraindicaciones a CADM incluyen alteración del nivel de conciencia con vía aérea no protegida, vómitos que no responden a tratamiento antiemético y oclusión intestinal. La necesidad de administración concurrente de catárticos no está probada y no se recomienda^{35, 69, 99, 114, 116}.

En la Declaración de posición publicada en 1999 por la American Academy of Clinical Toxicology y la European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists se concluye que, aunque muchos estudios experimentales en animales y en voluntarios han demostrado que el **carbón activado en dosis múltiples** incrementa significativamente la eliminación del fármaco, esta terapia todavía no ha demostrado en un estudio controlado en pacientes intoxicados que reduzca la morbimortalidad. Por tanto, son necesarios estudios adicionales para establecer su papel y el régimen de dosificación óptimo de carbón a administrar. Según estudios experimentales y clínicos, el carbón activado en dosis múltiples debe ser considerado sólo si un paciente ha ingerido una cantidad amenazante para la vida de **carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina o teofilina**. Existen datos que confirman con todos estos fármacos un aumento de la eliminación, aunque ningún estudio controlado ha demostrado beneficio clínico¹¹⁶.

A pesar de que estudios realizados en voluntarios han demostrado que el carbón activado en dosis múltiples incrementa la eliminación de amitriptilina, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, disopiramida, nadolol, fenilbutazona, fenitoína, piroxicam y sotalol, no hay suficientes datos clínicos que apoyen o excluyan el uso de esta terapia¹¹⁶.

El empleo de carbón activado en dosis múltiples en la intoxicación por salicilato es controvertido. Existen varios estudios, uno en animales y otros dos con voluntarios, que no demostraron un incremento de la eliminación de salicilato con esta terapia. Por lo tanto, en la actualidad los datos que existen en pacientes intoxicados se consideran insuficientes para recomendar su uso en la intoxicación por salicilato¹¹⁶.

El carbón activado en dosis múltiples no incrementa la eliminación de astemizol, clorpropamida, doxepina, imipramina, meprobamato, metrotexate, fenitoína, valproato sódico, tobramicina y vancomicina en estudios experimentales y/o clínicos¹¹⁶.

Aunque el estudio de Dorrington CL demuestra que el uso de dosis múltiples de carbón activado se asocia sólo en ocasiones a complicaciones que tienen cierta significación clínica ¹¹⁸, Tenenbein M critica este estudio y llama la atención sobre el uso excesivo de esta estrategia de tratamiento de forma inapropiada ¹¹⁹.

En la tabla 8 se resumen las sustancias con las que el carbón activado en dosis múltiples puede tener utilidad y el nivel de evidencia.

Tabla 8. Sustancias donde dosis repetidas de carbón activado pueden ser útiles en aumentar la eliminación ³¹.

Carbamazepina*
 Barbitúricos*
 Dapsona*
 Quinina*
 Teofilina*
 Salicilatos‡
 Amanita phalloides‡
 Preparaciones de liberación retardada
 Digoxina† y digitoxina†
 Fenilbutazona†
 Fenitoína†
 Sotalol†
 Piroxicam†

* Estudios experimentales y clínicos;

† estudios en voluntarios; ‡ evidencia poco firme

Con posterioridad a la Declaración de posición de las dos Sociedades en algunos casos se ha comunicado el uso de **dosis múltiples de carbón activado**, por lo que puede considerarse tras la ingesta de una cantidad potencialmente letal de un tóxico que atraviese la circulación enterohepática o entero-enteral, y especialmente en intoxicaciones por fenobarbital ¹²⁰⁻¹²³, carbamazepina ¹²⁴⁻¹²⁶, ácido valproico ¹²⁷⁻¹²⁹, fenitoína ^{130, 131}, benzodiazepinas ¹³², dapsona ¹³³, antidepresivos tricíclicos ¹³⁴ de liberación modificada ¹³⁵, ácido acetilsalicílico ¹³⁶, ibuprofeno de liberación sostenida ¹³⁷, teofilina de liberación

retardada ¹³⁸, benidipina ¹³⁹, pesticidas organofosforados ¹⁴⁰, plantas como *Thevetia peruviana* (adelfa amarilla), *Aconitum* y *Digitalis purpurea* ¹⁴⁰⁻¹⁴⁸, intoxicaciones por setas, especialmente *Amanita phalloides* ^{149, 150} y otras sustancias como el talio ^{151, 152}.

Roberts DM y Buckley NA realizaron una revisión sistemática en 2011 sobre intoxicación por barbitúricos, en la cual dos de noventa y cuatro publicaciones fueron ensayos clínicos controlados prospectivos. Al analizar el efecto del carbón activado en dosis múltiples en la intoxicación aguda por fenobarbital, ambos ensayos clínicos demostraron aumento de eliminación de éste con una disminución en la semivida de eliminación de aproximadamente 80 a 40 horas. Sin embargo sólo uno de los estudios demostró beneficios clínicos. De las series no controladas y case reports sólo en cincuenta y dos de estas publicaciones hubo datos suficientes disponibles para determinar el aclaramiento mediante aumento de la eliminación, y éstos variaron marcadamente entre estudios. Concluyen que hay una evidencia escasa para apoyar el uso de aumento de eliminación en el tratamiento de la intoxicación con la mayoría de barbitúricos. No hay lugar para la alcalinización urinaria, mientras que el carbón activado en dosis múltiples puede ser útil en la mayoría de las intoxicaciones por fenobarbital y posiblemente por primidona. Las técnicas extracorpóreas parecen aumentar el aclaramiento directo de muchos barbitúricos, pero los beneficios clínicos, en relación a las potenciales complicaciones y costes, están mal definidos. Estas técnicas tales como hemodiálisis y hemoperfusión pueden ser consideradas en pacientes con toxicidad por barbitúricos amenazante para la vida tal como hipotensión refractaria ¹²¹.

Roberts DM *et al.* demuestran con posterioridad evidentes beneficios clínico y farmacocinético en una intoxicación grave por fenobarbital mediante el uso de hemoperfusión con carbón y carbón activado en dosis múltiples, debido al marcado incremento en el aclaramiento de fenobarbital. Esto se consigue porque el fenobarbital tiene un pequeño volumen de distribución, una mínima unión a proteínas y un bajo aclaramiento endógeno ¹²². Más recientemente, en 2014, Mactier R *et al.* dentro del grupo de trabajo EXTRIP recomiendan en pacientes con intoxicación por barbitúricos de acción prolongada la hemodiálisis intermitente como el modo preferido de tratamiento extracorpóreo, y al mismo tiempo continuar el tratamiento con carbón activado en dosis múltiples ¹²³.

Brahmi N *et al.* realizan un estudio prospectivo randomizado en 2004 en pacientes con intoxicación aguda con carbamazepina con una duración de 6 meses. Se determinan la cinética de eliminación de carbamazepina y la evolución de las características clínicas en relación a la dosis de carbón activado. Estos autores concluyen que el carbón activado en dosis múltiples es más eficiente que en dosis única a 1 g/kg; permite una disminución constante y significativa de la semivida de la carbamazepina sérica sin ningún efecto rebote y puede mejorar el pronóstico reduciendo significativamente la duración del coma, de la ventilación mecánica y de la estancia hospitalaria ¹²⁵. La fuerza de las conclusiones de este estudio han sido cuestionadas por Beecroft MJ *et al.* ¹⁵³.

Soderstrom J *et al.* presentan un caso de sobredosis masiva de comprimidos de carbamazepina de liberación controlada, cuyos niveles permanecieron altos a pesar de recibir CADM por lo que se realizó hemodiálisis para aumentar aún más su eliminación ¹²⁶. Lurie Y *et al.* describen como después de una sobredosis grave de carbamazepina de liberación lenta, y tras administrar carbón activado en dosis múltiples y realizar lavado intestinal total no se redujo la absorción ni aumentó la eliminación. En esta situación deben ser consideradas la hemoperfusión repetida u otras técnicas de aumento de la eliminación ya que el curso clínico y toxicocinético sugieren la presencia de un fármacobezoar refractario ¹⁵⁴.

A pesar de que la administración de CADM en la intoxicación aguda con ácido valproico es controvertida, Vannaprasaht S *et al.* publican un caso de sobredosis con ácido valproico que se recuperó de manera exitosa con tratamiento con CADM. La semivida del ácido valproico disminuyó de 12 a 8 horas durante la administración del CADM, aumentando su eliminación 4 veces más que sin tratamiento. Por tanto, estos autores concluyen que el CADM debe ser considerado en el tratamiento de la intoxicación aguda con ácido valproico ¹²⁸.

Gaies E *et al.* publican dos casos de intoxicación por fenitoína, uno de ellos tratado con CADM. Afirman que el tratamiento de elección de la intoxicación con fenitoína es la observación clínica y el cuidado de soporte. El CADM se une eficazmente a la mayoría de los fármacos, incluyendo la fenitoína, y a menudo se recomienda en el tratamiento inicial del paciente intoxicado. Sin embargo, su efecto disminuye rápidamente con el tiempo. El carbón activado disminuye la tasa de absorción de la fenitoína, reduce la duración de la

toxicidad clínica y el tiempo hasta alcanzar el nivel sérico pico ¹³⁰. Sin embargo, otro estudio de Skinner CG *et al.*, prospectivo, controlado y randomizado sobre CADM en pacientes con niveles séricos de fenitoína supratrapéuticos no demuestra beneficio respecto al grupo control en niveles séricos pico y score Mini-mental, observándose tan solo una ligera disminución estadísticamente significativa en el tiempo medio en alcanzar un nivel subtóxico ¹⁵⁵. En un trabajo recientemente publicado en 2015 de Chan BS *et al.* utilizando CADM en 3 pacientes con toxicidad por fenitoína se concluye que esta estrategia de tratamiento puede jugar un papel en esta intoxicación, especialmente en aquellos con eliminación endógena muy lenta secundaria a reducción de la función de enzimas citocromos CYP2C9 y 2C19 por polimorfismos genéticos ¹³¹.

O'Connor N *et al.* describen un caso de intoxicación con antidepresivo tricíclico con toxicidad clínica significativa y prolongada que persistió hasta cuatro días después de la ingesta de una preparación de liberación modificada de amitriptilina. La excelente recuperación del paciente se asoció al uso de CADM y a la administración repetida de bicarbonato sódico iv. Las técnicas de descontaminación gástrica tales como CADM y el lavado intestinal total deben ser consideradas cuando hay evidencia de que continúa la absorción de antidepresivo tricíclico o existe toxicidad clínica tras la ingesta de una preparación de liberación modificada. Estas intervenciones pueden estar indicadas por períodos prolongados, mayores de 36 horas, postingesta ¹³⁵.

Glatstein M. *et al.* comunican el caso de una adolescente de catorce años que acudió a urgencias con taquipnea y alteración del nivel de conciencia como resultado de una intoxicación con ácido acetilsalicílico en un intento de suicidio. Subrayan el uso de una descontaminación rápida con dosis múltiples de carbón activado, incluso cuando hayan pasado más de 4 horas desde la ingestión, además de la alcalinización urinaria. De esta forma, el manejo adecuado puede evitar la necesidad de diálisis ¹³⁶.

La cardiotoxicidad por cardenólidos tales como los de la adelfa amarilla (*Thevetia peruviana*) es un problema importante, con decenas de miles de casos de intoxicación cada año en el sur de Asia. Las semillas de esta planta contienen glucósidos cardíacos altamente tóxicos (cardenólidos) incluyendo thevetin A, thevetin B y neriifolina, de forma que tras su ingestión aparecen diversas bradiarritmias y taquiarritmias ¹⁵⁶. Roberts DM y Buckley NA tras una búsqueda en varias bases de datos, entre las que se encontraban MEDLINE,

EMBASE y el registro de ensayos controlados de la colaboración Cochrane, identificaron un ensayo controlado randomizado realizado en pacientes con intoxicación por adelfa amarilla, en el que se investigó el efecto de CADM sobre la mortalidad, demostrándose un resultado beneficioso. Por tanto, hay alguna evidencia que sugiere que el CADM puede ser un tratamiento efectivo en la intoxicación por adelfa amarilla ¹⁴⁴. Este mismo autor, Roberts DM *et al.* han valorado el efecto del carbón activado sobre la farmacocinética de los cardenólidos de Thevetia. Se trata de un ensayo controlado y randomizado en el que se obtuvieron muestras sanguíneas seriadas de los pacientes reclutados, valorando la eficacia relativa del carbón activado en dosis única y en dosis múltiples comparado con un grupo control (no carbón activado). El carbón activado pareció influenciar favorablemente el perfil farmacocinético de los cardenólidos de Thevetia en pacientes con intoxicación aguda y puede tener beneficios clínicos. Este efecto fue prácticamente igual en el grupo de pacientes de carbón activado en dosis única o en dosis múltiple ¹⁴⁵.

El uso de carbón activado en dosis única y CADM en la intoxicación con semillas de adelfa amarilla ha sido evaluado en dos estudios controlados randomizados con resultados contradictorios ^{89, 148}. Las diferencias metodológicas entre los dos ensayos (severidad de la intoxicación en los pacientes reclutados, tiempo de reclutamiento, tipo de carbón, duración del tratamiento, cumplimiento, uso concomitante de atropina), junto con diferencias en las tasas de mortalidad en los grupos control han generado mucha controversia ¹⁴⁶. Por tanto, en el momento actual no puede hacerse una recomendación firme a favor o en contra del uso de dosis múltiples de carbón activado en la intoxicación por adelfa amarilla, y son necesarios estudios adicionales. Sin embargo, el carbón activado en dosis única es probablemente beneficioso y claramente seguro ¹⁵⁶.

2.4.3. TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL:

HEMODIÁLISIS, HEMOPERFUSIÓN Y HEMOFILTRACIÓN

La hemodiálisis, la hemoperfusión y la hemofiltración han sido utilizadas para aumentar activamente la excreción de toxina. Aunque existen muchas referencias en la literatura, el rendimiento de estos métodos es muy difícil de valorar clínicamente. Las estimaciones sobre la eficacia basadas en los niveles sanguíneos antes y después del tratamiento son probablemente engañosas ya que pueden no tener en cuenta la circulación enterohepática, el metabolismo hepático y la excreción urinaria. En general se acepta que

la eliminación extracorpórea es útil si incrementa el aclaramiento corporal total un 30% o más.

Las características de los xenobióticos que permiten el aclaramiento mediante estas tres técnicas son las siguientes: bajo volumen de distribución (< 1 l/kg), cinética de compartimento único y bajo aclaramiento endógeno (< 4 ml/min/kg)¹⁵⁷.

La **hemodiálisis (HD)** es la técnica más a menudo utilizada. Para que la hemodiálisis sea efectiva una toxina debe ser de bajo peso molecular (< 500 de masa molecular relativa (RMM) o Da) y altamente soluble en agua. Además debe tener pequeño volumen de distribución (< 2 l/kg) y baja unión a proteínas. Algunos ejemplos incluyen la intoxicación por salicilato, metanol, etilenglicol, isopropanol, vancomicina y litio. Además, como en las intoxicaciones los sitios de unión a proteínas pueden estar saturados, una gran parte de tóxico no fijado puede ser eliminado, como ocurre con el ácido valproico. La HD es muy valiosa cuando existen alteraciones electrolíticas o ácido-base asociadas, como en la acidosis láctica asociada a metformina^{7, 23, 31, 104, 105, 114, 127}. Últimamente ha aumentado el uso de HD con membrana de alto flujo por difusión y convección a través de una membrana semipermeable^{7, 24}. En casos de intoxicaciones por paracetamol y setas recientemente se describe un método novedoso de diálisis de alto flujo en combinación con adsorción y separación de plasma fraccionado (Prometheus®)¹⁵⁸.

El grupo de trabajo EXTRIP realizó una revisión sistemática de la intoxicación por barbitúricos y en 2014 recomienda, aunque con una baja calidad de la evidencia, que la hemodiálisis intermitente es el modo preferido de tratamiento extracorpóreo y debe restringirse a los casos de intoxicación grave por barbitúricos de acción prolongada. Las indicaciones para tratamiento extracorpóreo son las siguientes: coma prolongado, depresión respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock, toxicidad persistente, o concentraciones séricas de barbitúricos persistentemente elevadas o en aumento a pesar del tratamiento con dosis múltiples de carbón activado. Además, el tratamiento con carbón activado en dosis múltiples debe continuarse durante el tratamiento extracorpóreo¹²³.

Respecto a la intoxicación con carbamazepina el mismo grupo EXTRIP concluye en diciembre de 2014 que este fármaco es moderadamente dializable y, aunque con una calidad de la evidencia muy baja, sugiere tratamiento extracorpóreo en la intoxicación grave por carbamazepina a pesar de su alta capacidad de unión a proteínas. Se recomienda

tratamiento extracorpóreo si se producen convulsiones múltiples y son refractarias al tratamiento, o arritmias potencialmente letales. Se sugiere si aparecen coma prolongado o depresión respiratoria que requiere ventilación mecánica, o si persiste una toxicidad significativa, especialmente cuando las concentraciones de carbamazepina se elevan o permanecen elevadas, a pesar de utilizar dosis múltiples de carbón activado y tratamiento de soporte. El tratamiento extracorpóreo debe continuar hasta que se produzca una mejoría clínica evidente o la concentración sérica de carbamazepina esté por debajo de 10 mg/L. La hemodiálisis intermitente es la modalidad de tratamiento extracorpóreo preferida, pero la hemoperfusión intermitente o las terapias de reemplazo renal continuo son alternativas si la HD no está disponible. La terapia con carbón activado en dosis múltiples debe continuarse durante el tratamiento ¹⁵⁹.

El mismo grupo de trabajo EXTRIP realiza en 2015 otra revisión sistemática sobre el uso de tratamiento extracorpóreo en intoxicación por teofilina. Los autores concluyen que la teofilina es dializable y recomiendan este tratamiento en la intoxicación grave por teofilina. Sus recomendaciones, aunque con una calidad de evidencia baja a muy baja, son las siguientes: concentración de teofilina > 100 mg/L (555 mmol/L) en exposición aguda, presencia de convulsiones, arritmias potencialmente letales o shock, y un aumento de la concentración de teofilina o deterioro clínico a pesar del tratamiento óptimo. También sugieren tratamiento extracorpóreo si no se puede realizar la descontaminación gastrointestinal. Este debe continuar hasta que la mejora clínica sea evidente o la concentración de teofilina sea < 15 mg/L (83 mmol/L). La hemodiálisis intermitente es el método preferido de extracción extracorpórea., pero si esta no está disponible, puede considerarse la hemoperfusión. La exanguinotransfusión es una alternativa adecuada a la hemodiálisis en los recién nacidos. La administración de carbón activado en dosis múltiples debe continuarse durante este tratamiento ¹⁶⁰.

La **hemoperfusión (HP)** se adapta mejor a toxinas con baja solubilidad en agua, pero también aquellas solubles en lípidos. Tales sustancias deben tener una alta afinidad por el adsorbente y una rápida tasa de equilibrio desde tejidos periféricos a la sangre. Algunos ejemplos incluyen carbamazepina, barbitúricos, fenitoína y teofilina ³¹. En la hemoperfusión la sangre pasa a través de una columna de carbón o resina donde los tóxicos son adsorbidos. De esta manera se pueden eliminar tóxicos de pequeño y gran tamaño de 113 a 40 000 Da ¹⁰⁴, incluyendo aquéllos con alta unión a proteínas

plasmáticas, y bajo volumen de distribución (< 1 l/kg). En comparación con la HD, se asocia con más complicaciones como hipocalcemia, hipoglucemia, trombocitopenia y leucopenia, así como mayor coste y precoz saturación de las columnas ¹¹⁴. Además es significativamente menos efectiva que la HD en la cantidad y la velocidad de eliminación de toxinas ⁷. En 2012 Kumar PP *et al.* describen el primer caso en un niño de cuatro años con ingestión accidental de fenitoína que respondió a hemoperfusión con carbón ¹⁶¹.

En 2015 Sencion Martinez GL *et al.* escriben una carta presentando el tratamiento de un caso de intoxicación por ácido valproico. La hemoperfusión precoz con carbón activado durante 4 horas resultó efectiva para disminuir con rapidez los niveles de ácido valproico. Las técnicas extracorpóreas se deben considerar teniendo en cuenta los niveles plasmáticos del fármaco (> 300 mcg/ml), así como la situación neurológica y hemodinámica del paciente. Aunque los datos disponibles sobre la eliminación de ácido valproico con técnicas extracorpóreas son limitados, existen algunos casos publicados que sugieren el aumento de su aclaramiento y eliminación con disminución de la semivida del fármaco de hasta unas 10 h tras el uso de HP. Con esta modalidad el carbón del cartucho compite por el fármaco con las proteínas plasmáticas, permitiendo eliminar el fármaco unido a proteínas, al contrario que con la HD en la que se consigue aclarar eficazmente el fármaco no unido a proteínas ¹⁶².

La **hemofiltración (HF)** puede eliminar compuestos con un alto peso molecular ($> 500-50\ 000$ RMM o Da). Su uso es muy útil en sobredosis por aminoglicósidos y teofilina. La hemofiltración también puede ser beneficiosa en sobredosis por hierro, ácido valproico y litio ^{31, 129}. La hemofiltración venovenosa continua también tiene una tasa de eliminación más lenta y sólo está indicada en el paciente hemodinámicamente inestable que no puede tolerar la HD ⁷. Se señalan otras técnicas de reemplazo renal continuo como la hemodiafiltración venovenosa continua, utilizada recientemente en el tratamiento de un caso de intoxicación por isoniazida ¹⁶³.

Entre las sustancias no susceptibles de eliminación extracorpórea de forma significativa se incluyen benzodiazepinas, compuestos tricíclicos, fenotiazinas, clordiazepóxido y dextropropoxifeno ³¹.

2.5. DESCRIPCIÓN DEL CARBÓN ACTIVADO Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

Una vez se ha producido una ingestión potencialmente tóxica, el objetivo es evitar la absorción y los posteriores efectos sistémicos. Los xenobióticos se absorben sobre todo en intestino delgado, y aquellos no cargados, no polares, de bajo peso molecular y con apropiada solubilidad en lípidos presentan mayores tasas de difusión⁹⁹.

El **carbón activado** es un polvo insoluble producido en un proceso de 2 pasos, comenzando con la pirolisis de diversos materiales orgánicos carbonosos tales como madera, coco, petróleo, turba o lignito. Este proceso va seguido de tratamiento a altas temperaturas, oscilando desde 500 °C a 900 °C, con varios agentes oxidantes (activación) tales como vapor, aire, dióxido de carbono, oxígeno, cloruro de zinc, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, para incrementar su capacidad adsorptiva a través de la formación de un laberinto interno de poros con un área de superficie enorme. La tasa de adsorción depende del área de superficie externa, mientras que la capacidad adsorptiva depende del área de superficie interna mucho mayor. Por tanto, el término “activado” se usa para describir este proceso de descomposición de los gránulos de carbón con el fin de incrementar el área de superficie total. La superficie de adsorción del carbón activado contiene varios restos de carbono (por ejemplo, carbonilo, hidroxilo) que adsorben un tóxico con afinidad variable^{59, 99}.

La capacidad adsorptiva puede ser modificada alterando el tamaño de los poros. Los productos de carbón activado actuales tienen tamaños de poro que van de 10 a 1000 angstroms (Å) con la mayoría del área de superficie interna creada por la suma de poros con un tamaño de 10-20 Å. La mayoría de los xenobióticos son de tamaño molecular moderado (100-800 daltons) y se adsorben bien a poros en el rango de 10-20 Å. Los carbones mesoporosos con un tamaño de poro de 20-200 Å presentan una mayor capacidad de adsorber xenobióticos mayores así como aquéllos en sus formas hidratadas más grandes⁹⁹.

La adsorción *in vitro* al carbón activado en soluciones acuosas es un proceso no específico. Estudios *in vitro* demuestran que la adsorción comienza aproximadamente en 1 minuto desde la administración del carbón activado, y alcanza el equilibrio en menos de 30 minutos, habitualmente en 10-25 minutos. La desorción del tóxico (disociación del

fármaco del carbón activado) puede ocurrir ya que la adsorción de sustancias al carbón activado es un proceso reversible, pero no se ha determinado la magnitud y el impacto clínico de este fenómeno. La desorción puede aparecer especialmente en el caso de ácidos débiles, según el complejo carbón activado-fármaco pasa desde el estómago hacia el intestino, y el pH cambia de ácido a básico. Los efectos clínicos de la desorción pueden ser minimizados administrando una dosis lo suficientemente grande de carbón activado para superar la disminución de afinidad del xenobiótico secundaria a cambio de pH, por ejemplo mediante la utilización de carbón activado en dosis múltiples^{59,99}.

En 1982 se demostró que el área de superficie del carbón activado es proporcional a su capacidad adsorptiva, pero inversamente proporcional a su afinidad de unión, porque disminuyen las fuerzas de van der Waals e hidrofóbicas. Es decir, las afinidades de unión muestran un relación inversa con la capacidad adsorptiva máxima. Teóricamente, una toxina puede ser liberada del carbón activado, más aún en aquellos carbones que tengan mayores áreas de superficie^{67, 99}. La ionización y la polaridad también son factores importantes que determinan la adsorción del carbón activado⁸⁸.

La adsorción real de un xenobiótico mediante carbón activado depende de enlaces de hidrógeno, ión-ión, dipolo y fuerzas de van der Waals, sugiriendo que la mayoría de los xenobióticos se adsorben mejor por carbón activado en sus formas disueltas, no ionizadas. Las sales fuertemente ionizadas y disociadas como cloruro sódico y cloruro potásico no se adsorben, mientras que las sales no ionizadas o débilmente disociadas como yodo y cloruro de mercurio, respectivamente, son adsorbidas. Es más probable que las sustancias orgánicas no polares, pobremente solubles en agua, se adsorban de una solución acuosa que las sustancias polares, solubles en agua. Entre las moléculas orgánicas las aromáticas se adsorben mejor que las alifáticas, las moléculas con cadenas ramificadas mejor que aquéllas con cadenas lineales, y las moléculas que contienen grupos nitro se adsorben mejor que aquéllas que contienen grupos hidroxilo, amino o sulfónico⁹⁹.

La eficacia del carbón activado está directamente relacionada con la cantidad de carbón activado administrada. Los textos de toxicología recomiendan una dosificación inicial con una ratio óptima carbón:toxina de 10:1 para conseguir una adsorción máxima, y en muchos casos repetir dosis^{24, 41, 43, 44, 76, 99, 164}. Sin embargo, un meta-análisis de estudios con voluntarios humanos sugiere que la relación óptima carbón activado:fármaco

puede estar más cerca de 40:1 ⁷⁸. La Declaración de posición de la American Academy of Clinical Toxicology y la European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists sobre el uso del carbón activado en dosis única de 1997 sugiere una dosis de 1 g/kg en niños hasta 1 año, 25 a 50 g en niños de 1 a 12 años, y 25 a 100 g en adolescentes y adultos ⁵². En la práctica, la mayoría de los pacientes pediátricos son descontaminados con una dosis de carbón de 0.5-1 g/kg ⁶⁹ cuando la cantidad de exposición al xenobiótico es desconocida, o cuando es conocida con una ratio carbón activado a xenobiótico de 10:1, hasta una cantidad que sea tolerada por el paciente y administrada con seguridad. El carbón activado no premezclado se administra mejor como una solución en una ratio 1:8 de carbón activado con un líquido adecuado, como agua o cola. El uso de cola fría puede mejorar la palatabilidad. Así mismo, administrar la mezcla a los niños mediante un vaso cubierto, opaco, decorado con pegatinas y a través de una pajita puede ser útil ⁹⁹. Puede ser difícil convencer a un niño de que beba el carbón activado, y, por tanto, el sondaje gástrico es necesario en ocasiones para administrarlo con rapidez ⁴⁶.

El producto final es una forma altamente porosa de carbón con un área de superficie de 950-2000 m²/g que es capaz de adsorber tóxicos ⁵⁹, particularmente especies químicas que son no ionizadas, aromáticas y/o ramificadas ²⁴. La capacidad de adsorción de los diferentes carbones activados depende de la superficie que ofrecen. El área de superficie de adsorción de los productos de carbón actualmente comercializados, sobre todo en Europa, es aproximadamente 950 m²/g. En 1996 se comercializó un carbón superactivado con un área de superficie aproximadamente el doble de las formulaciones de carbón activado actual, y una mayor capacidad adsorptiva máxima según estudios *in vitro* e *in vivo*. Este carbón superactivado está disponible en Estados Unidos y presenta un área de adsorción de 2000 m²/g ^{46, 99, 165}. Un carbón superactivado con un área de superficie de 3150 m²/g ha demostrado tener una capacidad de adsorción incrementada y mejor palatabilidad, pero no está disponible actualmente ⁹⁸. El carbón activado tiene mayor afinidad por compuestos con un peso molecular de 100-1000 Da ⁴⁵.

2.6. CARBÓN SUPERACTIVADO

Los **carbones superactivados (CSA)**, más modernos, con su mayor área de superficie, pueden mejorar el cumplimiento terapéutico de la administración oral del carbón activado. El objetivo del desarrollo de los carbones superactivados de alta adsorbencia es aumentar su capacidad adsorptiva generando un área de superficie más grande ⁴⁶. En otras palabras, ¿puede generarse una mejor ratonera para adsorber toxinas? ⁷⁶. Cooney DO demostró en un estudio *in vitro* que el carbón activado CharcoAid 2000 (Requa Inc., Greenwich, CT, USA) con un área de superficie de 2000 m²/g adsorbe más fármaco por unidad de volumen de suspensión que otros tres productos de carbón con un área de superficie de 900 m²/g ⁶⁶.

La capacidad de adsorción real de las distintas preparaciones disponibles de carbón activado es muy variable, pero en general se acepta que su capacidad de adsorción se relaciona cuantitativamente con el área de superficie del carbón activado que puede ser alcanzada mediante manipulación de una compleja red de poros internos. Se ha publicado en la literatura médica, basado en modelos teóricos y un limitado número de estudios *in vivo* e *in vitro* con voluntarios humanos en escenarios simulados de sobredosis, que el carbón activado de alta área de superficie tiene mejores propiedades de adsorción cuando se compara con dosis iguales de carbón activado de baja área de superficie. Por tanto, disminuye la absorción sistémica de medicación y son considerados más palatables. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado un beneficio clínico del carbón superactivado. El área de superficie interna viene determinada mediante el número y tamaño de los poros disponibles en la partícula de carbón que se une a fármacos o toxinas ^{43, 44, 165}.

Esta teoría generalmente aceptada tiene sin embargo poco apoyo en estudios realizados en humanos, prospectivos y bien diseñados. El primer estudio comparando 2 tipos de supercarbón activado (alta área de superficie, CharcoAid G® y CharcoAid 2000®) con el carbón activado estándar (baja área de superficie, Liqui-Char®) fue realizado por Roberts JR *et al.*, con el apoyo de una subvención de Requa, Inc., Greenwich, CT ¹⁶⁵. El diseño del estudio fue un ensayo prospectivo, cruzado doble ciego en el que cada individuo sirvió como su propio control. En el brazo principal del estudio seis voluntarios ingirieron 50 mg/kg de paracetamol, seguido aleatoriamente en 10 minutos por carbón activado de baja área de superficie en polvo (LiquiChar®, Jones Medical Industries, Inc, St. Louis, MI; 950 m²/g) o carbón activado de alta área de

superficie en polvo (CharcoAid 2000®, Requa, Inc., Greenwich, CT; 2000 m²/g) en una relación carbón:fármaco de 8:1. El segundo brazo del estudio consistía en 3 sujetos que adicionalmente, un mes más tarde, ingirieron una preparación granular de carbón activado de alta área de superficie (CharcoAid G®, Requa, Inc., Greenwich, CT; 2000 m²/g). Se obtuvieron niveles séricos seriados de paracetamol a los 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 minutos, y luego se calculó un área bajo la curva de 5 horas (AUC). Los niveles séricos de paracetamol fueron menores en todos los tiempos medidos en los grupos recibiendo el carbón de alta área de superficie en polvo y granular comparado con el de baja área de superficie, alcanzando significación estadística en el caso de carbón de alta área de superficie en polvo a partir de las 2 horas, y muy especialmente a las 4 y 5 horas. Respecto al carbón de alta área de superficie granular, los menores niveles séricos de paracetamol alcanzaron significación estadística a las 4 y 5 horas. El AUC total durante el período de estudio de 5 horas fue también reducido significativamente por el carbón de alta área de superficie en polvo y granular. Además todos los participantes consideraron el carbón de alta área de superficie en polvo como más palatable y menos arenoso que el carbón de baja área de superficie en polvo. Los autores demostraron que una preparación de carbón de alta área de superficie comercialmente disponible, que ofrece más de dos veces el área de superficie que las preparaciones estándar, puede disminuir significativamente los niveles séricos de paracetamol y la absorción total de paracetamol determinada por el AUC. El área de superficie del carbón activado oral es un factor determinante en su capacidad para limitar la absorción de paracetamol y para desempeñar su función adsorptiva en la descontaminación gastrointestinal¹⁶⁵. Si el carbón de alta área de superficie es realmente una “mejor ratonera”, entonces podría prevenir la toxicidad en muchas ingestiones, podría administrarse menos cantidad para producir un resultado efectivo y podrían disminuirse o eliminarse las dosis repetidas, con lo que disminuirían las tasas de hospitalización y se ahorrarían costes⁷⁶.

Este estudio confirma los estudios *in vitro* e *in vivo* de autores que previamente demostraron que un carbón activado con mayor área de superficie presentaba un aumento de la capacidad adsorptiva. Este concepto de relación dosis-respuesta (con la dosis siendo el área de superficie total de carbón activado administrado), atribuido a Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (“Paracelso”, 1493-1541), es casi tan viejo como la literatura en relación al carbón activado. Además, del trabajo de Roberts JR

et al. se deduce de nuevo que el carbón activado, no la ipecacuana ni el lavado gástrico, es la intervención de primera línea en el tratamiento de las intoxicaciones por ingestión ⁶⁷.

En los años ochenta en los Estados Unidos había la posibilidad de elegir entre carbones activados con tres diferentes áreas de superficie: un carbón de baja área de superficie (950 m²/g), un carbón de área de superficie media (1500 m²/g), y un carbón de alta área de superficie (3159 m²/g). Las compañías productoras de los de mayor área de superficie ya no los suministran. En la actualidad la gran mayoría de carbón activado, suministrado por las compañías para uso médico, es producido por Norit American Company (Atlanta, GA). Aunque fabrican 3 tipos de carbones USP: “Norit USP XXII” (950 m²/g), “Norit B Supra” (1400 m²/g) y “Norit A Supra” (2000 m²/g), sólo el USP XXII es usado comúnmente ⁶⁷.

Sato RL *et al.* demuestran buenos resultados en destoxificación con carbón superactivado tres horas después de una sobredosis de paracetamol de 2000 ó 3000 mg en su estudio experimental randomizado y controlado, no ciego. Administraron a la mitad de 46 adultos voluntarios sanos 75 g de carbón superactivado (Requa, Greenwich, CT), por vía oral como una suspensión en 240 ml de zumo de manzana ¹⁶⁶.

Previamente Sato RL *et al.* también en voluntarios adultos sanos comprobaron, en otro estudio randomizado, como el consumo de carbón superactivado se asoció en algunos de ellos con efectos adversos significativos, tales como estreñimiento, plenitud abdominal o náuseas. Por ello, es posible que estos efectos adversos en el paciente con una sobredosis de un fármaco pudieran interferir en su capacidad para beber adecuadamente la suspensión de carbón en un período de tiempo razonable ¹⁶⁷.

En cuanto a la palatabilidad del carbón superactivado, hay un estudio de Fischer TF y Singer AJ, controlado randomizado, prospectivo, doble ciego, publicado en 1999 y con el apoyo de una subvención de Requa, fabricante del carbón superactivado granulado CharcoAid G® (Requa, Inc., Greenwich, CT) en el que se compara éste con carbón estándar (LiquiChar®, Jones Medical Industries, St. Louis, MI), usando una escala analógica visual de 100 mm. Se diluyeron sesenta gramos de carbón en una bebida de cola hasta un volumen de 340 ml, y se administró a 60 pacientes. CharcoAid G® fue más palatable que la forma estándar no granulada, con un score de palatabilidad de 35,9 mm

(IC 95% = 22,5 a 49,3 mm) vs. 19 mm (IC 95% = 9,3 a 28,6 mm), por lo que se concluye que puede mejorar el cumplimiento del paciente. Ninguno tuvo una aspiración, y cinco de los siete pacientes que vomitaron recibieron LiquiChar® (P = 0,25). Este estudio tiene varias limitaciones, entre las que destacan que excluyó pacientes pediátricos y que la escala de palatabilidad usada no ha sido validada en un estudio más amplio ¹⁶⁸. En conjunto, este estudio junto con el de Roberts JR *et al.* ¹⁶⁵ sugieren que el carbón superactivado puede mejorar el cumplimiento terapéutico de la administración oral de carbón ⁴⁶.

Respecto al cumplimiento terapéutico de los pacientes, Mohamed F *et al.* observan en su estudio controlado randomizado de 1103 pacientes que éste disminuye en aquellos que toman más de una dosis de carbón superactivado. Este trabajo se llevó a cabo en tres hospitales de Sri Lanka administrando 50 g de carbón superactivado (Carbomix®, Norit, NL; 2000 m²/g) en dosis única o múltiple (6 dosis cada 4 horas) ¹⁶⁹.

La capacidad adsorptiva del carbón no se limita con la combinación de carbón superactivado con cola dietética libre de cafeína tal y como describen Rangan C *et al.* en un estudio prospectivo, en 8 voluntarios adultos sanos que ingirieron 80 mg/kg de paracetamol ¹⁷⁰.

Se estudió *in vitro* en 2003 (Nakamura T *et al.*) el comportamiento del carbón activado como adsorbente oral en el tratamiento de la intoxicación aguda por teofilina. Estos autores observan como a menor tamaño de partícula de carbón activado, la teofilina fue adsorbida más rápidamente. Por ello concluyen que el incremento del área de contacto moliendo carbón activado de tamaño de partícula grande aceleró la adsorción de la teofilina ¹⁷¹.

2.7. INDICACIONES DEL CARBÓN ACTIVADO

Se ha descrito el uso de carbón activado en la descontaminación gastrointestinal en intoxicaciones por múltiples fármacos, como los siguientes: paracetamol ^{81, 172-184}, salicilatos ^{105, 185-189}, dextrometorfano ¹⁹⁰, benzodiazepinas ^{191, 192}, antidepresivos tricíclicos ¹⁹³⁻²⁰¹ y tetracíclicos ^{202, 203}, antipsicóticos atípicos o de segunda generación ^{37, 204-210}, antiepilépticos ^{125, 211-218}, metilfenidato ²¹⁹⁻²²², atomoxetina ²²³, salbutamol ^{224, 225},

antihistamínicos ^{226, 227}, pseudoefedrina ²²⁸, betabloqueantes ^{229, 230}, antagonistas de los canales de calcio ^{36, 139, 231-238}, clonidina ^{239, 240}, digoxina ²⁴¹, antiarrítmicos ²⁴², dipiridamol ²⁴³, dabigatrán ²⁴⁴, antidiabéticos orales ²⁴⁵⁻²⁴⁷, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina como citalopram y escitalopram ²⁴⁸⁻²⁵⁵, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como venlafaxina ^{113, 256} y duloxetina ²⁵⁷, colchicina ²⁵⁸, levotiroxina ²⁵⁹ y antipalúdicos ²⁶⁰⁻²⁶³. También se ha utilizado en intoxicaciones por mercurio inorgánico (óxido de mercurio) ²⁶⁴, pemolina ²⁶⁵, modafinilo ²⁶⁶, plantas como *Thevetia peruviana* (adelfa amarilla), *Nerium oleander*, *Aconitum*, *Veratrum album*, *Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, *Colchicum autumnale* y *Digitalis purpúrea* ^{142, 147, 156, 267-279}, setas sobre todo del género *Amanita* ^{149, 158, 280-284}, pesticidas como los insecticidas organofosforados, fosforo de aluminio y carbamatos ²⁸⁵⁻²⁹², herbicidas ²⁹³⁻²⁹⁹, insecticidas/acaricidas ³⁰⁰⁻³⁰² y rodenticidas ³⁰³⁻³⁰⁵.

El carbón activado es un adsorbente efectivo para la mayoría de agentes. Sin embargo, no se recomienda el uso de carbón activado en intoxicaciones por pesticidas, como el dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), hidrocarburos, ácidos, álcalis, alcoholes como el etanol, metanol, etilenglicol e isopropanol, sales ferrosas, plomo, mercurio elemental, litio, magnesio, solventes orgánicos, arsénico, ácido bórico, cianuro y electrolitos como sodio y potasio ^{31, 306, 307}. Aunque la unión del carbón activado al cianuro es menor del 4%, su dosis tóxica es pequeña y 50 g de carbón activado serían capaces teóricamente de adsorber más de 10 dosis letales de cianuro potásico ⁹⁹.

En la tabla 9 se resumen las sustancias no adsorbidas por carbón activado.

Tabla 9. Sustancias no adsorbidas por carbón activado (PHAILS).

P – Pesticidas, destilados de petróleo
H – Hidrocarburos
A – Ácidos, álcalis, alcoholes
I – Hierro y otros metales pesados (Pb, Hg)
L – Litio
S – Solventes

2.8. RIESGOS ASOCIADOS CON LA DESCONTAMINACIÓN GASTROINTESTINAL

Aunque el carbón activado ha sido considerado generalmente una terapia inocua, con la emesis siendo la complicación descrita más frecuente⁵², hay casos raros publicados así como modelos experimentales de aspiración de carbón causando morbilidad pulmonar significativa y/o mortalidad³⁰⁸. La complicación más habitual atribuida a la descontaminación gastrointestinal es la aspiración. Ésta resulta de una combinación de depresión del sistema nervioso central, pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea, emesis espontánea o inducida, y manipulación de la vía aérea y tracto gastrointestinal. Algunas de estas situaciones están directamente relacionadas con los efectos del fármaco ingerido, y otras son la consecuencia de las opciones de tratamiento⁴¹. En relación a estos riesgos en un estudio amplio de Pond SM *et al.*, prospectivo, controlado y randomizado, sobre descontaminación aproximadamente el 5% de los pacientes sufrió un episodio de aspiración antes de la descontaminación, y un 2% adicional experimentó aspiración atribuida a la descontaminación⁷³.

En los últimos años se constata la tendencia a un menor uso de la descontaminación gastrointestinal, incluido el carbón activado, con resultados clínicos similares a períodos previos³⁰⁹. Es raro que las ingestiones pediátricas accidentales den lugar a una toxicidad significativa. Por lo tanto, la descontaminación gastrointestinal no debe ser usada de forma rutinaria en estos pacientes ya que aunque las complicaciones con el carbón activado son raras el riesgo del procedimiento puede sobrepasar el riesgo de la exposición tóxica^{310,311}.

Siempre existe un pequeño riesgo que se asocia con todas las formas de descontaminación. La aspiración es la complicación más común, y ocurre en una tasa de aproximadamente 2% al 5% tras el lavado gástrico o la administración de carbón activado. La parálisis y la intubación se utilizan habitualmente para realizar de forma segura el lavado gástrico en aquellos casos en los que de otro modo no serían necesarios para el cuidado del paciente. Estos riesgos relativamente pequeños hacen que cada forma de descontaminación sea aceptable sólo si puede demostrarse un beneficio para el paciente⁴¹.

2.8.1. EVENTOS ADVERSOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE CARBÓN ACTIVADO

Se ha suscitado cierta preocupación sobre la seguridad de la administración del carbón activado y de hecho se han descrito complicaciones, que van desde la erosión corneal hasta la aspiración pulmonar ^{69, 86}. No obstante, las contraindicaciones están claramente documentadas: vía aérea no protegida, tracto gastrointestinal anatómicamente no intacto y las pocas medicaciones que no son adsorbidas por el carbón. En la práctica, sólo podrían ser candidatos a tratamiento prehospitalario aquellos pacientes que estén alerta, con reflejos protectores de la vía aérea intactos y que hayan tomado fármacos susceptibles de adsorberse con carbón activado ⁴⁸.

Aunque la administración de carbón activado tiene relativamente baja morbilidad si se usa de una manera adecuada y los efectos adversos son raros, puede producir complicaciones pulmonares, gastrointestinales y metabólicas. Este hecho ha generado discusión sobre el análisis riesgo/beneficio de esta particular forma de descontaminación, y su uso debe considerarse en cada escenario clínico específico ^{46, 69}.

En relación con estos eventos adversos es muy revelador el estudio propectivo y observacional realizado en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínic de Barcelona durante un período de 7 años. Recibieron carbón activado como método de descontaminación digestiva 575 pacientes y se presentaron reacciones adversas en 41 casos (7.1%), en forma de náuseas o vómitos (36 pacientes), broncoaspiración (6 pacientes) y neumonía (2 pacientes). Los autores concluyen que las reacciones adversas al carbón son poco frecuentes y excepcionalmente graves, pero se asocian a una mayor estancia en urgencias e ingreso hospitalario. Como factores predisponentes destacan los vómitos previos, la administración prehospitalaria de carbón o en dosis repetidas, y la necesidad de tratamiento sintomático del intoxicado, mientras que son factores protectores la edad superior o igual a 40 años y la ingesta de benzodiazepinas ³¹².

2.8.2. COMPLICACIONES PULMONARES

Se han publicado varios estudios describiendo lesión pulmonar por aspiración del contenido gástrico o instilación directa inadvertida de carbón en el parénquima pulmonar ^{46, 59, 88, 108, 117}. Además, el riesgo de aspirar carbón activado debe ser minimizado ya que la aspiración de carbón activado probablemente lleve a mayores complicaciones que la aspiración de contenido gástrico sólo. Esto puede ser a causa de su capacidad de inducir reacción granulomatosa, una reacción tisular a los agentes de suspensión del carbón activado coadministrados como el sorbitol o la povidona, y al incremento de la permeabilidad microvascular pulmonar ^{41, 313}.

Se ha comunicado la aparición de una laringitis obstructiva secundaria a la aspiración de carbón activado en un paciente de 2 años intubado por una sospecha de intoxicación, lo que demuestra una vez más que el carbón activado no es un agente inocuo, y que incluso su administración a través de una sonda nasogástrica en un paciente con vía aérea protegida presenta un riesgo significativo ³¹⁴.

Así mismo, se han descrito la instilación accidental de carbón en pulmón izquierdo y espacio pleural a través de una sonda nasogástrica mal colocada ^{69, 315, 316}, y el riesgo de aspiración pulmonar de carbón ^{20, 24, 69, 86, 91, 93, 114, 117, 118, 211, 230, 308, 317, 318}.

Se ha publicado el primer caso en el que la administración inadvertida de carbón activado en la tráquea dio lugar al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Se demostraron después de la aspiración de carbón anomalías torácicas a largo plazo en la TAC, con un patrón de “árbol echando brotes”, e inflamación pulmonar (basada en la citología del lavado broncoalveolar e histopatología por biopsia). Hasta entonces, el carbón activado había sido considerado una sustancia inerte desprovista de complicaciones graves. Sin embargo, dos estudios experimentales en animales demostraron que la instilación de carbón en el pulmón puede tener consecuencias fisiopatológicas adversas, causando inflamación y cambios en la permeabilidad microvascular ³⁰⁸.

Arnold TC *et al.* después de instilar intratraquealmente carbón en el pulmón de ratas demostraron un aumento significativo en la permeabilidad microvascular pulmonar, midiendo el coeficiente de filtración capilar, y una disminución significativa en la presión parcial de oxígeno arterial, bicarbonato y pH, comparado con controles. Estos efectos

sobre la integridad de la barrera microvascular pulmonar pueden contribuir a la formación de edema pulmonar y al compromiso pulmonar observados tras la aspiración de carbón activado. Este estudio encuentra que el daño secundario al carbón activado no está relacionado con la infiltración neutrófila, como ocurre en el síndrome de distress respiratorio del adulto. En cambio, proponen dos hipótesis diferentes. La primera sugiere que los macrófagos alveolares se activan por la presencia del carbón en el pulmón y entonces generan radicales oxígeno, proteasas, citokinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa e interleukina 1. La teoría alternativa propone el volutrauma generado durante la ventilación mecánica como responsable del daño pulmonar³¹³. Lee AG *et al.* utilizando un modelo similar demostraron que se desarrollaron lesiones de bronquiolitis obliterante tras la instilación intratraqueal de carbón³¹⁹. Estos dos estudios ofrecen una explicación potencial para el desarrollo de secuelas pulmonares a largo plazo producidas por la aspiración de carbón activado³⁰⁸.

Así mismo este tipo de incidencias debe recordarnos la importancia de restringir las indicaciones de este tratamiento solo a los casos necesarios, es decir, dosis tóxica y absorción no completada, y de extremar las precauciones con este tratamiento tan eficaz para prevenir la absorción digestiva, pero que sólo debe administrarse por vía oral a los pacientes conscientes o por sonda nasogástrica, verificando su colocación, y a los intoxicados que conservan los reflejos de defensa de la vía aérea o con protección de ésta mediante intubación orotraqueal^{63, 320}. Sin embargo, Isbister GK *et al.* concluyen que la aparición de neumonía por aspiración en pacientes a los que se administra carbón activado no se debe al carbón en sí mismo, sino a otros factores como la disminución del nivel de conciencia, vómitos espontáneos, convulsiones, ingestión de antidepresivos tricíclicos y el tiempo desde la ingestión a la presentación. Por lo tanto recomiendan que en los pacientes con cualquiera de estos factores de riesgo de aspiración y una vía aérea no protegida, el carbón activado se reserve para aquéllos con más probabilidades de beneficiarse y sea obligatoria la intubación antes de su administración³²¹.

2.8.3. COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

El vómito es la complicación más usual de la administración del carbón activado, con tasas en los niños desde 6,9% hasta el 20,4%. La causa probablemente es multifactorial, como la adición de sorbitol o la textura arenosa de carbón^{24, 69, 85, 86, 88}. En un estudio prospectivo realizado por Osterhoudt KC *et al.* con 275 niños en un servicio de Urgencias de un hospital pediátrico terciario, señalan que el 20,4% de los niños a los que se administró carbón activado vomitó. Los factores de riesgo independientes más significativos asociados a los vómitos fueron los vómitos previos y la administración de carbón a través de sonda nasogástrica. Sin embargo, el contenido de sorbitol del carbón, la utilización de grandes volúmenes de carbón, tasas de administración rápidas o fármacos que enlentecen la motilidad gástrica no se asociaron significativamente con el riesgo de vómitos³²². Eizember FL *et al.* en otro estudio prospectivo en adultos comprueba que la incidencia de emesis tras la administración de carbón activado fue del 25,9%³²³.

Otras complicaciones descritas asociadas con la administración de carbón activado, tanto en dosis única como sobre todo con dosis múltiples, son: estreñimiento, apendicitis aguda, obstrucción intestinal y perforación del tracto gastrointestinal con carbón en el peritoneo. Es imprescindible la monitorización cuidadosa de los ruidos intestinales^{24, 31, 46, 69, 86, 91, 114, 126, 311, 324}.

Los bezoares de carbón son una complicación rara de la administración de carbón activado^{93,114}. Estos se han asociado con tratamientos por intoxicación con carbamazepina, amitriptilina, teofilina, benzodiazepinas y barbitúricos. Los efectos parasimpaticolíticos de los fármacos pueden precipitar o contribuir al íleo paralítico, permitiendo al carbón acumularse (posiblemente con restos de comprimidos sin digerir) y formar bezoares. Por tanto, hay que considerar las complicaciones gastrointestinales cuando se administra carbón activado. El reconocimiento y tratamiento precoces al primer signo de íleo u obstrucción puede impedir la necrosis intestinal y posterior perforación/peritonitis. Los vómitos teñidos de carbón, la distensión abdominal y el dolor persistente deben aumentar la sospecha de obstrucción mecánica. Chan JC *et al.* abogan por el Gastrografía® como herramienta diagnóstica y potencialmente terapéutica en la obstrucción incompleta. Sin embargo, la obstrucción completa puede indicar la necesidad de laparotomía precoz³²⁵.

El carbón activado en dosis múltiples debe ser usado con precaución si los pacientes tienen historia de cirugía abdominal previa y por tanto tienen un riesgo mayor de adherencias⁴⁶.

2.8.4. COMPLICACIONES METABÓLICAS

Se han descrito hipermagnesemia después del uso frecuente de catárticos que contienen magnesio, e hipernatremia-hipermagnesemia con el uso de CADM y sorbitol como catártico^{46, 118}. Por lo tanto, es recomendable limitar el uso de catárticos a una dosis única para evitar estos trastornos electrolíticos⁵³.

Gatselis NK *et al.* describen en 2012 el primer caso de acidosis metabólica láctica inducida por carbón activado conteniendo propilenglicol en una paciente intoxicada con setas. El propilenglicol se usa como vehículo estabilizante para varios fármacos hidrofóbicos como etomidato, fenobarbital, diazepam, lorazepam y fenitoína. Algunos tipos de soluciones de carbón activado también contienen propilenglicol. Existen datos de estudios experimentales realizados en perros en los que se demuestra que la administración de estas soluciones de carbón activado que contienen propilenglicol, glicerol, o ambos como vehículos, en dosis clínicamente relevantes, pueden incrementar la osmolaridad sérica, el gap osmolar y la concentración de lactato¹⁴⁹

3. ADSORCIÓN DE FÁRMACOS SOBRE MATERIALES CARBONOSOS: ESTUDIO *IN VITRO*. INTRODUCCIÓN



3. ADSORCIÓN DE FÁRMACOS SOBRE MATERIALES CARBONOSOS: ESTUDIO *IN VITRO*. INTRODUCCIÓN

3.1. EQUILIBRIO DE ADSORCIÓN

La adsorción se define como “*el enriquecimiento de uno o más componentes en una capa interfacial*”³²⁶. Para la adecuada comprensión de lo que se presentará en relación con los estudios de adsorción realizados en el presente trabajo, es necesario hacer una breve referencia a la terminología y conceptos básicos en relación con los procesos de adsorción:

- Adsorbente: material que será capaz de retener sobre su superficie o estructura porosas especies químicas susceptibles de adsorberse.
- Adsorbible: especie en fase fluida que puede ser retenida por el adsorbente.
- Adsorbato: la especie adsorbible que ya se encuentra retenida o adsorbida por el adsorbente.
- Desorción: proceso opuesto a la adsorción que supone la disminución de la cantidad adsorbida o adsorbato. *Adsorción* y *desorción* se usan frecuentemente a modo de adjetivos para indicar la dirección desde la que se han alcanzado las cantidades adsorbidas determinadas experimentalmente.
- Curva de adsorción: representación a una temperatura determinada de la cantidad de adsorbato por unidad de adsorbente en función del adsorbible, una vez alcanzado el equilibrio.
- Histéresis: fenómeno que hace referencia al hecho de que no coincidan las curvas de adsorción y desorción.

En función del tipo de interacciones entre adsorbato y adsorbente los procesos de adsorción se clasifican en dos grandes tipos:

Adsorción física o fisorción: las interacciones implicadas en la unión entre adsorbente y adsorbato son de Van der Waals lo que determina que el proceso sea reversible y poco específico.

Adsorción química o quimisorción: se caracteriza por ser muy específica debido a que la unión entre adsorbato y adsorbente se produce a través de la formación de enlaces químicos.

Aunque la diferencia entre la adsorción física y química parece teóricamente clara, el hecho es que pueden aparecer superpuestas y, en la práctica, la distinción es más compleja. No obstante, existen algunos parámetros que pueden ser indicativos de la existencia de un tipo u otro de adsorción:

- El calor de la adsorción física es del mismo orden de magnitud que el calor de licuefacción, mientras el calor de quimisorción es del orden del correspondiente a las reacciones químicas. En este sentido, también debe tenerse en cuenta que el calor de adsorción física varía con el grado de recubrimiento de la superficie, debido a los efectos de las interacciones laterales.
- La adsorción física ocurre bajo condiciones adecuadas de temperatura y presión en cualquier sistema gas-sólido, mientras la quimisorción sólo se producirá si el gas es capaz de formar un enlace químico con la superficie. No obstante, es normal que la fisorción se superponga con la quimisorción en muchos casos.
- Una molécula físicamente adsorbida puede ser eliminada sin cambio al disminuir la presión, a la misma temperatura a la que ocurrió la adsorción. En cambio, la desorción de una capa quimisorbida es más compleja.
- La adsorción física puede involucrar la formación de capas multimoleculares. La quimisorción se completa por la formación de una monocapa.
- La adsorción física es rápida, sólo el proceso de difusión en los poros del adsorbente es determinante. La quimisorción suele llevar asociada una energía de activación del orden de la implicada en los procesos químicos.

3.1.1. ISOTERMAS DE ADSORCIÓN

Se han propuesto muchas clasificaciones de las isothermas de adsorción. La más aceptada es la propuesta por Brunauer, Deming, Deming y Teller^{327, 328}, que las agrupa en cinco clases diferentes (Tipos I a V) (figura 6). La isoterma escalonada, designada como Tipo VI, se ha incluido posteriormente.

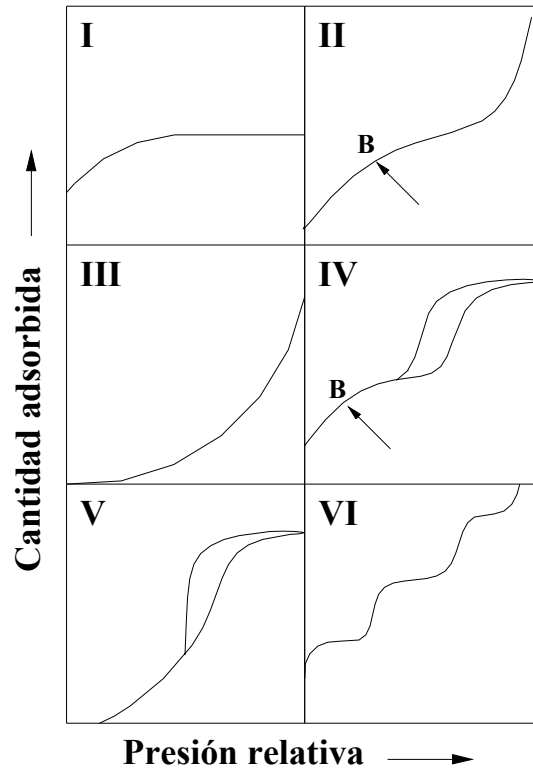


Figura 6. Tipos de isothermas de adsorción.

Los aspectos que caracterizan los diferentes tipos de isothermas propuestos son los siguientes:

- Tipo I se presentan en sólidos microporosos con superficies externas relativamente pequeñas, por tanto la adsorción límite está determinada por el volumen accesible de microporos. Son típicas de sólidos microporosos.
- Tipo II es la forma normal que se obtiene con sólidos no porosos o macroporosos. Representa una adsorción en monocapa-multicapa, admitiéndose

frecuentemente que el punto B señala el momento en que el recubrimiento de la monocapa está completo y está a punto de comenzar la adsorción en multicapa.

- Tipo III corresponde a materiales para los cuales la interacción adsorbato-adsorbente es débil.
- Tipo IV con su ciclo de histéresis, que se asocia con condensación capilar en mesoporos. La parte inicial de la isoterma corresponde a una adsorción en monocapa-multicapa (semejante a la isoterma Tipo II). Este tipo de isoterma se presenta en muchos absorbentes mesoporosos industriales.
- Tipo V es poco común y de difícil interpretación. Se parece a la isoterma del Tipo III (interacción adsorbente-adsorbato débil), pero con presencia de mesoporos.
- Tipo VI representa la adsorción escalonada en multicapa sobre una superficie uniforme no porosa. La altura del escalón representa la capacidad de la monocapa para cada capa adsorbida.

3.1.2. ADSORCIÓN FÍSICA DE GASES PARA LA CARACTERIZACIÓN TEXTURAL DE SÓLIDOS

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) define la textura de un sólido poroso como “*la geometría detallada del espacio de huecos y poros*”³²⁶. Porosidad es un concepto relacionado con la textura y se interpreta como la distribución concreta del espacio poroso en un material.

Los sólidos porosos contienen cavidades, canales e intersticios, en general más profundos que anchos^{329, 330}. Las propiedades físicas como densidad, conductividad térmica y resistencia mecánica, dependen de esa estructura porosa del sólido. En consecuencia, su conocimiento es esencial en el diseño de catalizadores y adsorbentes en general. La adecuada caracterización textural de un sólido implica establecer parámetros como:

- Área superficial específica
- Volumen de poros
- Tamaño y anchura de poros
- Distribución de tamaño de poro

El proceso de adsorción de gases en sólidos porosos se rige por dos mecanismos que dependerán de la forma del poro, las propiedades del adsorbible y las interacciones adsorbato-adsorbente:

- Llenado de microporos como proceso primario de fisorción.
- Recubrimiento superficial con la posibilidad de adsorción en monocapas, multicapas y condensación capilar.

El estudio de las isothermas de fisorción y los modelos propuestos para las mismas constituyen la base para la caracterización textural de adsorbentes porosos³³¹.

A tal efecto se ha propuesto el uso de diferentes adsorbibles tales como N₂, CO₂, Ar, He, CH₄, C₆H₆, etc., de los cuales el N₂ es el más habitual, siendo también el más recomendado^{329, 330}. La ventaja de la adsorción de N₂ a 77 K es que cubre un amplio intervalo de presiones relativas, desde 10⁻⁸ hasta 1, lo que permite investigar un intervalo de porosidad muy grande. Sin embargo, tiene la desventaja de que cuando se emplea en la caracterización de sólidos microporosos, pueden aparecer limitaciones difusionales en los microporos muy pequeños³³².

Para solucionar este problema se recomienda el uso de otros adsorbibles como el CO₂ a 273 K. Aunque el tamaño de la molécula de CO₂ (0.330 nm) es semejante al de la molécula de N₂ (0.364 nm), la adsorción de CO₂ tiene lugar a una temperatura muy superior, por lo que posee una energía cinética mayor que le permite penetrar en poros más estrechos que la molécula de N₂ cuando se encuentra a 77 K³³³. En este sentido, se puede decir que la adsorción de CO₂ es un complemento de la caracterización con N₂ cuando se investigan sólidos microporosos³³⁴.

Para llegar a establecer los parámetros texturales que caracterizan un adsorbente es necesario proceder al adecuado tratamiento de las isothermas de adsorción física de gases.

SUPERFICIE ESPECÍFICA: MÉTODO DE BRUNAUER, EMMETT Y TELLER (BET)

Sin duda alguna, una de las teorías más relevantes para la interpretación de las isotermas de adsorción ha sido la teoría de adsorción en multicapa de Brunauer, Emmett y Teller (BET) ³²⁷. Este método, usado para la determinación del “*área superficial de sólidos*” (S_{BET}) está aceptado internacionalmente y se emplea de una manera rutinaria en la determinación de ese parámetro. En su trabajo original Brunauer, Emmett y Teller, dedujeron la ecuación:

$$\frac{n}{n_m} = \frac{Cx}{(1-x)(1-x+Cx)} \quad [3.1]$$

donde n representa los moles de gas adsorbido a la presión de equilibrio p ; n_m son los moles de gas adsorbidos cuando la superficie del adsorbente está cubierta con una capa monomolecular completa; x es la presión relativa (p/p^0) siendo p^0 la presión de vapor de saturación del gas adsorbido y C es una constante.

Para comprobar la validez de su modelo, Brunauer, Emmett y Teller propusieron la siguiente linealización de su ecuación para el análisis de los datos experimentales:

$$\frac{x}{n(1-x)} = \frac{1}{n_m C} + \frac{(C-1)}{n_m C} x \quad [3.2]$$

La representación lineal de $x/[n(1-x)]$ como función de x permite obtener a partir de los valores de la pendiente y ordenada los valores n_m y C . Los propios autores del modelo comprobaron que la linealidad de esta representación BET se reducía a un rango pequeño ($p/p^0=0.05-0.3$) pero se sigue utilizando hasta el día de hoy tal y como la propusieron sus autores.

Sin embargo, se han propuesto otras transformaciones de la ecuación original que pueden usarse para aplicar el método BET ³³⁵. Estos autores propusieron tres posibles ecuaciones lineales del modelo:

$$\frac{x}{n(1-x)^2} = \frac{1}{n_m C} + \frac{1}{n_m} \frac{x}{1-x} \quad [3.3]$$

$$\frac{n(1-x)^2}{x} = n_m C - n C_n (1-x) \quad [3.4]$$

$$\frac{x}{n(1-x)} = \frac{1}{n_m} + \frac{1}{n_m C} \frac{1-x}{x} \quad [3.5]$$

Algunas de ellas presentan ciertas ventajas frente a la representación BET tradicional. Así la ecuación [3.3] permite determinar el valor de n_m directamente de la pendiente, sin necesidad de utilizar la ordenada por lo que la determinación es más simple y precisa al no estar afectada por el error de la ordenada. En este trabajo se ha utilizado este tipo de linealización para analizar los resultados de caracterización textural.

Conocida la capacidad de la monocapa y la superficie ocupada por una molécula adsorbida, a_m , se puede determinar el área superficial del sólido, teniendo en cuenta el valor del número de Avogadro, N_A , mediante la ecuación:

$$A_s = n_m N_A a_m \quad [3.6]$$

El nitrógeno se considera como uno de los adsorbibles más adecuado para la determinación del área superficial y se supone que la monocapa BET tiene un empaquetamiento compacto, con $a_m(N_2) = 0.162 \text{ nm}^2$ a 77 K ³³¹.

El *área superficial específica*, a_s , se podrá obtener a partir del resultado precedente y la masa de sólido como:

$$a_s = A_s/m \quad [3.7]$$

VOLUMEN DE MICROPOROS: MÉTODO DE DUBININ-RADUSHKEVICH (D-R)

Dubinin, en colaboración con Radushkevich y Astakhov ^{336, 337}, desarrollaron un modelo para estimar el volumen de microporos a partir de los tramos de baja y media presión de las isothermas de adsorción. Postularon que en los microporos el mecanismo de adsorción es más bien de “llenado de poro” que “recubrimiento superficial” y definieron

el grado de llenado de microporos (ϕ) que según su teoría se resume en la Dubinin-Astakhov (D-A):

$$\phi = \frac{V}{V_o} = \exp \left[- \left(\frac{A}{\beta E_o} \right)^n \right] \quad [3.8]$$

Donde los términos que aparecen representan lo siguiente:

V : Volumen de adsorbato condensado en los microporos para un valor de temperatura T y presión relativa, p/p^o .

V_o : Volumen total de microporos accesibles al adsorbato.

$A = RT \ln (p^o/p)$.

n : Parámetro que toma valores entre 1 y 4.

β : Factor de afinidad que en el caso de la adsorción de N_2 toma el valor de 0,33.

E_o : Energía característica de adsorción.

Para una amplia variedad de materiales microporosos n es igual a 2 cuando la distribución de tamaño de poro es de tipo gaussiana. Teniendo esto en cuenta y el valor indicado para el parámetro A en la ecuación del modelo, es posible linealizarla de la siguiente forma:

$$\ln V = \ln V_o - B \left(\frac{T}{\beta} \right)^2 \ln (p/p^o) \quad [3.9]$$

donde: $B = (R/E_o)^2$

Por tanto, la representación de $\ln V$ como función del $[\ln (p^o/p)]^2$ permite obtener el valor de V_o y E_o a partir de la ordenada en el origen y pendiente de la recta, respectivamente.

Esta energía característica, E_o , permitirá obtener las anchuras medias de poro. Para este propósito, se han propuesto ³³⁸ ecuaciones empíricas válidas para materiales carbonosos con microporosidad comprendida entre 0.35 y 1.5 nm y dependientes de los valores de E_o , en kJ/mol:

$$L/nm = \frac{10.8}{E_o - 11.4} \quad [20 \text{ kJ/mol} < E_o < 42 \text{ kJ/mol}]: \quad [3.10]$$

$$L/nm = \frac{24}{E_o} \quad [E_o < 20 \text{ kJ/mol}] \quad [3.11]$$

Este modelo aplicado a las isotermas de adsorción de N₂ a 77 K permiten obtener el volumen de microporo de mayor tamaño, V_o(N₂), y la anchura media de poro, L(N₂).

VOLUMEN TOTAL DE PORO V_t

Se calcula a partir del volumen adsorbido (V) a la presión relativa de p/p^o=0.95, transformándolo en el volumen correspondiente de N₂ mediante la ecuación:

$$V_t = \frac{n^o Pm}{\rho_{N_2}} \quad [3.12]$$

donde n^o es el número de moles y se evalúa utilizando la ecuación de los gases ideales, ρ_{N₂} = 0.818 g cm⁻³ y Pm es el peso molecular del N₂.

VOLUMEN DE MESOPORO V_{meso}

El volumen de mesoporo se calcula por diferencia entre el volumen total y el volumen de microporo:

$$V_{\text{meso}} = V_t - V_o \quad [3.13]$$

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PORO

En cuanto a la distribución de tamaño de poro (PSD: Poro Size Distribution), indicada como otra de las características importantes en la caracterización textural, su determinación se basa en lo que se conoce como la Teoría Funcional de la Densidad (DFT: Density Funcional Theory).

TEORÍA FUNCIONAL DE LA DENSIDAD DEL CAMPO MEDIO (DFT)

Casi todos los métodos para el análisis de las isothermas de nitrógeno hacen uso del hecho de que la presión a la que ocurre la condensación capilar en un determinado poro está relacionada con el tamaño del mismo.

Las propiedades de los fluidos en los poros han sido estudiadas³³⁹ utilizando una aproximación mecánica estadística conocida como Teoría Funcional de Densidad del Campo Medio que basa sus cálculos en las fuerzas de interacción intermoleculares.

La descripción molecular que propone la teoría, aplicada al sistema de adsorción proporciona una representación muy realista del comportamiento del fluido en los poros del adsorbente. Es capaz de mostrar el cambio de comportamiento de llenado de microporo a condensación capilar en un tamaño de poro crítico (2 nm), cuando se pasa de adsorción en microporos a mesoporos.

En el sistema de materiales carbonosos adsorbentes y nitrógeno, las interacciones nitrógeno-nitrógeno se modelan mediante el conocido potencial del par de interacción de Lennard-Jones. En cuanto al potencial de interacción carbono-nitrógeno se establece en función de la distancia (z) para un poro de tipo rendija (*cf.* figura 7)^{340, 341}, siendo w la anchura de la rendija (distancia internuclear carbono-carbono) y z la distancia internuclear carbono-nitrógeno:

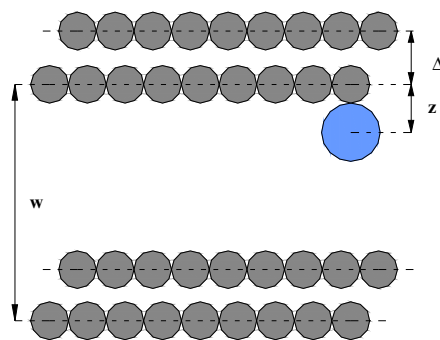


Figura 7. Esquema de un poro en forma de rendija.

Inicialmente³⁴⁰ se utilizó la teoría DFT como base de un método práctico para determinar la PSD en el rango comprendido entre micro y mesoporos.

Posteriormente, Olivier *et al.* ³⁴² extendieron y generalizaron el método mediante deconvoluciones numéricas de los resultados de la distribución desde microporos a macroporos. Los análisis realizados ³⁴³ con tamices moleculares y fibras de carbono han permitido concluir que los resultados son válidos para la caracterización de muestras de porosidad pequeña, con valores de tamaño de poro menores a 0.8-1 nm.

Finalmente, es necesario mencionar la técnica de **microscopía electrónica de barrido (SEM)** como complemento para la caracterización textural de los adsorbentes porque proporciona una valiosa información sobre la morfología y textura de la superficie de los sólidos que les caracteriza.

3.1.3. ADSORCIÓN EN DISOLUCIÓN

ASPECTOS GENERALES

Los procesos de adsorción en disolución se diferencian de los de gas-sólido en que la disolución, por definición, contiene un mínimo de dos componentes, disolvente y soluto, que pueden interactuar de una forma u otra con la superficie del adsorbente.

Por ello, este tipo de adsorción será mucho más compleja porque, además de las interacciones adsorbato-adsorbente, será necesario tener en cuenta las posibles interacciones del adsorbente y el adsorbato con el disolvente. En consecuencia, la afinidad de un compuesto en disolución por el adsorbente, va a estar también determinada por el disolvente en que se encuentre el adsorbible.

Los factores que afectan a la adsorción en disolución, son análogos a los de la adsorción física en cuanto la importancia de las características texturales del adsorbente ya comentadas. Por lo que se refiere al adsorbible, cabe mencionar varios aspectos importantes:

- La **solubilidad**: existen pruebas de que cuanto mayor sea la solubilidad, el grado de adsorción es menor. De hecho, cuando el adsorbible es parcialmente soluble en el disolvente, a medida que la concentración se acerca a la saturación el grado de

adsorción aumenta asintóticamente apareciendo isothermas características en forma de S³⁴⁴.

- **Estructura química del adsorbible:** relacionada también con la solubilidad, es de especial importancia cuando el adsorbente es muy microporoso y la mayor parte de la superficie específica se encuentra en los poros de pequeño diámetro. En esos casos sólo las moléculas de pequeño tamaño tendrán la posibilidad de acceder a la superficie para adsorberse. Por otra parte, la presencia de grupos funcionales en dicha estructura determinará la posibilidad de interactuar con grupos polares del adsorbente dando lugar a una adsorción muy específica.
- **El pH:** la existencia en la estructura del adsorbible de iones hidronio e hidroxilo va a determinar el que pueda interactuar fuertemente con el adsorbente. Por otra parte, el pH afecta al grado de disociación del adsorbible cuya capacidad de unión al adsorbente puede diferir dependiendo de que se encuentre en forma neutra o como especie cargada debido a las fuerzas de tipo electrostático.
- **El disolvente:** su naturaleza química condicionará las interacciones con el adsorbible en disolución como con el adsorbato. El grado de adsorción se ha demostrado que varía dependiendo del disolvente y se ha hecho incluso una clasificación de los disolventes en función de su capacidad para formar enlaces de hidrógeno^{344, 345}.

Por otra parte, la tensión superficial del disolvente puede ser otro factor a tener en cuenta sobre la base del hecho de que los solutos pueden ocasionar aumentos o disminuciones de esta propiedad del disolvente. Esto puede influir en la superficie eficaz para la adsorción en función del grado de predominio de las fuerzas de cohesión L-L sobre las de atracción S-L.

En el caso particular de sólidos microporosos, la mayor parte de la superficie es interna, por lo que el líquido tiene que llenar estos poros para que el adsorbible acceda a la superficie. Es conocido que cuanto mayor es la tensión superficial del líquido más difícil es la penetración en los poros del adsorbente y, por tanto, la adsorción se verá desfavorecida.

En cuanto al mecanismo de adsorción de diferentes adsorbatos sobre carbones activados son muchos los trabajos cuyo objetivo ha sido tratar de elucidarlo. En general,

se ha puesto de manifiesto que la adsorción de moléculas orgánicas sobre carbón activado responde a un complejo mecanismo que incluye interacciones electrostáticas y no electrostáticas, y que ambas interacciones dependen tanto de las características del adsorbente como del adsorbato y de las características químicas de la disolución³⁴⁶. Una revisión de lo publicado hasta la fecha permite pensar en los siguientes mecanismos:

- Las interacciones de dispersión entre los electrones π del anillo aromático y los electrones π de las capas de grafeno del carbón activado^{347, 348}.
- La formación de enlaces de hidrogeno entre el agua y los grupos ácidos de la superficie del carbón activado o el efecto solvente como se le conoce comúnmente³⁴⁹. También puede existir la formación de enlaces de hidrogeno de los grupos superficiales del carbón activado y determinados grupos del adsorbato³⁴⁸.
- El mecanismo donador-aceptor de electrones entre el anillo aromático de la molécula y la superficie del carbón³⁴⁷. Este mecanismo implica que los grupos carbonilos del carbón activado actúan como dadores de electrones y el anillo aromático de la molécula como aceptor.
- El mecanismo de atracción o repulsión electrostática cuando la molécula está cargada y la superficie del adsorbente también.

ISOTERMAS DE ADSORCIÓN: MODELOS

En relación con los tipos de isotermas de adsorción ya hemos comentado (*cf.* Apartado 3.1.1) la clasificación de que viene siendo la más aceptada y reconocida por la IUPAC para la adsorción gas-sólido³²⁸. No obstante, cabe señalar también que con posterioridad a dicha clasificación Giles *et al.*³⁵⁰ propusieron otra, más amplia, basada en la forma del tramo inicial de las isotermas y varios subgrupos dependiendo del tramo final. De dicha clasificación la isoterma L, semejante a la propuesta por Brunauer³²⁸ como Tipo I, es la más habitual en la práctica.

Se caracteriza por tener forma cóncava respecto del eje de abscisas por lo que a medida que aumenta la concentración en fase líquida la cantidad adsorbida aumenta lentamente. Este tipo se correspondería con lo que, a efectos prácticos y para simplificar la

clasificación de Giles, se ha denominado isoterma de equilibrio favorable. Se caracteriza porque el adsorbente presenta grandes capacidades de adsorción para pequeñas concentraciones de adsorbible.

En cuanto a los modelos para describir las isotermas de adsorción de un único componente han sido múltiples y diversos los propuestos. Difieren entre sí en las hipótesis de partida y en el número de parámetros que aparecen en la ecuación representativa de cada uno de ellos. A continuación presentaremos los diferentes modelos propuestos destacando los más significativos.

ISOTERMA DE LANGMUIR

Tiene el mérito de ser el primer modelo que se propuso ³⁵¹, partiendo de unas bases bien establecidas y con una deducción comprensible tanto a partir de consideraciones de carácter cinético como termodinámico. Concretamente Langmuir dedujo su ecuación [3.14] partiendo de las siguientes consideraciones:

- Las moléculas se van a adsorber en puntos definidos (centros activos) y la energía de adsorción es constante, es decir, se supone que la superficie del adsorbente es homogénea y no porosa.
- La adsorción máxima corresponderá a una monocapa saturada de moléculas que, una vez ancladas en el centro activo de la superficie, no pueden migrar a través de la misma.
- Las moléculas de adsorbato no interaccionan lateralmente entre sí:

$$q = \frac{n K C_e}{1 + K C_e} \quad [3.14]$$

En esta ecuación de Langmuir q representa la cantidad de adsorbato por unidad de masa de adsorbente en equilibrio con una disolución de concentración C_e , K es la constante del equilibrio de adsorción y, consecuentemente, función de la temperatura. Finalmente, n representa la cantidad de adsorbato por unidad de masa de adsorbente que corresponde al recubrimiento de una monocapa siendo independiente de la temperatura.

La forma habitual de determinar los parámetros característicos de la ecuación es mediante la linealización de la ecuación. Al igual que se comentó con el caso de la BET, existen diferentes opciones para obtener los parámetros característicos de Langmuir a partir de ajustes de regresión lineal. No obstante, en la actualidad es posible trabajar programas que permiten el ajuste directo a la función evitándose con ello los errores que conlleva la linealización de una función.

Cabe destacar que el modelo de Langmuir, a diferencia de los que se comentarán con posterioridad, se caracteriza porque los parámetros que incorpora en su expresión poseen un claro significado en relación con el proceso lo que le hace el más idóneo para comparar comportamientos.

Prueba de que sigue considerándose un modelo fundamental es el hecho de que ha sido posteriormente utilizado como base para desarrollar un modelo de adsorción competitiva tanto para la adsorción gas multicomponente-sólido como para procesos de adsorción simultánea de varios componentes en disolución ³⁵²⁻³⁵⁵.

ISOTERMA DE FREUNDLICH

Ecuación empírica propuesta ³⁵⁶ para tratar de justificar los datos de adsorción cuando la superficie del adsorbente no es uniforme pudiendo existir distintos centros activos con distinto calor de adsorción (ec.3.15). De hecho, supone que la energía de adsorción varía de forma exponencial con el recubrimiento de la superficie y que pueden existir interacciones entre las moléculas de adsorbato. La isoterma de Freundlich tiene la siguiente forma:

$$q = k C_e^\beta \quad [3.15]$$

donde **k** y **β** son parámetros característicos del sistema, siendo **β** el que se relaciona con el denominado factor de heterogeneidad. Fue la primera en aplicarse a sistemas sólido-líquido con resultados satisfactorios y aunque formulada inicialmente como empírica, se puede llegar a ella a partir de razonamientos termodinámicos y de mecánica estadística.

Sobre la base de estos dos modelos básicos, han sido numerosas las propuestas de ecuaciones empíricas para justificar los comportamientos de procesos de equilibrio de

adsorción. La ecuación inicial de Langmuir ha sido ampliada o modificada de múltiples formas, adicionando nuevos parámetros para conseguir mejorar el ajuste de los datos experimentales. En la tabla 10 se recogen las ecuaciones más significativas.

Radke-Prausnitz ³⁵⁷ y Redlich-Peterson ³⁵⁸ proponen una ligera modificación introduciendo un parámetro más. En realidad, podrían considerarse ambas prácticamente la misma y una combinación de las ecuaciones de Langmuir y Freundlich. Se caracterizan porque cumplen lo que se conoce como ley de Henry para la adsorción según la cual a concentraciones muy bajas la adsorción es proporcional a la concentración.

La expresión propuesta por Toth ³⁵⁹, algo más compleja, también es una correlación con tres parámetros cuya aplicación ha sido más útil para el caso de sistemas con adsorción en multicapas como alternativa a la BET cuya validez es más restrictiva.

Parker ³⁶⁰ analiza el equilibrio de adsorción de 1,1,2-tricloroetano de disoluciones acuosas utilizando ecuaciones conocidas como tipo Höll-Kirch (H-K) y Marczewski-Jaroniec (M-J). Ambas dan entrada en la ecuación de Langmuir a la dependencia tipo Freundlich con el resultado de ecuaciones con tres parámetros propuestas inicialmente para la interpretación de la adsorción de gases en sólidos energéticamente heterogéneos ³⁶¹.

Fritz y Schlunder ³⁶² proponen una ecuación que, siendo análoga a las precedentes, introduce ya cinco parámetros para conseguir justificar los datos experimentales.

El grupo de Khan, propone una ecuación generalizada para sistemas multicomponentes ^{363, 364} que aplican con éxito a diferentes sistemas y que para el caso de un único soluto se reduce a la ecuación que aparece en la tabla 10.

Dhaouadi H y M'Henni F en sus trabajos dedicados al estudio de la adsorción de tintes de efluentes de plantas textiles ^{365, 366} utilizan en sus análisis un modelo más conocido como Langmuir-Freundlich de dos centros, definido por la ecuación [3.16] suma de los siguientes términos:

$$q = \frac{q_o a C_e^\beta}{1 + a C_e^\beta} + k C_e \quad [3.16]$$

donde los parámetros **a** y **k** representan en el modelo el denominado coeficiente de afinidad Langmuir-Freundlich y el coeficiente de reparto, respectivamente.

Por su parte, la sencilla ecuación inicial de Freundlich también ha sido utilizada como base para nuevas propuestas. La denominada ecuación polinomial de Freundlich (pF), trata de compensar la curvatura en la representación logarítmica considerando el coeficiente exponencial como una función de la concentración de equilibrio C_e , lo que implica una ecuación con tres parámetros. Otra alternativa³⁵³, también con tres parámetros (A, B y l), pero más compleja que la precedente, es la ecuación conocida como de Newman (N).

Una alternativa diferente ha sido la de proponer ecuaciones en las que se expresa la concentración de equilibrio en disolución en función de la cantidad adsorbida. Tal es el caso de ecuación de Weber-Vliet (W-V)³⁶⁷ que depende de cuatro parámetros característicos.

También se han propuestos modelos para interpretar los procesos de adsorción en disolución, que expresan la dependencia de la fracción de recubrimiento superficial ($\theta = q_e/q_m$) con la C_e y que son función también de dos parámetros. Aunque en muchos casos se han desarrollado para adsorción física de gases, también se aplican como modelos de prueba para la adsorción en disolución.

Así, la ecuación propuesta por Elovich [ec. 3.17]³⁶⁸ se basa en un principio cinético que asume que los centros de adsorción incrementan exponencialmente con la adsorción, lo que lleva implícito una adsorción en multicapas. Por su parte, Kiselev propone la ecuación [3.18] donde K_1 es su constante de equilibrio, y K_n es una constante de formación del complejo entre moléculas adsorbidas³⁶⁹:

$$\theta = K_E C_e \exp(-\theta) \quad [3.17]$$

$$K_1 C_e = \theta / [(1 - \theta) (1 + K_n \theta)] \quad [3.18]$$

La temperatura, fundamental en los procesos de adsorción, también ha sido considerada como una variable más al proponer modelos para interpretar los datos de adsorción de equilibrio.

Temkin observó que los calores de adsorción disminuían en general con el aumento del grado de recubrimiento, y comprobó la idoneidad de su ecuación donde k_e es la constante de equilibrio de unión y b el calor de adsorción³⁷⁰. Se utiliza para sistemas en los que la entalpía de adsorción es inversamente proporcional al recubrimiento, factor que no se tenía en cuenta en la isoterma de Langmuir.

Fowler–Guggenheim tratan de tener en cuenta la interacción lateral de las moléculas adsorbidas con el resultado de una ecuación donde además de su constante característica de equilibrio, K_{FG} , aparece un parámetro, w , que da cuenta de dichas interacciones y cuyo valor, positivo o negativo, se relaciona con la existencia de fuerzas atractivas, o repulsivas y nulas si su valor es cero³⁷¹.

Por su parte, Hill y de Boer, además de las interacciones laterales, proponen su ecuación para tener también en consideración la posibilidad de una adsorción dinámica con la existencia de una movilidad del adsorbato^{372, 373}.

Parker³⁶⁰ propuso una compleja ecuación de tipo exponencial que también considera la temperatura como variable. La forma sencilla de dicha ecuación, limitada a un único término y con un exponente arbitrario, se reduce a la conocida como ecuación de Dubinin-Astakov (D-A), y ha sido utilizada por Parker para justificar satisfactoriamente los resultados de la adsorción de 1,1,2-tricloroetano sobre carbón activado a 25 °C.

La ecuación de Dubinin y Radushkevich (D-R) también se ha planteado para la adsorción en disolución³⁷⁴. Una ecuación de tipo exponencial, con la particularidad de que incluye un parámetro, B , que permite obtener la energía libre media de adsorción por molécula de adsorbato cuando es transferido a la superficie del sólido desde la disolución, como $E = (2B)^{-1/2}$, y cuya magnitud permite dilucidar el tipo de adsorción que se está produciendo.

Todos los modelos descritos y recogidos en la tabla 10 constituyen en gran medida ecuaciones de carácter empírico con las que se trata de justificar datos de adsorción en disolución mediante la progresiva incorporación en el modelo de nuevos parámetros de ajuste.

El aumento de parámetros en una función sirve para hacerla más flexible a la hora de reproducir un comportamiento y, en consecuencia, permite obtener ajustes más óptimos. El problema es que, en la mayoría de los casos, los parámetros introducidos carecen ya de un significado físico asociado al proceso de adsorción. Sin embargo, son muchos los trabajos publicados donde se analizan los resultados que ofrecen los distintos modelos.

El grupo de Khan ³⁷⁵ analiza el comportamiento de adsorción de contaminantes aromáticos en disolución. Hamdaoui O y Naffrechoux E han publicado dos amplios estudios donde analizan los resultados que ofrecen los modelos para la adsorción de clorofenoles tanto para el caso de ser con dos parámetros ³⁷⁶ como con un número mayor ³⁷⁷. Los estudios más recientes de Dotto GL *et al.* ³⁷⁸⁻³⁸⁰ utilizan también los diferentes modelos para estudiar el comportamiento de colorantes como adsorbatos.

Sin embargo, los resultados se limitan a la determinación de los parámetros característicos de cada modelo, no llegando a conclusiones claras en lo que se refiere al mayor o menor grado de validez de los distintos modelos para la interpretación del proceso de adsorción.

Especial atención se ha dedicado al estudio de la adsorción de fenol y sus derivados sobre distintos materiales carbonosos, por considerarlo un compuesto válido para modelizar el comportamiento en general de contaminantes de carácter orgánico ³⁸¹⁻³⁸³. En estos estudios, donde lo que se quiere analizar es la capacidad de adsorbentes de distintos orígenes, se utiliza casi exclusivamente un análisis de las isotermas sobre la base del clásico modelo de Langmuir.

También ha sido el modelo de Langmuir el utilizado de forma general en los estudios de adsorción de fármacos sobre carbones activados u otros adsorbentes ³⁸⁴⁻³⁸⁶, y otros xenobióticos potencialmente peligrosos ^{387, 388}. En todos los casos el objetivo era establecer las condiciones óptimas para obtener máximos recubrimientos superficiales relacionados con la efectividad de los adsorbentes a nivel terapéutico.

En la mayoría de los estudios *in vitro* el adsorbible eran disoluciones acuosas, si bien también se han estudiado procesos de adsorción de fármacos utilizando como adsorbible medios que trataban de simular el fluido gástrico ³⁸⁹.

De esta manera se trataba de conseguir resultados que pudieran ser extrapolables con mayor garantía al medio fisiológico, donde se pretende que el carbón activado ejerza su acción terapéutica en la intoxicación medicamentosa.

Finalmente, por lo que se refiere a los fármacos seleccionados en particular para ser analizados en nuestro trabajo, se cuenta con estudios en relación con la adsorción del paracetamol. La mayoría de ellos se centran en el análisis de la capacidad de adsorción de distintos materiales carbonosos para ser utilizados con fines terapéuticos y basan el análisis de dicha capacidad en el modelo clásico de Langmuir³⁹⁰⁻³⁹⁵.

No obstante, en los trabajos realizados por Terzyk^{396, 397} se utilizan una gran amplitud de modelos para analizar el comportamiento de las isothermas de adsorción del paracetamol. También Rey-Mafull CA *et al.* plantean un estudio comparativo de la adsorción de paracetamol en medios que simulan jugo gástrico sobre carbón activado³⁹⁸, en el que su análisis de las isothermas de adsorción incluye, además de los clásicos modelos de Langmuir y Freundlich, el de Dubinin-Radushkevich y Temkin.

Tabla 10. Modelos de isotermas de adsorción.

Modelo	Ecuación	Modelo	Ecuación
Radke Prausnitz (R-Pr)	$q = \frac{q_o a C_e}{1 + a C_e^\beta}$	Redlich- Peterson (R-Pe)	$q = \frac{a_R C_e}{1 + b_R C_e^\beta}$
Toth (T)	$q = \frac{q_o a C_e}{(1 + a C_e^\beta)^{1/\beta}}$	Holl-Kirch (H-K)	$q = \frac{q_o a C_e^\beta}{1 + a C_e^\beta}$
Marczewski Jaroniec (M-J)	$q = \left[\frac{q_o a C_e^\beta}{1 + a C_e^\beta} \right]^{1/\beta}$	Fritz and Schlunder (F-S)	$q = \frac{q_o a_1 C_e^{b_1}}{(1 + a_2 C_e^{b_2})}$
Khan AR <i>et al</i>	$q = \frac{q_o a C_e}{(1 + a C_e)^\beta}$	Polinomial Freundlich (pF)	$q = k C_e^{n_1 + n_2 \text{Ln}C_e}$
Newman (N)	$q = [(A C_e)^{-1} + 1 (B C_e^l)^{-1}] \times [(A C_e)^{-1} + (B C_e^l)^{-1}]$		
Weber-Vliet (W-V)	$C_e = W_1 \times q \times \exp (W_2 \times q^{W_3} + W_4)$		
Jossens L (J)	$C_e = (q_o/a_1) \exp (a_2 q^b)$		
Temkin	$q = (RT/b) \ln (k_e C_e)$		
Dubinin- Astakov (D-A)	$q = q_e \exp \{-a [RT (C_s/C_e)]^b\}$		
Dubinin- Radushkevich (D-R)	$q_e = q_o \exp (-B \varepsilon^2) \quad \varepsilon = RT \text{Ln} (1 + C_e^{-1})$		
Fowler- Guggenheim (F-G)	$K_{FG} C_e = [\theta / (1 - \theta)] \exp (2\theta W/RT)$		
Hill-de Boer	$K_1 C_e = [\theta / (1 - \theta)] \exp \{ [\theta / (1 - \theta)] - K_2 \theta / RT \}$		

3.2. CINÉTICA DE ADSORCIÓN

3.2.1. ASPECTOS GENERALES

Las isothermas de equilibrio de adsorción son de interés por proporcionar información en relación con la eficiencia de un adsorbente para la eliminación de un compuesto particular. Sin embargo, no suministran datos que permitan establecer el tiempo de contacto requerido para reducir la concentración del adsorbible por debajo de unos determinados límites con una determinada cantidad de adsorbente.

Cuando el objetivo es la aplicación terapéutica de materiales carbonosos en procesos de intoxicación, la variable tiempo podríamos decir que es la fundamental. Por ello, el estudio cinético de los procesos de adsorción, es decir, de su evolución temporal, no sólo es complementario de los estudios de equilibrio sino que resulta esencial a la hora de extraer conclusiones significativas en relación a la eficacia terapéutica del proceso de adsorción en general y de los diferentes materiales adsorbentes.

En los procesos de adsorción en fase líquida, el adsorbible que se encuentra en el seno de la disolución tiene que llegar hasta el centro activo de la superficie del sólido donde se producirá su adsorción. Este proceso no es en absoluto sencillo, implica la serie de etapas que se describen a continuación y que aparecen reflejadas en la figura 8:

- Transporte externo del compuesto que se va adsorber desde el seno de la fase líquida hacia la película líquida límite que rodea el adsorbente. Este proceso se desarrolla en virtud del flujo convectivo y la difusión molecular, y está regido por un coeficiente de transferencia de materia ³⁹⁹.
- Transferencia del soluto a través de la película líquida que rodea el sólido para llegar a la superficie del adsorbente.
- Transporte interno en el interior del sólido que implica la difusión del compuesto susceptible de ser adsorbido a través de los poros del adsorbente.
- Adsorción propiamente dicha sobre los centros activos de la superficie. El adsorbible se distribuye entre las fases fluida-sólida que suele modelarse como una reacción reversible.

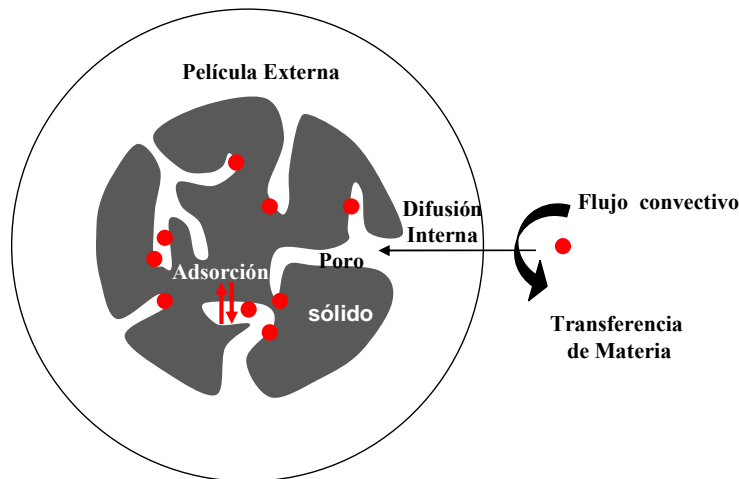


Figura 8. Etapas en serie inherentes al proceso cinético de adsorción.

La posible implicación simultánea, en mayor o menor medida de estas cuatro etapas planteadas de forma general, lleva evidentemente a un proceso cuyo análisis y modelización desde el punto de vista cinético resulte necesariamente complejo. Por esta razón son muchas y variadas las suposiciones que se han planteado para simplificar este problema.

La primera de ellas es que algunos autores ⁴⁰⁰ no consideran la transferencia del soluto a través de la capa límite como una etapa diferenciada sino como una única etapa de transporte externo desde el seno de la disolución hasta la superficie del adsorbente.

Por otra parte, también es habitual considerar que, como consecuencia de la adecuada agitación del sistema, las limitaciones a la transferencia del soluto son despreciables. En cualquier caso, las etapas de difusión transcurren en serie, por lo que la velocidad global del proceso vendrá determinada por la etapa que sea más lenta, denominada por ello etapa controlante.

En cuanto a la velocidad de la etapa de adsorción propiamente dicha, sobre todo en el caso de adsorción física, suele ser muy superior al resto, por lo que se suele suponer que se alcanza el equilibrio de forma instantánea y la cinética vendría esencialmente determinada por el proceso de transporte difusional en el interior de los poros del adsorbente.

En relación con este transporte interno en los poros del adsorbente cabe destacar que puede estar determinado por diferentes mecanismos. En la figura 9 se ilustran las posibilidades en este sentido ⁴⁰¹.

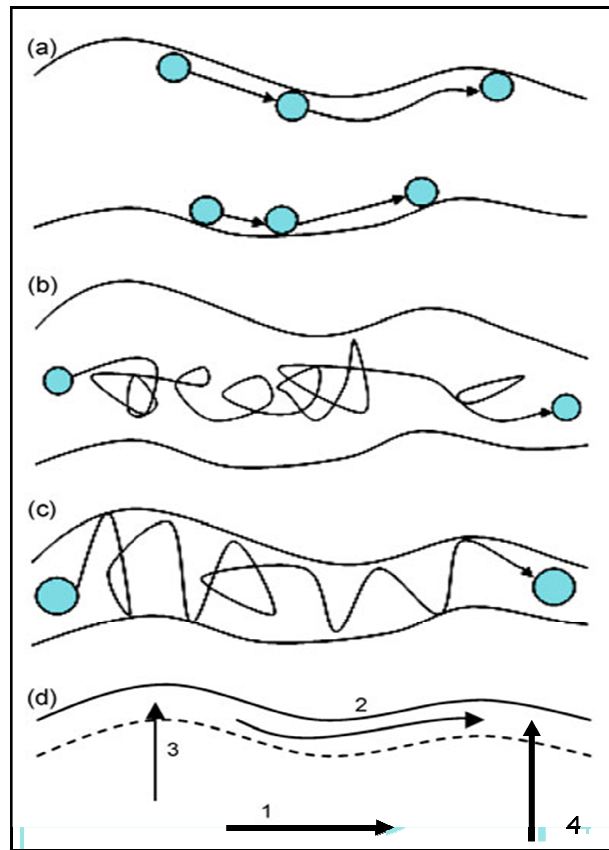


Figura 9. Difusión y adsorción en el interior del poro.

(a) Difusión superficial; (b) Difusión en el poro; (c) Difusión de Knudsen; (d) Combinación de difusión en los poros y adsorción.

A la difusión ordinaria a través del líquido que llena los poros puede superponerse la difusión del adsorbato por las paredes de los poros. Cada uno de estos procesos lleva asociado un coeficiente de absorción característico, siendo menor el superficial, que determinará los correspondientes flujos.

Por otra parte, puede aparecer la que se conoce como difusión de Knudsen ⁴⁰², que aparece cuando el tamaño del poro es pequeño (1-10 nm) comparado con el recorrido libre medio de la molécula. En esta situación la molécula choca más frecuentemente con las paredes del poro, y el avance de la molécula a lo largo del poro va a depender por tanto de la geometría del poro y de las características físicas de la molécula que difunde. Knudsen

propuso una expresión para el coeficiente de difusión función de la temperatura, la masa molecular de la especie que difunde y el diámetro del poro que permitía aplicar la ley de Fick.

Es evidente que las posibilidades comentadas pueden darse de forma combinada con el proceso de adsorción-desorción sobre la superficie del adsorbente, tal y como muestra también la figura 9. Han sido muchos los modelos desarrollados para tratar de describir los procesos de adsorción, modelando la estructura porosa del sólido y teniendo en cuenta los mecanismos de adsorción ya comentados.

Todos se caracterizan por la dificultad matemática para su resolución por formularse en forma de sistemas de ecuaciones en derivadas parciales. Los más significativos son los siguientes: modelo de difusión en la película del poro⁴⁰³⁻⁴⁰⁵; modelo de difusión superficial en la película e intraparticular, introducido por Cranck J^{406, 407}; modelo de difusión en poros ramificados, propuesto inicialmente por Peel RG⁴⁰⁸, y ampliamente utilizado por otros autores^{409, 410}; modelo homogéneo según el cual las partículas de adsorbente son homogéneas, y que ha sido ampliamente utilizado introduciendo simplificaciones matemáticas que ayudan a su resolución^{411, 412}; modelo de difusión superficial función de la concentración en la película y el poro, introducido por Yanng en 2003⁴¹³ y ya aplicado por varios autores^{414, 415}.

Los modelos comentados tienen todos una base física y sus planteamientos implican balances de materia, consideración de flujos determinados por los distintos tipos de difusividad que pueden aparecer así como de distribuciones estructurales en los poros para tratar, todo con el objetivo de llegar a representar todas las etapas que se considera están implicadas en el proceso de adsorción (*cf.* figura 8).

Existen también modelos más sencillos, de carácter esencialmente empírico, que únicamente tratan de reproducir los datos experimentales de la concentración, en fase líquida (Ct) o sólida (qt), entendida como una media espacial, frente al tiempo. Aunque son muchos los factores que influyen en la capacidad de adsorción (concentración inicial, temperatura, pH, masa de adsorbente, naturaleza del soluto y el adsorbente) estos modelos consideran el efecto y relación entre los parámetros observables.

En relación con este tipo de tratamientos numéricos hay que tener en cuenta que los estudios cinéticos de la adsorción se llevan a cabo esencialmente mediante dos tipos de procedimientos: análisis en discontinuo o estudios de adsorción continuos en columna.

a) MÉTODO DISCONTINUO

Conocido como adsorción en “batch” o por lotes , consiste en poner en contacto una cantidad determinada de adsorbente y la disolución que contiene la especie que se desea retirar de la misma, el adsorbible, a la temperatura deseada y provistos de la agitación necesaria para garantizar el adecuado contacto entre el adsorbente y el adsorbible. El objetivo es relacionar la cantidad de adsorbato por unidad de masa de adsorbente con el tiempo de contacto hasta alcanzar el equilibrio, y proporcionar una medida de la eficacia de la adsorción en la eliminación de sustancias específicas, así como la capacidad máxima de adsorción.

b) ADSORCIÓN EN CONTINUO EN UNA COLUMNA DE LECHO FIJO

A diferencia de los experimentos por lotes, el adsorbente se deposita en el interior de una columna como un lecho y la disolución que contiene el adsorbible atraviesa la columna.

Por tanto, las columnas de adsorción no funcionan bajo condiciones de equilibrio debido a que continuamente ingresa a la columna la disolución donde se establece un proceso de transferencia de masa permanente entre una fase móvil que contiene el adsorbible y la fase sólida del lecho adsorbente. El análisis continuo de la concentración del adsorbible a la salida de la columna proporciona el perfil conocido como “**curva de ruptura**”. Dicho perfil junto con un esquema de una columna de adsorción aparece ilustrado en la figura 10.

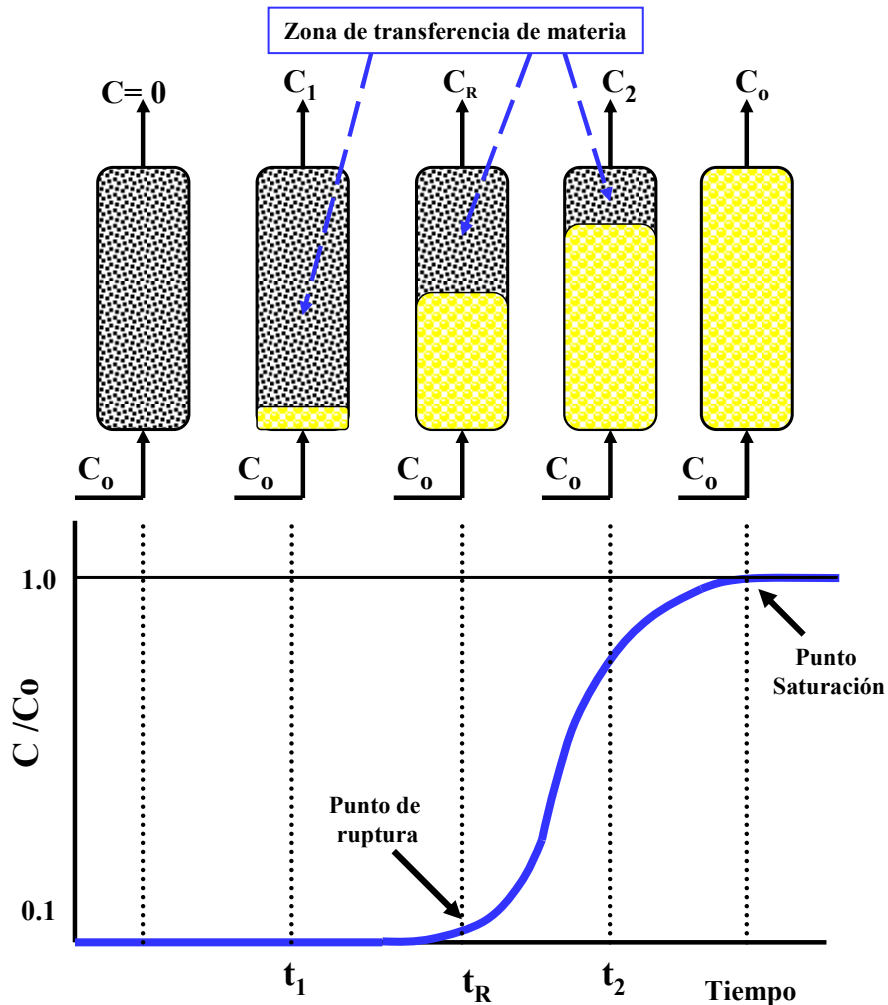


Figura 10. Curva de ruptura característica de la adsorción en continuo en una columna de lecho fijo constituido por materiales adsorbentes.

En este tipo de adsorción en lecho fijo, las concentraciones en la fase líquida y en la fase sólida varían con el tiempo y con la posición en el lecho.

En la figura 10 se puede observar la evolución de la concentración de adsorbato en el efluente y el desplazamiento de la zona de adsorción o zona de transferencia de materia a lo largo del lecho. Supongamos que se parte de una corriente de disolución con una concentración inicial C_o , que se hace pasar a través de un lecho de adsorbente, que al principio está libre de adsorbato.

En la adsorción en lecho fijo las concentraciones en la fase fluida y en la fase sólida varían con el tiempo y con la posición en el lecho. Al principio, la mayor parte de la transferencia de materia tiene lugar a la entrada del lecho, donde el fluido se pone en

contacto con adsorbente fresco. La adsorción es rápida y efectiva de manera que el efluente que emerge del lecho está prácticamente libre de adsorbible.

Mientras continúa fluyendo la disolución, el sólido que se encuentra a la entrada del lecho se satura, y la zona de adsorción se mueve como una onda hacia la zona del adsorbente con capacidad de adsorción. Esto es lo que se denomina zona de transferencia de materia. Con el tiempo, esta zona se mueve en el lecho y la concentración a la salida del lecho (C_1) es prácticamente cero.

Después de cierto tiempo, aproximadamente la mitad del lecho está saturado con adsorbato y la concentración del efluente, C_R , es aún básicamente cero. Tras este tiempo límite, conocido como tiempo de ruptura, la concentración del adsorbible en el efluente aumenta con rapidez hasta que finalmente alcanza la concentración inicial, C_0 , lo que significa que se ha alcanzado la saturación de la totalidad del adsorbente.

En el caso ideal la zona de transferencia de materia sería infinitamente estrecha y la curva de ruptura sería una línea vertical de 0 a 1. En la práctica, debido a la existencia de resistencias a la transferencia de materia, la curva presenta la forma sigmoideal que aparece en la figura 10. Son muchos los factores que condicionan la longitud y velocidad de movimiento de la zona de transferencia de materia: el tipo de adsorbente y profundidad del lecho, el tamaño de partícula del adsorbente, la concentración y velocidad de circulación de la disolución, la temperatura de la corriente de disolución y del adsorbente.

El tiempo de ruptura del lecho variará dependiendo de la capacidad de adsorción del sólido para el compuesto cuya adsorción se está analizando y las condiciones de operación. En general se considera que se alcanza cuando la relación C/C_0 es del 1-5% de la inicial. Por su parte, para la saturación suelen considerarse valores de dicha relación comprendidos entre el 95-99%.

Finalmente, se denomina capacidad del lecho (q) la cantidad de adsorbato que el adsorbente es capaz de retener por unidad de masa de adsorbente. En particular dicha capacidad en el punto de ruptura recibe el nombre de capacidad útil del lecho (q_R), y la correspondiente al punto de saturación el de capacidad total del lecho (q_T).

3.2.2. MODELOS CINÉTICOS

a) MÉTODO DISCONTINUO

Para el tratamiento numérico de los datos cinéticos que se obtienen en discontinuo, se cuenta con modelos sencillos de carácter empírico como los conocidos como de pseudoprimer orden ^{416, 417} y pseudosegundo orden ^{418, 419}, basados en utilizar como fuerza impulsora de la velocidad la diferencia entre la capacidad del lecho en el equilibrio y la que se tiene a cada tiempo ($q_e - q_t$), y que han sido utilizados por muchos investigadores para justificar sus resultados ⁴²⁰⁻⁴²².

La ecuación propuesta en 1939 por Elovich, utilizada inicialmente para describir sistemas con quimisorción ⁴²³, expresa la velocidad en términos de una función exponencial y se ha aplicado para describir la adsorción de contaminantes orgánicos en disolución ⁴²⁴. Chien y Clayton propusieron una simplificación de la misma para expresar directamente la capacidad de adsorción como función del tiempo ⁴²⁵.

Finalmente, uno de los modelos empíricos de interés por su simplicidad de aplicación y las implicaciones que se le asocian, es el conocido como modelo de difusión intraparticular. Asume que la difusión a través de la película que rodea el sólido adsorbente es insignificante, que la difusividad intraparticular es constante. Es una función empírica propuesta por Weber y Morris que expresa la capacidad de adsorción como proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido ⁴²⁶:

$$q = k_D t^{1/2} + Z \quad [3.19]$$

Según estos autores, para los procesos que cumplen esta relación con valor nulo de Z se puede defender que están controlados por la difusión intraparticular del adsorbible. Además, Z estaría directamente relacionada con el grosor de la capa límite de fluido alrededor de la partícula de forma que cuanto mayor sea Z mayor será también la resistencia externa al transporte de masa.

En el caso de que la representación de lugar a una curva, pueden tenerse diferentes tramos lineales que se asocian a la concurrencia de más de una etapa limitante durante la adsorción. En general, los tramos encontrados para el inicio del proceso se asocian con la

difusión en los poros más grandes, asociándose las etapas posteriores con la adsorción en microporos ⁴²⁷⁻⁴²⁹.

Aunque algunos de los modelos empíricos se han utilizado también para el análisis de datos cinéticos obtenidos en discontinuo, existen modelos específicamente propuestos para el tratamiento de las curvas de ruptura descritas anteriormente y la obtención de parámetros característicos del proceso de adsorción.

El análisis cinético llevado a cabo en nuestro estudio ha sido continuo y los resultados obtenidos corresponden a las curvas de ruptura asociadas a la adsorción de cada fármaco con los distintos adsorbentes. Por tanto, resulta de interés hacer especial referencia a esos modelos que progresivamente se han ido proponiendo para interpretar dichas curvas.

b) CURVAS DE RUPTURA: MODELOS MATEMÁTICOS

Tal y como se ha descrito en el apartado precedente, la curva de ruptura (*cf.* figura 10) es representativa del funcionamiento de una columna de adsorción de lecho fijo, y su forma y característica determina el comportamiento del proceso de adsorción para un sistema adsorbato-adsorbente determinado.

Con objeto de analizar comparativamente el comportamiento de distintos sistemas, la curva de ruptura se expresa, tal y como muestra la figura 10, en términos de la concentración normalizada definida como C/C_0 , siendo C la concentración del efluente de la columna en función del tiempo (t) y C_0 la concentración de la disolución que entra en la misma. Además hay otra serie de magnitudes que es necesario conocer en relación con el funcionamiento de la columna:

- El volumen de efluente, V_{ef} , se puede establecer mediante la siguiente ecuación:

$$V_{ef} = Q_v t_T \quad [3.20]$$

siendo Q_v el caudal que circula por la columna (cm^3/min) y t_T el tiempo total en min.

- Cantidad máxima de adsorbato por unidad de masa de adsorbente o capacidad total de la columna, q_T , se puede obtener a partir de la expresión:

$$q_T = \frac{Q_V}{1000} \int_0^{t_T} (C_0 - C) dt \quad [3.21]$$

donde C_0 y C son las concentraciones del adsorbible en la entrada de la columna y efluente que emerge de ella, respectivamente.

Esta ecuación justifica que el área bajo la curva de ruptura esté representando para un tiempo dado la cantidad no adsorbida una vez sobrepasado el punto de ruptura y hasta que se alcanza el punto de saturación.

- Cantidad adsorbida por gramo de adsorbente en el punto de ruptura, q_R , que se puede obtener por la expresión siguiente:

$$q_R = \frac{Q_V}{1000 m} t_R C_0 \quad [3.22]$$

siendo t_R el “**tiempo de ruptura**”, conocido también como “**tiempo de servicio de la columna**”, y m la masa de adsorbente.

A continuación se hará referencia a los modelos matemáticos que han sido más utilizados para tratar de describir el comportamiento de las curvas de ruptura, las bases de las que parten y la forma de determinar sus parámetros característicos.

A. MODELO DE BOHART-ADAMS (B-A) Y WOLBORSKA (WK)

Fue inicialmente propuesto en 1920⁴³⁰ para sistemas gas-sólido pero posteriormente se ha utilizado también para cuantificar sistemas sólido-disolución. Estos investigadores plantearon su modelo considerando que la difusión intraparticular y la transferencia de materia externa son despreciables, y que la cinética del proceso está controlada por la reacción química superficial siendo la velocidad de adsorción proporcional a la capacidad residual del sólido y a la concentración de la especie retenida. Sobre estas bases llegan a la siguiente expresión general para la relación C_0/C :

$$\frac{C_0}{C} = \frac{e^{\frac{k_{AB} Z N_0}{u}} - 1 + e^{k_{AB} C_0 t}}{e^{k_{AB} C_0 t}} \quad [3.23]$$

Donde el significado de los magnitudes que aparecen son:

N_0 : capacidad volumétrica máxima (mg/dm^3).

Z : altura del lecho de adsorbente.

u : velocidad de flujo lineal.

C_0 y C : concentración del adsorbible a la entrada de la columna y en el efluente.

k_{AB} : constante cinética ($\text{dm}^3 \text{mg}^{-1} \text{min}^{-1}$).

Considerando que el término exponencial del numerador es habitualmente muy superior a la unidad, Adams y Bohart plantean una simplificación de la ecuación precedente aplicable esencialmente a la parte inicial de la curva de ruptura ($0.15 C_0$) y que, una vez linealizada, queda como:

$$\ln \frac{C}{C_0} = k_{AB} C_0 t - k_{AB} N_0 \frac{Z}{u} \quad [3.24]$$

Esta ecuación, conocida como **modelo de Adams y Bohart**, permite obtener los parámetros característicos, N_0 y k_{AB} , a partir de la representación de $\ln C/C_0$ en función de t .

Posteriormente, a partir de los resultados obtenidos en el estudio de la adsorción de p-nitrofenol sobre carbón activado, Wolborska *et al.*^{431, 432} observan que en el segmento inicial de las curvas de ruptura el proceso está controlado por difusión con un coeficiente de difusión constante.

Sobre esta base y teniendo en cuenta la diferencia de los perfiles de concentración entre los estados iniciales, a lo largo de la columna y al final de la curva de ruptura, desarrollan el conocido como **modelo de Wolborska (WK)** para describir la curva de ruptura en la región de bajas concentraciones representado por la ecuación 3.25.

$$\ln \frac{C}{C_0} = \frac{\beta C_0}{N_0} t - \frac{\beta Z}{u} \quad [3.25]$$

Como puede observarse la expresión es formalmente análoga a la del modelo de B-A con la diferencia de que en este caso el parámetro característico del modelo, b , estaría representando la difusividad en la película que rodea la partícula de adsorbente.

B. MODELO DEL TIEMPO DE SERVICIO DE LA ALTURA DE UN LECHO (BDST)

Este modelo conocido como modelo **BDST** (“Bed Depth Service Time”) deriva realmente de la ecuación general inicialmente deducida por Bohart-Adams (*cf.* ec. 3.23), que puede presentarse de forma linealizada como:

$$\ln\left(\frac{C_0}{C} - 1\right) = \ln\left(e^{\frac{k_{AB} Z N_0}{u}} - 1\right) - k_{AB} C_0 t \quad [3.26]$$

Hutchins en 1973 propone una simplificación de esta ecuación basada también en el hecho de que el término exponencial es muy superior a la unidad y reordenando los términos para expresarla en los siguientes términos:

$$t = \frac{N_0}{C_0 u} Z - \frac{1}{k_{AB} C_0} \ln\left(\frac{C_0}{C} - 1\right) \quad [3.27]$$

La relación lineal que determina esta ecuación entre el **t** y la altura del lecho, **Z**, es lo que se conoce como **modelo BDST**⁴³³.

Hay que señalar que este modelo y el de B-A son función de las mismas variables pero utilizadas de diferente manera. Para la ecuación de B-A la altura del lecho se considera como una constante establecida, y en las experiencias de adsorción dinámicas lo que se determina es la concentración del efluente que emerge de la columna, **C**, como función del tiempo para obtener los parámetros característicos del modelo.

En cambio, a la hora de aplicar el modelo BDST, lo que se establece es la concentración que se considere necesaria en el efluente que emerge de la columna, y se analiza como influye la altura de lecho en el tiempo necesario para conseguirla, con objeto de luego aplicar los resultados para predecir la eficiencia de la adsorción en diversas condiciones y establecer cuáles pueden ser las óptimas para la operación.

Por otra parte, de acuerdo con el modelo BDST, el tiempo de la curva de ruptura para una relación $C/C_0 = 0,5$, vendría dado por la expresión [3.28] que permitiría también establecer el valor de N_0 de la representación lineal de $t_{1/2}$ como función de **Z**:

$$t_{1/2} = \frac{N_0}{C_0 u} Z \quad [3.28]$$

Tanto el modelo B-A como el BDST han sido ampliamente utilizados hasta la actualidad para analizar comportamientos de distintos sistemas adsorbato-adsorbente, sobre todo en los implicados en la eliminación de metales tóxicos como el Pb, Cd, Cr o Hg de disoluciones o vertidos de distintos orígenes ⁴³⁴⁻⁴⁴¹.

C. MODELO DE THOMAS (TH)

El modelo de Thomas ⁴⁴² es uno de los más generales y ampliamente utilizados para describir el comportamiento del proceso de adsorción en columnas de lecho fijo. Este modelo se basa en la utilización de la isoterma de Langmuir y cinética de segundo orden reversible como fuerza impulsora del proceso. Sobre estas bases, se obtiene la siguiente expresión para la relación C/C_0 ⁴⁴³:

$$\frac{C_0}{C} = 1 + \exp [k_{TH} (q_0 m_C - C_0 V_{ef}) / Q_v] \quad [3.29]$$

Donde el significado de los magnitudes que aparecen son:

q_0 : capacidad máxima por unidad de masa de adsorbente (mg/g).

m_C : masa de adsorbente (g).

Q_v : flujo volumétrico o caudal (cm³/min).

V_{ef} : volumen de efluente (cm³) que ha atravesado la columna a un tiempo t .

C_0 y C : concentración del adsorbible a la entrada de la columna y en el efluente.

k_{TH} : constante cinética de Thomas (cm³ mg⁻¹ min⁻¹).

La forma habitual de aplicar este modelo es a través de la ecuación [3.30] donde se ha utilizado la relación $V_{ef}/Q_v = t$, y que permite obtener los parámetros característicos, q_0 y k_{TH} , a partir de la representación lineal de $\ln [(C/C_0) - 1]$ en función de t :

$$\ln \left(\frac{C_0}{C} - 1 \right) = \frac{k_{TH} q_0 m_C}{Q_v} - k_{TH} q_0 t \quad [3.30]$$

Este modelo a pesar de su frecuente utilización, teóricamente es útil cuando son despreciables las resistencias debidas a las etapas de difusión externa e intraparticular pero, al mismo tiempo, esta es su limitación fundamental, dado que la etapa de reacción química en la superficie no suele ser la limitante del proceso. Esta discrepancia es la razón

por la que en algunos estudios su aplicación como modelo para describir el proceso de adsorción en determinadas condiciones puede conducir a errores ⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷.

D. MODELO DE YOON Y NELSON (YN) Y DE WANG (W)

Yoon y Nelson ⁴⁴⁸ desarrollaron un modelo muy sencillo suponiendo que la disminución en la probabilidad de cada molécula de adsorbible para transformarse en adsorbato es proporcional al producto de su probabilidad de adsorción y desorción. Esta suposición tenía su justificación en la observación experimental de que la velocidad de cambio en la concentración de efluente, dC/dt , era proporcional a C y al número de centros activos en un momento dado, que determinaba a su vez la velocidad de adsorción.

Identificando la probabilidad de que el adsorbible no se adsorba con la relación C/C_0 y mediante un sencillo desarrollo, estos autores llegan a la sencilla ecuación 3.31:

$$\ln \frac{C}{C_0 - C} = k_{YN} t - k_{YN} t_{0.5} \quad [3.31]$$

donde $t_{0.5}$ es el tiempo requerido para retener el 50% del adsorbato inicial, y k_{YN} la constante cinética característica del modelo. Cabe destacar que este modelo, además de la simplicidad de su ecuación no requiere datos específicos referentes al adsorbato, adsorbente o parámetros del lecho ⁴⁴⁹. Evidentemente, esto también implica que su validez sea limitada para determinar variables del proceso o hacer predicciones de adsorción para variedad de condiciones.

Estudios realizados por el grupo de Wang ⁴⁵⁰ para describir las curvas de ruptura de la adsorción de iones de cobalto y cinc sobre lechos fijos les llevaron a proponer un tratamiento (**modelo de Wang**) sobre las siguientes bases:

- El proceso de adsorción es isotérmico.
- La transferencia de masa es proporcional a la fracción de iones adsorbidos y que atraviesan la columna.
- La curva de ruptura es simétrica y la dispersión axial en la columna es despreciable.

El resultado es una ecuación formalmente idéntica a la del modelo de Yoon-Nelson con la única diferencia de que estos autores denominan a la constante de velocidad k_w y que se ha aplicado con éxito a algunos estudios ⁴⁵¹.

E. MODELO DE DOSIS-RESPUESTA

Este modelo fue desarrollado inicialmente para el estudio farmacológico de distintos de procesos y su expresión general es:

$$Y = b_0 - \frac{b_0}{1 + \left(\frac{X}{b_2}\right)^{b_1}} \quad [3.32]$$

donde X representa la dosis e Y la respuesta en términos de porcentaje de la máxima respuesta posible.

En la adaptación de este modelo a procesos de adsorción ⁴⁵¹⁻⁴⁵³ la respuesta se considera como la relación C/C_0 , y la dosis se relaciona con el volumen que circula por la columna. En consecuencia b_0 debe ser 1 y la ecuación propuesta para su aplicación es la siguiente:

$$\frac{C}{C_0} = 1 - \frac{1}{1 + \left[\frac{C_0 V_{ef}}{q_0 m} \right]^a} \quad [3.33]$$

Reordenando adecuadamente la ecuación se obtiene la función lineal que aparece en la ecuación 3.34 a partir de la cual se pueden determinar los parámetros característicos, a y q_0 de la representación lineal de $\ln [(C/C_0) - 1]$ en función de V_{ef} :

$$\ln \frac{C}{C_0 - C} = a \ln V_{ef} - a \ln \left(\frac{m q_0}{C_0} \right) \quad [3.34]$$

Toda esta serie de modelos expuestos han sido aplicados en estudios de procesos de adsorción con distintos sistemas adsorbato-adsorbente. En muchos de ellos ^{401, 421, 454-458} se trabajaba simultáneamente la mayor parte de los modelos para analizar comparativamente los resultados que ofrecen y su validez a la hora de reproducir las curvas de ruptura obtenidas experimentalmente.

En cuanto a los sistemas más estudiados utilizando análisis de carácter cinético y los modelos expuestos para la determinación de parámetros característicos, cabe destacar que la mayoría de ellos se han centrado en el estudio cuyo objetivo era la eliminación de compuestos que pueden ser considerados contaminantes medioambientales como tintes⁴⁵⁹, pesticidas⁴⁶⁰ y metales pesados debido a su elevada toxicidad⁴⁶¹⁻⁴⁶³.

También son abundantes los estudios que analizan la eliminación de fármacos⁴⁶⁴⁻⁴⁷⁴ por encontrarse como contaminantes en aguas procedentes de servicios hospitalarios, industrias farmacéuticas o incluso aguas residuales de consumo. Uno de los fármacos al que se le ha dedicado más atención por ser de uso muy común es el ibuprofeno⁴⁷⁵⁻⁴⁸⁰.

En cuanto a los fármacos que van a ser objeto de estudio en nuestro trabajo existen numerosos estudios con diferentes objetivos, pero todos ellos encaminados a buscar las mejores condiciones para la eliminación de paracetamol de diferentes medios, la influencia en dicho proceso de variables como el pH o dilucidar las interacciones que pueden justificar su unión a las superficies de carbones activados de diferentes orígenes^{164, 392, 478, 481-485}. En cambio, no se ha encontrado más que un estudio que analice el proceso de adsorción de difenhidramina⁴⁸⁶, y ninguno relacionado con la posible eliminación del dextrometorfano mediante adsorción sobre carbón activo.

En relación con toda la serie de estudios indicados señalar que se han utilizado tanto análisis de adsorción en discontinuo como en flujo a través de columnas empacadas. En estos últimos se aplican los diferentes modelos que hemos expuesto para compararlos entre sí o llegar a encontrar el modelo más óptimo para utilizarlo como base, y establecer predicciones de comportamiento del proceso de adsorción en diversidad de condiciones.

3.3. FARMACOCINÉTICA

Estudia los procesos de absorción, metabolismo o biotransformación y excreción en el organismo del fármaco liberado de la forma medicamentosa (LADME: *l*iberación, *a*bsorción, *d*istribución, *m*etabolismo y *e*xcreción). Este movimiento de los fármacos está regulado por leyes expresadas por modelos matemáticos. El conocimiento preciso de la

farmacocinética tiene extraordinaria importancia y permite predecir la acción terapéutica o tóxica de los fármacos ⁴⁸⁷.

La *farmacocinética* estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos, y de sus metabolitos, en los líquidos biológicos y tejidos, así como su relación con la respuesta farmacológica, y construye modelos adecuados para interpretar estos datos. La *farmacocinética clínica* se marca como objetivo alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto terapéutico sin llegar a producir efectos tóxicos. Estudia las concentraciones plasmáticas de los fármacos en el ser humano, su relación con los efectos y la influencia que tiene sobre ellos la presencia de diversos factores fisiológicos, patológicos o iatrogenos ⁴⁸⁸.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE INTERÉS

- **BIODISPONIBILIDAD:** indica la velocidad y la cantidad (en porcentaje) del fármaco que llega a la circulación sistémica y, por lo tanto, está disponible para acceder a los tejidos y producir un efecto. La absorción propiamente dicha no es más que un elemento de esa biodisponibilidad que depende también de la eliminación presistémica. Su valor determinará la posología para alcanzar los niveles plasmáticos deseados. Desde el punto de vista cuantitativo, se mide por la cantidad absorbida, y como ésta es, en principio, la que llega a la sangre, la biodisponibilidad se valora mediante el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (AUC) ⁴⁸⁸.
- **ÁREA BAJO LA CURVA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS (AUC):** es una medida de la cantidad de fármaco que llega a la sangre (concentración plasmática del fármaco vs tiempo) ⁴⁸⁸.
- **PRIMER PASO HEPÁTICO:** metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a la circulación sistémica. La fracción de extracción hepática es la fracción del fármaco que hay en el cuerpo que se metaboliza en un solo paso por el hígado. Los fármacos con primer paso hepático suelen metabolizarse mediante el CYP3A4 y el CYP2D6, y poseen una fracción de extracción elevada, mayor de 0,7, lo que significa que menos del 30% de la dosis absorbida alcanzará la circulación sistémica ⁴⁸⁸.

- **CINÉTICA DE ABSORCIÓN:** La cinética de absorción cuantifica la entrada de fármaco en la circulación sistémica y engloba los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, disolución, absorción propiamente dicha y eliminación presistémica. Existen dos tipos de *cinética de absorción*:
 - **Absorción de orden 1 (o de primer orden):** la velocidad de absorción disminuye con la cantidad de fármaco que queda por absorberse y, por lo tanto, el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo disminuye con el tiempo de forma exponencial. Esta curva exponencial puede representarse como una recta si se representan las concentraciones en una escala semilogarítmica, siendo la constante de absorción la pendiente de dicha recta. Es característica de la mayoría de las formas farmacéuticas en las que la totalidad de las moléculas administradas están inicialmente disponibles para absorberse, y disminuyen a medida que se van absorbiendo.
 - **Absorción de orden 0:** el número de moléculas que se absorbe en la unidad de tiempo permanece constante durante toda o la mayor parte del proceso de absorción. Es característica de formas de administración como la perfusión intravenosa continua, la administración de gases anestésicos, los preparados de absorción mantenida intramusculares, subcutáneos o dérmicos, y los preparados orales de liberación lenta, en las que el número de moléculas disponibles no disminuye con el tiempo, ya que las moléculas absorbidas son repuestas desde el depósito ⁴⁸⁸.
- **C_{máx}:** concentración plasmática máxima de un fármaco alcanzada tras su administración.
- **t_{máx}:** tiempo tras la administración de un fármaco en el que se alcanzan niveles plasmáticos máximos.
- **SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN o t_{1/2e}:** es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad, mediante diversos procesos de eliminación. Es un parámetro fundamental para conocer los intervalos de aplicación de dicho fármaco. Es la inversa de la constante de eliminación:

$$t_{1/2e} = 0,693/K_e$$

Así pues, cuanto más rápida sea la eliminación del fármaco mayor será la constante de eliminación y más pequeña será su semivida de eliminación ⁴⁸⁸.

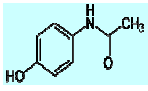
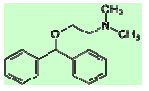
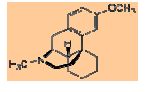
- **VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN o V_d (L o L/kg)**, también conocido como **volumen de distribución aparente (V_{da})**, es un término farmacológico usado para cuantificar la distribución de un fármaco en todo el cuerpo posterior a la administración. Se define como el volumen en el cual la cantidad administrada de fármaco necesitaría estar uniformemente distribuida para que en todos los órganos o compartimentos haya una concentración de éste igual a la que hay en el plasma sanguíneo. El volumen de distribución no es un volumen real, sino un volumen aparente que relaciona la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en un determinado momento con la concentración plasmática:

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco}}{\text{Concentración plasmática}}$$

Dicho de otra forma, el volumen aparente de distribución de un fármaco es el volumen en el que tendría que haberse disuelto la dosis administrada de un fármaco para alcanzar la concentración plasmática observada. Este volumen aparente dependerá del volumen real en el que se distribuya el fármaco, de su unión a las proteínas del plasma y de su unión a los tejidos. El volumen de distribución condiciona la dosis inicial o de carga que se administra para conseguir con rapidez concentraciones eficaces en situaciones urgentes ⁴⁸⁸.

Esta serie de conceptos son claves cuando se trata de analizar la posible influencia de procesos que pueden interferir en la farmacocinética de un determinado fármaco. Por tanto, conocer sus valores para el caso particular de los fármacos que van a ser objeto de estudio en nuestro trabajo es fundamental. Todos ellos sufren un metabolismo hepático y su excreción es renal. Los parámetros farmacocinéticos de mayor interés aparecen en la tabla 11.

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de los fármacos objeto de estudio.

FÁRMACO			
Biodisponibilidad (%)	75-90	< 50%	< 50% *
t_{máx}	10-60 min	1-4 h	2 h
V_d (L/kg)	0,9	3-7	5,0-6,4 **
Unión a proteínas (%)	< 20	80-85	0 ***
t_{1/2e} (h)	1-3	2,4-9,3	3,4-5,6

* En un estudio con perros fue del 11% ⁴⁸⁹.

** No datos disponibles en humanos, el valor referido es en perros.

*** No demostrada la unión a proteínas.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La fase inicial del tratamiento de las intoxicaciones se centra en los aspectos fundamentales del soporte vital básico, como el manejo de la vía aérea, oxigenación y ventilación, la circulación, la termorregulación (el ABCD de la resucitación) y la disponibilidad de sustrato (glucosa).

En la mayoría de intoxicaciones no se requiere la descontaminación gastrointestinal y no se realiza de rutina, aunque se considera que el carbón activado es el pilar de la descontaminación gastrointestinal. Tras una cuidadosa consideración de los riesgos, la descontaminación gastrointestinal debe ser dirigida a aquellos pacientes que tengan una exposición potencialmente amenazadora para la vida, de forma que en la actualidad se recomienda utilizarla solo en aquellas circunstancias en las cuales haya una expectativa razonable de que el resultado pueda ser mejorado con un riesgo mínimo o proporcionado.

El carbón activado es una forma altamente porosa de carbón con un área de superficie de 950-2000 m²/g que es capaz de adsorber tóxicos. La capacidad de adsorción de los diferentes carbones activados depende de la superficie que ofrecen. El carbón activado de alta área de superficie tiene mejores propiedades de adsorción cuando se compara con dosis iguales de carbón activado de baja área de superficie, y es considerado más palatable.

Los **OBJETIVOS GENERALES** de nuestro estudio son los siguientes:

1. Realizar una exhaustiva revisión bibliográfica del estado actual de los conocimientos sobre el manejo de las intoxicaciones pediátricas, dada la frecuencia e importancia de esta patología en un servicio de Urgencias de Pediatría.
2. De forma general el estudio “*in vitro*” planteado pretende analizar e interpretar el proceso de adsorción de fármacos de uso pediátrico sobre diferentes materiales carbonosos para dilucidar su eficacia terapéutica en situaciones de intoxicaciones

medicamentosas. Como fármacos se han seleccionado el paracetamol, el hidrocloreuro de difenhidramina y el hidrobromuro de dextrometorfano, todos ellos de uso habitual en Pediatría. Los materiales carbonosos seleccionados para actuar como adsorbentes han sido también tres: carbón activado granular, carbón activado en polvo y una fibra de carbón activada.

El estudio se ha centrado concretamente en la consecución de los siguientes

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Establecer las características texturales de los tres adsorbentes seleccionados para analizar en qué medida pueden condicionar el proceso de adsorción de los fármacos.
2. Obtener las isothermas de adsorción de equilibrio de cada fármaco con cada uno de los adsorbentes con el fin de determinar los parámetros característicos de cada sistema adsorbente-adsorbato.
3. Analizar comparativamente los resultados de equilibrio para deducir información sobre sus posibilidades terapéuticas ante intoxicaciones pediátricas por fármacos.
4. Estudiar el proceso de adsorción desde el punto de vista cinético para cada fármaco con cada uno de los adsorbentes a través de la obtención de curvas de ruptura.
5. Interpretar dichas curvas de ruptura mediante los modelos apropiados para obtener parámetros que permitan llegar a establecer la potencialidad de los diferentes adsorbentes en cuanto a su posible efectividad real en el tratamiento de intoxicaciones pediátricas medicamentosas.

5. MATERIALES Y MÉTODOS



5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. MATERIALES

5.1.1. FÁRMACOS

PARACETAMOL

De la firma comercial FAGRON C como Paracetamol pH EU con una riqueza del 99.2% en forma de polvo blanco y cristalino con una solubilidad en agua de 12,78 mg/mL (20 °C).

Su fórmula molecular es $C_8H_9NO_2$ (Pm=151.17 g/mol) y su estructura aparece recogida en la figura 11. Su nombre sistemático conforme a las normas de la IUPAC es N-(4-hidroxifenil)etanamida también conocido como N-(4-hidroxifenil)acetamida.

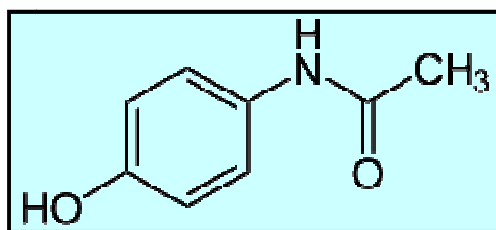


Figura 11. Estructura del Paracetamol.

En cuanto a las propiedades químicas del paracetamol en virtud de su estructura, el grupo $-OH$ le confiere propiedades ácidas, aunque débiles ($pK_a= 9.9$), y la consiguiente reacción con bases. Teniendo en cuenta que nuestro objetivo será analizar el proceso de adsorción sobre diferentes materiales carbonosos, es de interés tener en cuenta la posibilidad que presenta la molécula, como adsorbato, de interacciones con posibles adsorbentes.

En este sentido, el grupo $-OH$ podría hacer factible asociaciones intermoleculares por enlaces de H tanto con el O del OH de otra molécula como con el O del carbonilo $C=O$, siendo éstas últimas de carácter marcadamente más fuertes.

Por otra parte, el grupo acetamida $-NH-CO-CH_3$ también podría dar lugar a interacciones por enlace de hidrógeno más fuertes a través del H de la amina (NH) y el

O del carbonilo (C=O) de otra molécula; estas uniones son las mismas que tienen lugar en las proteínas o ácidos nucleicos.

Por lo que se refiere a las propiedades espectroscópicas de este fármaco, el espectro UV-Visible obtenido aparece reflejado en la figura 12, y como puede verse presenta un máximo de absorción característico a 243.0 nm.

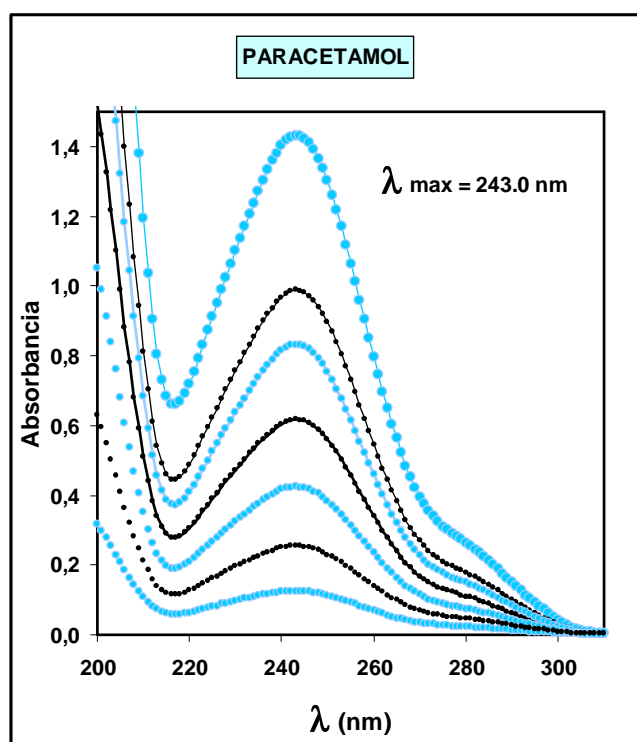


Figura 12. Espectro de Absorción del Paracetamol.

HIDROCLORURO DE DIFENHIDRAMINA

De la firma comercial FAGRON C como Difenhidramina HCl PH EU (Pm=291.80 g/mol) con una riqueza del 99.8% en forma de polvo blanco y cristalino con una elevada solubilidad en agua.

Su fórmula molecular como especie neutra es $C_{17}H_{21}NO$ (Pm=255.4 g/mol) y su estructura aparece recogida en la figura 13. Su nombre sistemático conforme a las normas de la IUPAC es 2-benzhidriloxi-*N,N*-dimetil-etanamina o 8-cloro-1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona.

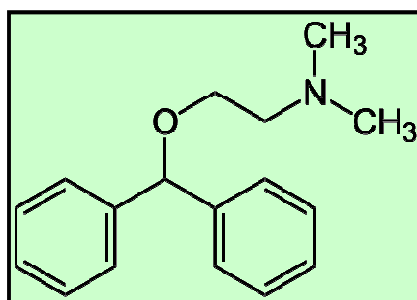


Figura 13. Estructura de la Difenhidramina.

Desde el punto de vista químico, el grupo éter $-O-$ se caracteriza por ser muy poco reactivo y no ser susceptible de formar asociaciones por enlaces de H. Por su parte, el grupo $-N(CH_3)_2$, una amina terciaria, confiere al compuesto propiedades básicas y la consiguiente posibilidad de reaccionar con ácidos que lleva a su protonación para dar el grupo $-N^+(CH_3)_2 Cl^-$ en el caso particular del compuesto utilizado en este trabajo. Este grupo tampoco hará factible las asociaciones por enlaces de hidrógeno.

Las propiedades espectroscópicas de este fármaco aparecen reflejadas en la figura 14, presentando un máximo de absorción a una longitud de onda de 258.0 nm en el que la sensibilidad para su detección será la más óptima.

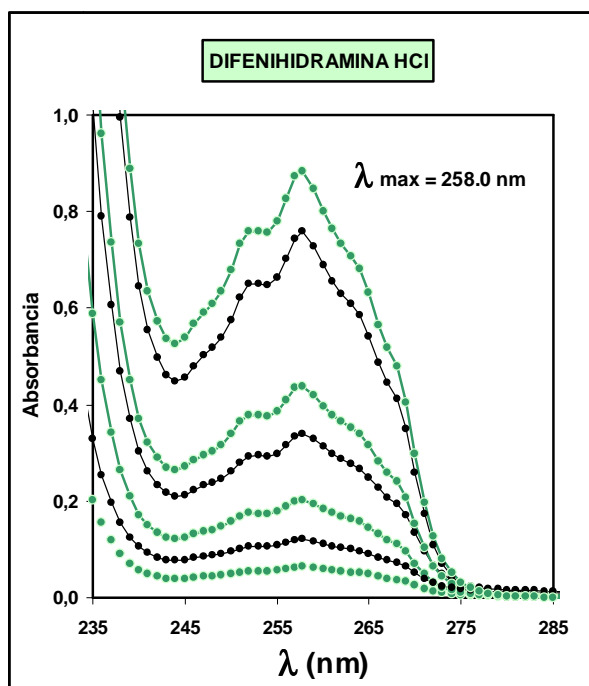


Figura 14. Espectro de Absorción de la Difenhidramina HCl.

HIDROBROMURO DE DEXTROMETORFANO

La fórmula molecular de este compuesto es $C_{18}H_{25}NO$ ($Pm=271.4$ g/mol), y su nombre sistemático conforme a las normas de la IUPAC es D-(+)-3-metoxi-17-metil-(9 α ,13 α ,14 α)-morfinano. El producto utilizado ha sido suministrado también por la firma comercial FAGRON C como Dextrometorfano HBr-H₂O ($Pm=370.3$ g/mol) en forma de polvo blanco muy soluble en agua con un grado de pureza del 100%.

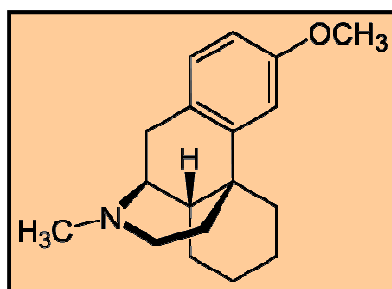


Figura 15. Estructura del Dextrometorfano.

En la figura 15 se muestra la estructura de este compuesto en su forma neutra y en la figura 16 sus características espectroscópicas.

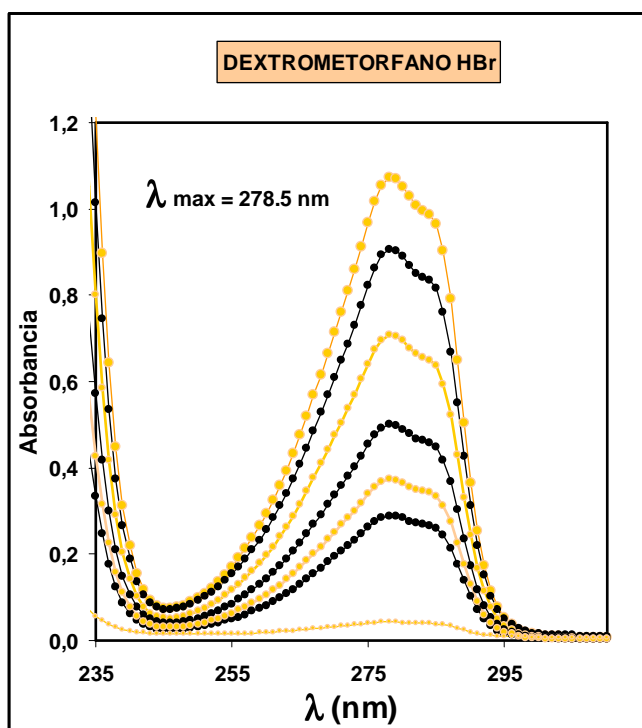


Figura 16. Espectro de absorción del Dextrometorfano HBr.

En cuanto a la estructura, pese a su aparente diferencia con la difenhidramina, químicamente son compuestos muy similares. Presenta un grupo éter -O- muy poco

reactivo y sólo sensible a ácidos minerales muy fuertes, y un grupo amino terciario $R-NCH_3-R1$ cuyas propiedades básicas permitirán su reacción con ácidos para dar la correspondiente sal de amonio cuaternario como es el caso del compuesto utilizado. Ninguno de los grupos permitirá la formación de asociaciones por enlaces de hidrógeno.

Por lo que se refiere a las propiedades espectroscópicas, el máximo de absorción que aparece en el espectro UV-Visible a 278.5 nm se ha seleccionado para el análisis de este fármaco para contar con la mayor sensibilidad posible en los análisis.

5.1.2. ADSORBENTES: MATERIALES CARBONOSOS

CARBÓN ACTIVADO CNR 115 99107: activado químicamente con ácido fosfórico a partir de materias renovables y suministrado por la casa Norit en forma granular. Antes de ser utilizado se le ha sometido a sucesivos lavados en agua en ebullición para conseguir la eliminación del polvo existente en el mismo. Tras el filtrado de la disolución de lavado, se procedía a su adecuado secado para eliminar la humedad residual antes de ser utilizado en las experiencias de adsorción.

CARBÓN ACTIVADO A-Supra: de la casa Norit, en forma de polvo. Es un producto totalmente natural, que cumple con los estándares requeridos para usos medicinales. Se obtiene por activación con vapor de agua de un carbón mineral previamente carbonizado. Se usa como antídoto en el caso de intoxicaciones y también en la purificación de productos farmacéuticos.

FIBRA DE CARBÓN ACTIVADA KYNOL ACC 505-15: en forma de tela y obtenida por carbonización y activación de una fibra textil fenólica, Novoloid, fabricada y suministrada por Kynol, Japón. Esta fibra se obtiene mediante la polimerización de fenol y formaldehído en presencia de un catalizador ácido. Inicialmente se obtiene una resina polimérica, Novolac, con una estructura tridimensional cruzada y amorfa, semejante a las resinas fenólicas y con un contenido en carbono de aproximadamente el 78%. Con la adición de formaldehído se forma la fibra Novoloid, cuya composición es aproximadamente: 76% de carbón; 18% de oxígeno y 6% de hidrógeno.

Debido a su estructura, la fibra Novoloid es insoluble y posee unas propiedades físicas y químicas que claramente la distinguen de todas las demás fibras naturales y artificiales. Esto ha supuesto el reconocimiento oficial de la Comisión Federal del Comercio de los Estados Unidos del término genérico Novoloid para designar aquellas fibras con un contenido al menos del 85% de fibra cruzada Novoloid.

En general las fibras de carbón poseen importantes ventajas frente a los carbones activados como por ejemplo su pequeño diámetro, que minimiza las limitaciones difusionales en los poros durante los procesos de adsorción, siendo el proceso cinético de adsorción más rápido. Además, pueden presentarse en formas físicas especiales, como fieltros, cordones y telas, siendo esta última la utilizada en nuestro trabajo que facilita su uso en los diferentes procesos y aplicaciones. El principal inconveniente es su elevado precio, lo que limita su uso a gran escala.

Un aspecto de interés en relación con los materiales carbonosos a la hora de ser utilizados como adsorbentes es el relativo a su estructura y grupos funcionales presentes en la superficie, y que pueden representar puntos específicos o facilitadores del anclaje de diferentes tipos de adsorbibles en función de sus características químicas.

Han sido muchos los trabajos realizados utilizando diversidad de técnicas: métodos químicos^{490, 491}, desorción a temperatura programada⁴⁹²⁻⁴⁹⁷, espectroscopía electrónica de Rayos-X⁴⁹⁸ y espectroscopía infrarroja⁴⁹⁹ con el propósito de buscar información en este sentido.

Los estudios de desorción termoprogramada han sido los más numerosos y, aunque no todos los trabajos son concordantes en su totalidad, existe suficiente información y acuerdo para defender la existencia de la estructura que aparece reflejada en la figura 17^{500, 501}.

La diversidad de grupos funcionales presentes en la superficie de los carbones activados, en mayor o menor medida, y sus posibles interacciones con las moléculas que se van a adsorber es de interés cuando se trata de interpretar los comportamientos en los procesos de adsorción.

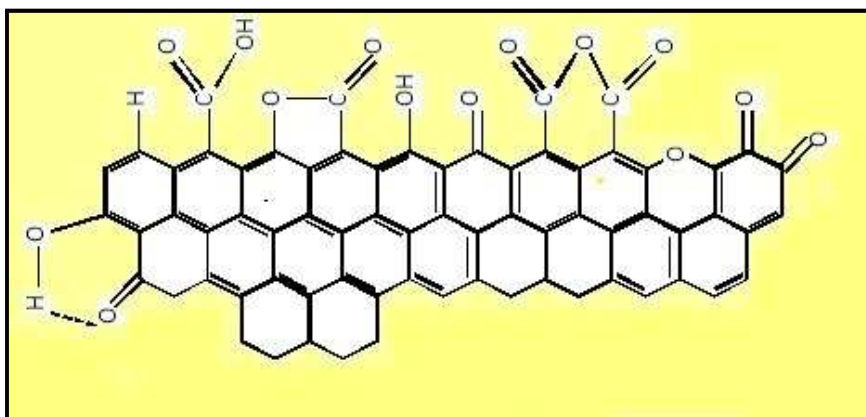


Figura 17. Grupos superficiales oxigenados en materiales carbonosos.

Finalmente, con objeto de simplificar la presentación de resultados para estos materiales se utilizará la siguiente nomenclatura: **AC-CNR** para el carbón activado CNR 115, **AC-Supra** para el carbón activado A-Supra, y **ACF** para la fibra de carbón activada KYNOL ACC 505-15.

5.1.3. OTROS REACTIVOS Y MATERIALES

Gases: suministrados por Air Liquide y utilizados en el proceso de caracterización textural de los adsorbatos utilizados.

- Nitrógeno líquido usado como baño termostático en los equipos de adsorción.
- Nitrógeno gas de elevada pureza (>99.998%), empleado como adsorbato en la medida de áreas superficiales, y en la eliminación del oxígeno de disoluciones utilizadas en los estudios cinéticos.
- Helio de elevada pureza (>99.998%), para la calibración de los espacios libres de los bulbos portamuestras en los equipos de adsorción.

Agua: desionizada y purificada con un equipo Milli-Q Gradient A UV Millipore, de la casa Rios S.

Filtros: de la firma Jet Biofil adaptados para jeringa y que se diseñan en distintas modalidades (*cf.* figura 18) caracterizadas por el tipo de membrana (PVDF, PES, Nylon, etc) y el tamaño de microporo.



Figura 18. Filtros Biofil.

La utilización de estos filtros fue necesaria en todos los estudios realizados con AC-Supra porque era necesario separar la disolución en contacto con el AC-Supra, antes de proceder a la cuantificación del fármaco correspondiente. Se utilizaron concretamente filtros con membrana PES y tamaño de poro de 0,2 μm , y con membrana PVDP y un tamaño de poro de tan solo 0,1 μm .

5.2. MÉTODOS EXPERIMENTALES

5.2.1. CUANTIFICACIÓN DE FÁRMACOS

El análisis cuantitativo de los diferentes fármacos se ha llevado a cabo utilizando la espectrofotometría UV-Visible y un UV-1603 de la casa Shimadzu. Una vez conocido el espectro de absorción y seleccionada la longitud de onda de trabajo (*cf.* figuras 12, 14 y 16), ha sido necesario proceder a comprobar el cumplimiento de la ley de Beer-Lambert que establece lo siguiente:

$$A = \epsilon I C$$

donde **A** es la absorbancia de la muestra, **I** el paso óptico, **C** la concentración de la especie que absorbe, expresada en nuestro caso en mg/dm^3 y ϵ el denominado coeficiente de absorción característico de cada especie a cada λ .

En las figuras 19 y 20 se muestran los resultados obtenidos con los distintos fármacos objeto de estudio en lo referente a la comprobación de esta ley.

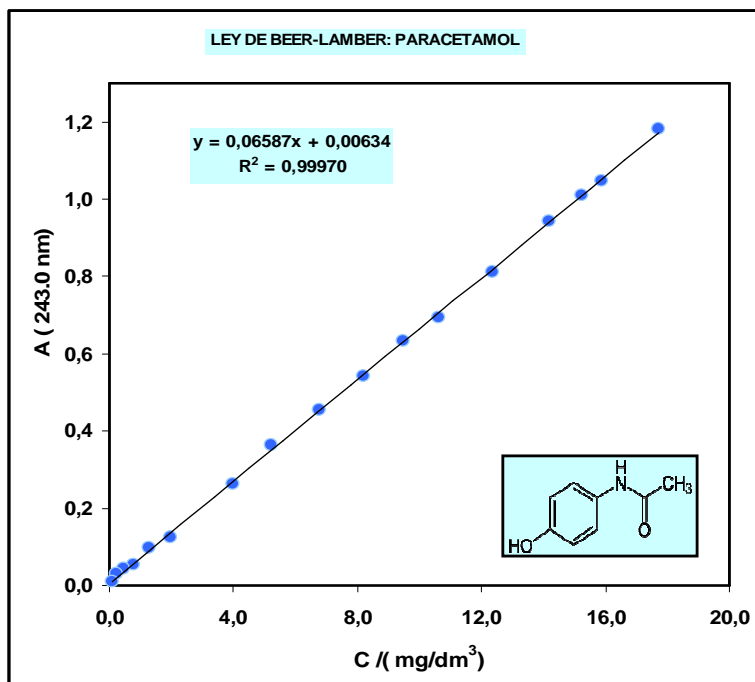


Figura 19. Ley de Beer-Lambert para el paracetamol.

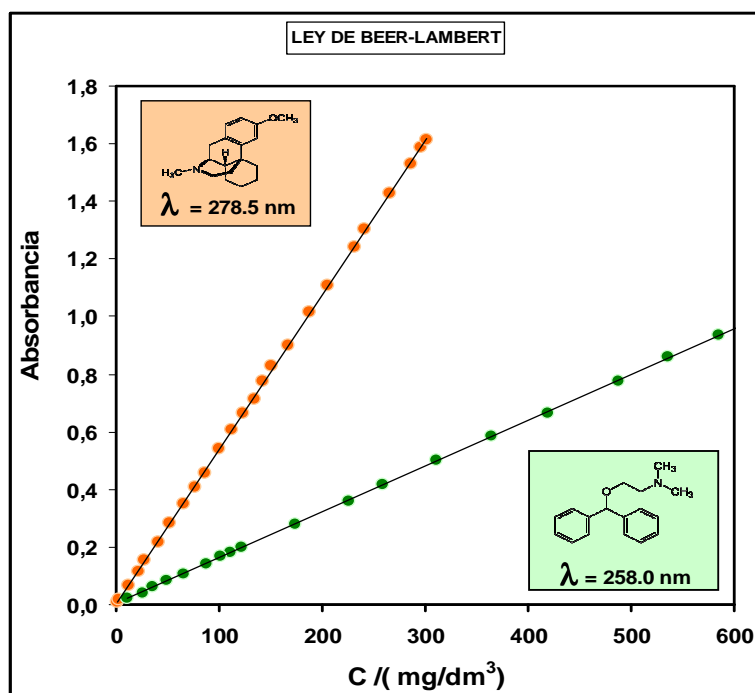
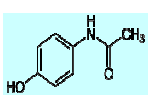
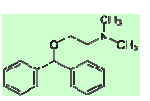
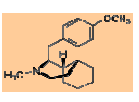


Figura 20. Ley de Beer-Lambert para la difenhidramina HCl y el dextrometorfano HBr en disolución acuosa.

Como puede verse, ambas figuras ponen claramente de manifiesto el adecuado cumplimiento de la ley de Beer-Lambert en un amplio margen de concentraciones que comprende las dosis de los fármacos con los que se ha trabajado para hacer los estudios de

adsorción sobre los diferentes carbones. Los coeficientes de absorción obtenidos a partir de los ajustes de regresión lineal de las representaciones precedentes aparecen en la siguiente tabla.

Tabla 12. Coeficientes de absorptividad de los fármacos en disolución acuosa.

FÁRMACO			
ϵ ($\text{cm}^{-1} \text{g}^{-1} \text{dm}^3$)	65.87	1.59	5.37

Cabe destacar el elevado coeficiente de absorción del paracetamol frente a los otros dos fármacos objeto de estudio. Por ello en los análisis de adsorción de este fármaco, así como con concentraciones altas de dextrometorfan HBr, fue necesario proceder a la dilución de las muestras para la adecuada cuantificación espectrofotométrica del fármaco.

5.2.2. CARACTERIZACIÓN TEXTURAL

Uno de los aspectos fundamentales en cualquier estudio de adsorción es el conocimiento de las características texturales de los adsorbentes utilizados. Éstas y las propiedades de los adsorbatos que van a interactuar con ellos es lo que determinará el comportamiento en el proceso de adsorción.

La caracterización textural de todos los adsorbentes utilizados se ha analizado a partir de las isothermas de adsorción de nitrógeno mediante el modelo BET (*cf.* Introducción, Apartado 3.1.2).

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) define la textura de un sólido poroso como “la geometría detallada del espacio de huecos y poros”³²⁶. La porosidad es un concepto relacionado con la textura y se refiere al espacio poroso en un material. Teniendo en cuenta los problemas que conlleva la caracterización textural de sólidos microporosos, todas las muestras de los adsorbentes utilizados en este trabajo se han analizado a partir de las isothermas de adsorción de los gases, nitrógeno y dióxido de carbono.

Las isothermas de adsorción-desorción de N₂ a 77 K proporcionan información sobre la microporosidad de mayor tamaño (0.7-2.0 nm) y la mesoporosidad. Por su parte, las isothermas de adsorción de CO₂ a 273 K, permiten caracterizar los microporos menores de 0.7 nm. En este trabajo, la PSD se ha establecido utilizando el software de DFT de Micromeritics Instrument Corporation basado en la generalización de Olivier³⁴².

Las isothermas de adsorción-desorción de N₂ a 77 K se obtuvieron en un sistema volumétrico, Micromeritics ASAP 2010, que utiliza tres sensores de presión, de 0 a 1, de 0 a 10, y de 0 a 1000 mmHg. El equipo consta de un sistema de desgasificación y otro de adsorción.

En el primero, alrededor de 0.35 g de muestra se desgasifican a 350 °C utilizando una bomba rotatoria de aceite que alcanza vacíos hasta 10⁻³ mmHg. Una trampa de nitrógeno líquido entre la bomba y el tubo portamuestras protege las muestras de contaminación por el aceite.

Concluida la desgasificación, el tubo se cierra automáticamente mediante un tapón especial, y se coloca en el sistema de adsorción, donde se alcanzan vacíos de hasta 10⁻⁷ mmHg mediante la combinación de una bomba rotatoria y una bomba turbomolecular. El sistema de adsorción consta de dos tubos, ambos con camisa isotérmica: uno corresponde al portador de la muestra adsorbente, mientras que el otro tiene como finalidad medir la presión de vapor cada dos horas de experimentación.

Para presiones bajas, en las que los valores de p/p^0 son inferiores a 0.00275 se realiza la isoterma mediante inyecciones progresivas de gas al sistema, hasta conseguir que la muestra adsorba alrededor de 5 cm³ g⁻¹. La adsorción del gas se produce de forma continua hasta el equilibrio, que se considera alcanzado cuando en un intervalo de tiempo de 500 segundos la velocidad de cambio de presión del punto medio no supera el 0.01% de la presión. En ese momento el programa mide la presión media y, al conocer de antemano tanto la presión como el volumen iniciales, determina el volumen exacto de gas adsorbido.

Para la adsorción a presiones más altas y para la desorción, el programa tiene predeterminados los valores de las altas presiones de equilibrio, calculando el volumen adsorbido cuando alcanza el equilibrio.

El último punto de desorción se determina a $p/p^0=0.02$ para comprobar si existe retención de gas a bajas presiones. Previamente se realiza el calibrado de la cámara de dosificación con un volumen conocido, así como el volumen libre, que corresponde al espacio del tubo portador de la muestra desde la válvula que lo pone en contacto con el volumen del sistema.

El calibrado de los tubos portamuestras se realiza con los tubos vacíos y se corrige el volumen de la muestra a partir de sus valores de masa y densidad real. Este método evita la aparición de fenómenos de atrapamiento de helio a baja presión, que se produce en los materiales carbonosos y algunas zeolitas, cuando se calibra con helio.

Los calibrados se realizan tanto a temperatura ambiente como a 77 K para tener en cuenta las correcciones de no idealidad y de transpiración térmica a presión baja.

La figura 21 muestra las isotermas de adsorción-desorción de N_2 a 77 K de los tres materiales carbonosos adsorbentes. De acuerdo con la clasificación de la IUPAC³²⁶ todas ellas son del Tipo I.

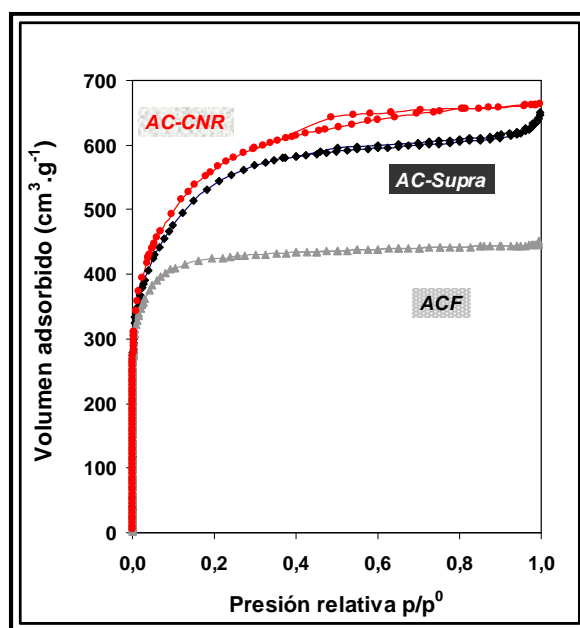


Figura 21. Isotermas de adsorción-desorción de N_2 a 77 K.

Se observa que la fibra de carbón activada, ACF, muestra una isoterma con una subida muy rápida a presiones relativas muy bajas y un codo muy pronunciado, clásico de materiales con una naturaleza altamente microporosa. Sin embargo, los carbones

activados, AC-CNR y AC-Supra, presentan un codo más ancho, con una meseta algo inclinada, indicativa de la existencia de una microporosidad más ancha. La mayor capacidad de adsorción de N_2 corresponde al carbón AC-CNR, seguido del carbón AC-Supra y finalmente la fibra ACF.

El análisis de estas isothermas, de acuerdo con los diferentes modelos BET, D-R y DFT, nos ha permitido caracterizar los diferentes materiales. La teoría DFT en particular proporciona información no sólo de la microporosidad (0-2 nm), sino también de la mesoporosidad (2-50 nm).

En la figura 22 se muestra la distribución de tamaño de microporo para los tres adsorbentes. Se comprueba que para anchuras de poro menores de aproximadamente 1.5 nm prácticamente los tres adsorbentes presentan el mismo incremento de volumen. En la zona de microporo de mayor tamaño el mayor incremento de volumen corresponde al AC-Supra, seguido del carbón AC-CNR y finalmente la fibra.

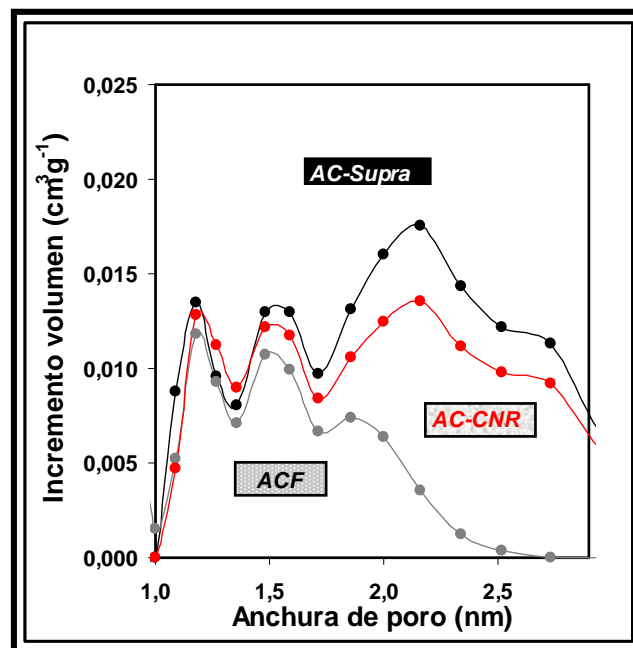


Figura 22. Distribución de microporo.

Por su parte, la figura 23 muestra la distribución de mesoporos permitiendo comprobar como la fibra ACF apenas posee mesoporosidad; el carbón AC-CNR posee mesoporosidad en un intervalo muy pequeño, de 2 a 12 nm aproximadamente; y

finalmente el carbón AC-Supra posee una distribución de mesoporosidad más ancha, que se extiende a todo el intervalo de tamaño de mesoporo.

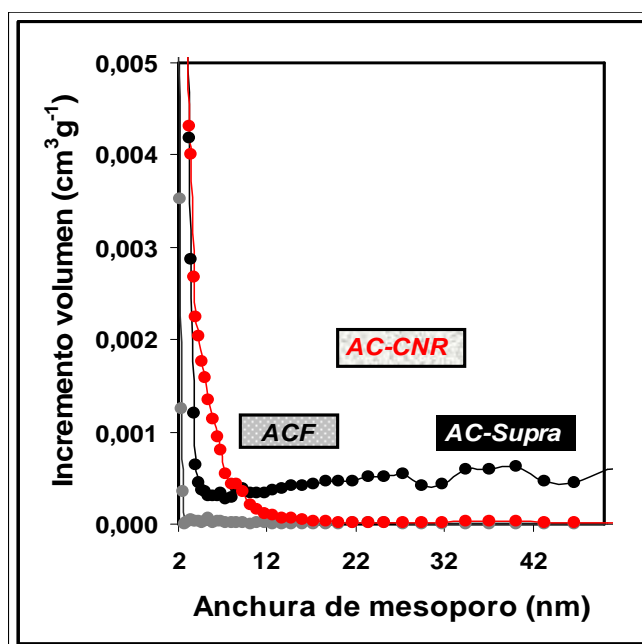


Figura 23. Distribución de mesoporo.

En la tabla 13 se recogen los valores de los parámetros texturales obtenidos a partir de las isothermas de adsorción-desorción de N₂ a 77 K empleando un valor de la densidad de N₂=0.818 cm³ g⁻¹ y un factor β=0.34. Dichos parámetros representan:

- S_{BET}: área superficial específica.
- V₀(N₂): volumen de microporo de mayor tamaño.
- V_t: volumen total de poro.
- V_{mes}: volumen de mesoporo.

Tabla 13. Parámetros texturales de los adsorbentes.

<i>Adsorbente</i>	S _{BET} m ² g ⁻¹	V ₀ (N ₂) cm ³ g ⁻¹	V _t cm ³ g ⁻¹	V _{mes} cm ³ g ⁻¹
AC-CNR	1970	0.788	1.011	0.273
AC-Supra	1896	0.675	0.946	0.271
ACF	1654	0.613	0.680	0.067

Los datos ponen de manifiesto que los tres adsorbentes presentan valores de área superficial y volumen de microporo muy elevados, siendo los más altos los de los carbones activados. Además, estos carbones presentan algo de mesoporosidad lo que conlleva que su volumen total de poro sea superior al de la fibra de carbón.

Por último, la información obtenida con SEM en relación con la superficie exterior de los diferentes adsorbentes se obtuvo utilizando un microscopio electrónico de barrido Zeiss mod. DSM 940 del Servicio General de Microscopía Electrónica de la Universidad de Salamanca.

El microscopio lleva incorporado un analizador de Rayos X de energía dispersiva EDX (Energy-Dispersive X-Ray) para el análisis elemental de partículas que constituyen la superficie del sólido. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 24 con distintos aumentos que permiten observar diferencias significativas.

La ACF es una fibra cilíndrica, con un aspecto homogéneo. Su superficie es uniforme aunque algo rugosa con zonas ligeramente erosionadas. En cambio, los carbones muestran un aspecto heterogéneo. El carbón AC-CNR con una gran cantidad de recovecos y grietas, y el carbón AC-Supra al ser un carbón en polvo tienen mayor superficie disponible.

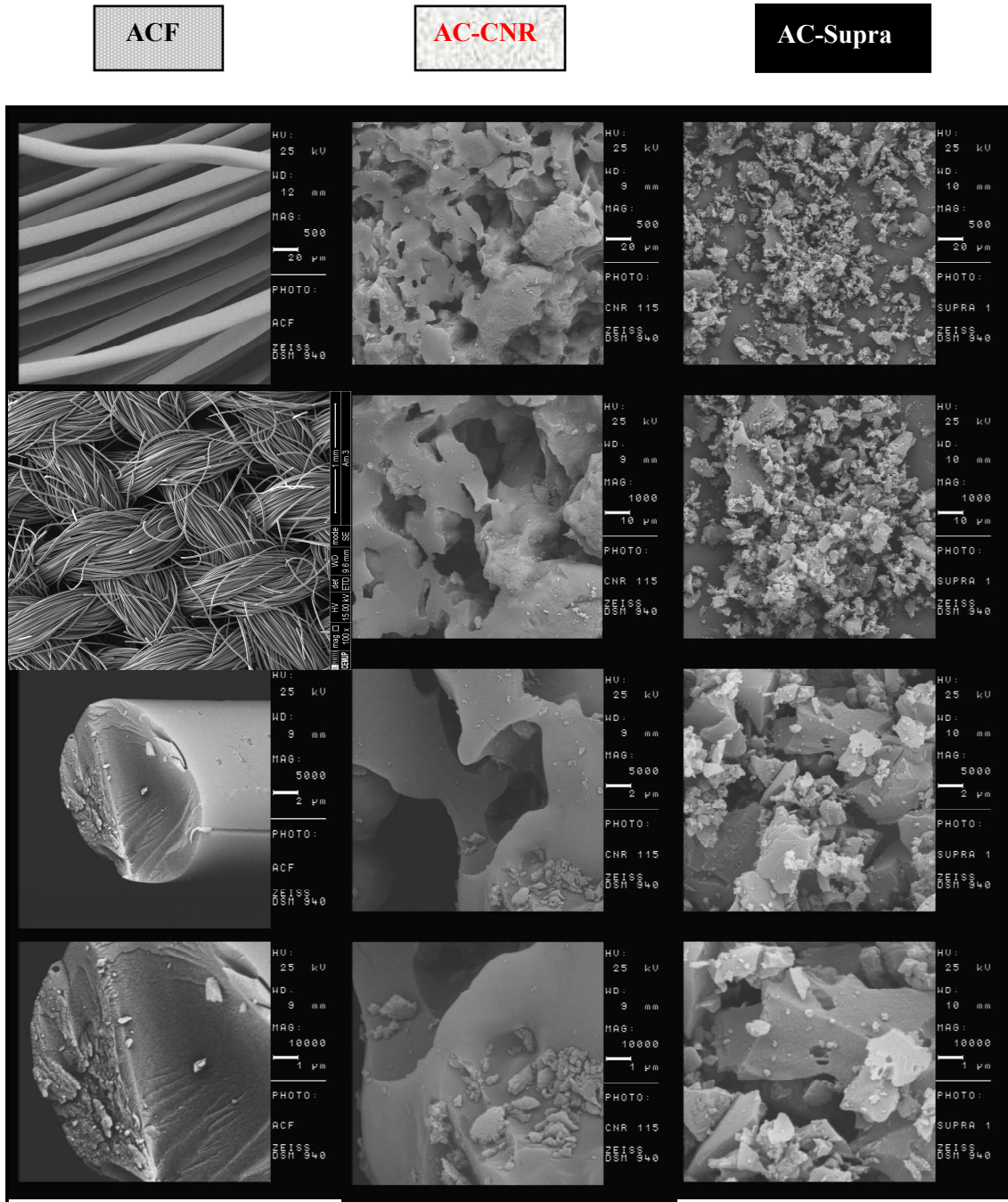


Figura 24. Microfotografías SEM de los tres adsorbentes.

5.2.3. ISOTERMAS DE ADSORCIÓN

Para determinar la capacidad de adsorción en el equilibrio de los diferentes adsorbentes se obtuvieron las isotermas de adsorción en disolución mediante el siguiente procedimiento:

- 1° Pesar con precisión de 0.01g cantidades iguales de disolución del fármaco objeto de estudio de concentración perfectamente conocida por cuantificación espectrofotométrica que se modificaron según los estudios entre 80-250 cm^3 . Dichas medidas se efectuaban directamente en los frascos donde la disolución iba a estar en contacto con el adsorbente.
- 2° Añadir a cada una de las disoluciones cantidades variables del adsorbente pesado con una precisión de 0.1 mg.
- 3° Los frascos, perfectamente cerrados, se colocaban en un baño termostático situado en un agitador acoplado a un controlador que garantizaba la agitación constante de las muestras a una temperatura de 37 °C tal y como muestra la figura 25. El contacto de adsorbato y adsorbente se prolongaba durante un período de 6 días tras haber comprobado que era un tiempo suficiente para que pudiera alcanzarse el equilibrio.



Figura 25. Equipamiento utilizado para la obtención de las isotermas de adsorción.

- 4° Una vez alcanzado el equilibrio y, tras dejar reposar las mezclas durante 1h, se tomaban muestras de la disolución en equilibrio con el adsorbente para proceder a

su análisis. En el caso del AC-CNR y de la ACF dicha toma de muestras se efectuaba directamente de la disolución sobrenadante. En cambio, en el caso del AC-Supra, debido a su dispersión en suspensión en la disolución sobrenadante fue necesario proceder a tomar muestras utilizando jeringuillas provistas de los adecuados filtros para garantizar la ausencia del adsorbente en la disolución que se iba a analizar. Previamente, fue preciso comprobar que los filtros utilizados no retenían ninguno de los fármacos. Además, para garantizar la validez de los análisis en las distintas condiciones, se procedía a obtener 5 filtrados de cada muestra en equilibrio para contrastar los resultados que se obtenían.

5° Finalmente, se procedía a cuantificar el fármaco correspondiente espectrofotométricamente para determinar la concentración en la muestra en equilibrio y poder obtener la cantidad de fármaco adsorbida mediante la siguiente expresión:

$$m_{\text{adsorbida}} = V_{\text{disolución}} (C_0 - C_e)$$

donde C_0 y C_e representan las concentraciones iniciales y en el equilibrio, respectivamente, y $V_{\text{disolución}}$, el volumen total de disolución con el que había estado en contacto el adsorbente.

Esta masa adsorbida dividida por la masa de adsorbente utilizado en cada muestra permitía obtener la isoterma de adsorción mediante su representación como función de las concentraciones de equilibrio establecidas.

Cabe señalar que este análisis en muchas ocasiones no podía hacerse de forma directa sobre la muestra extraída del sistema en equilibrio por los elevados valores de absorbancia. En esos casos se procedía a hacer las diluciones por quintuplicado para obtener el resultado como media de dichos análisis. En la figura 26 se muestran los valores de SD relativa asociados a las medidas realizadas. Como puede verse dichos valores no superan en ningún caso el 4% y que representa una alta precisión en las determinaciones realizadas.

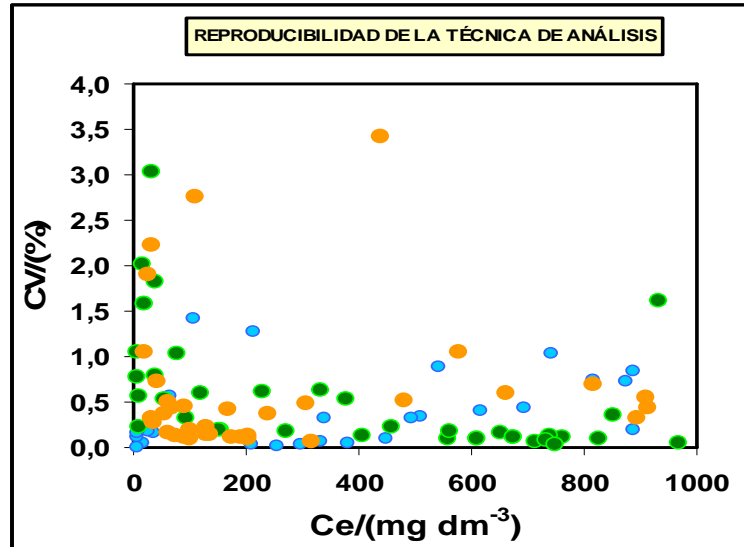


Figura 26. Coeficiente de variación de las determinaciones cuantitativas de los diferentes fármacos.

A título de ejemplo, en la figura 27 se muestra una de las isotermas de adsorción obtenidas siguiendo el procedimiento descrito para el caso particular de la adsorción de dextrometorfano sobre AC-Supra. Aparecen en ella superpuestos los resultados obtenidos en los diferentes filtrados realizados de cada muestra mostrando el alto grado de reproducibilidad también en este proceso.

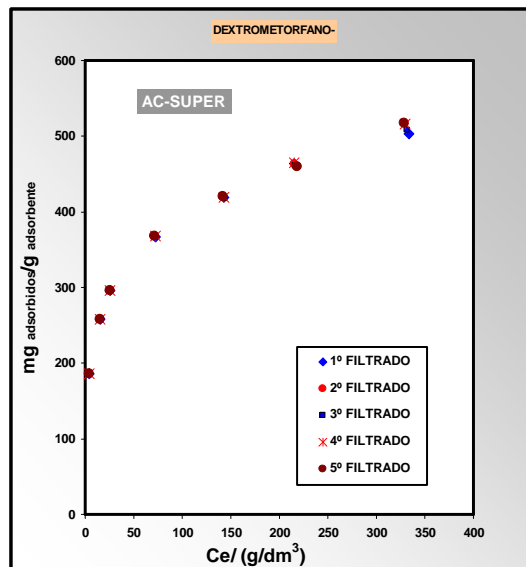


Figura 27. Isotermas de adsorción con AC-Supra: reproducibilidad de resultados.

5.2.4. ANÁLISIS CINÉTICO: CURVAS DE RUPTURA

La información más esencial a la hora de deducir la eficacia terapéutica de los materiales carbonosos estudiados ante los procesos de intoxicación por los fármacos analizados es la relación con la velocidad del proceso de adsorción. Para obtenerla, se realizaron análisis en flujo del proceso de adsorción para disponer de las denominadas curvas de ruptura de cada fármaco con cada uno de los adsorbatos. Dichos análisis se realizaron en la instalación que aparece en la figura 28 y que se esquematiza en la figura 29 para facilitar la comprensión de su funcionamiento.



Figura 28. Instalación diseñada para el análisis cinético del proceso de adsorción.

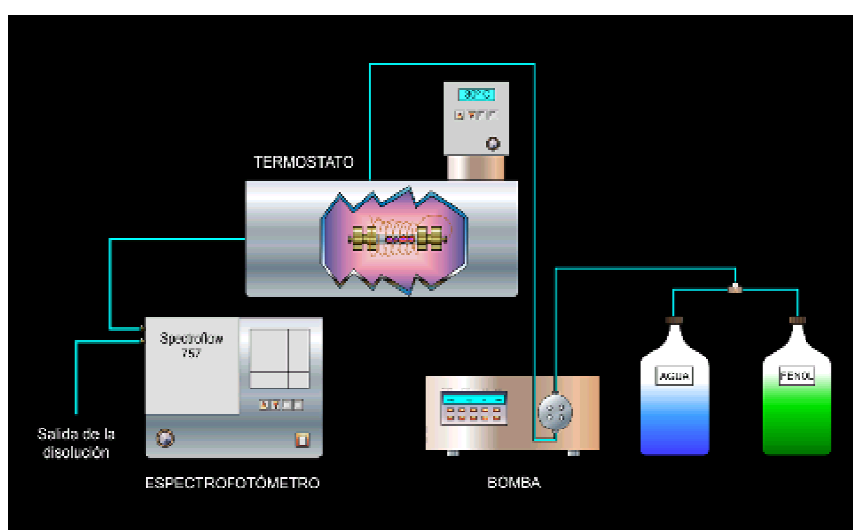


Figura 29. Esquema de funcionamiento de la instalación para los estudios cinéticos.

La instalación consta una cámara de adsorción de $\frac{1}{4}$ de pulgada O.D. y 8.0 cm de longitud donde se introduce una cantidad conocida de adsorbente formando un lecho compacto. Dispone de placas filtrantes en los extremos que permiten el paso de la corriente líquida y evitan que el adsorbente salga de su interior. Dicha cámara se encuentra sumergida en un baño termostático que mantiene la temperatura constante a 37.0 °C.

La disolución del adsorbato (los fármacos objeto de análisis) se encuentra almacenada en un depósito y se impulsa a través del lecho, con un caudal constante de 2.0 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$, mediante una bomba de HPLC modelo LC-10AS de la casa Shimadzu durante el tiempo suficiente para saturar prácticamente el adsorbente. La disolución resultante después de atravesar el lecho se analiza en continuo mediante un detector UV-Visible (*UV-1603* de la casa Shimadzu). La representación de la absorbancia recogida por el detector frente al tiempo proporciona lo que se conoce como curva de ruptura.

Con el propósito de hacer análisis comparativo de diferentes resultados cinéticos, es habitual normalizar las representaciones considerando el cociente A/A_0 , como función del tiempo, siendo A_0 la absorbancia proporcional a la concentración inicial de entrada en el lecho de adsorbato. A título de ejemplo, en la figura 30 se muestra la curva de ruptura obtenida para el proceso de adsorción de paracetamol sobre AC-CNR.

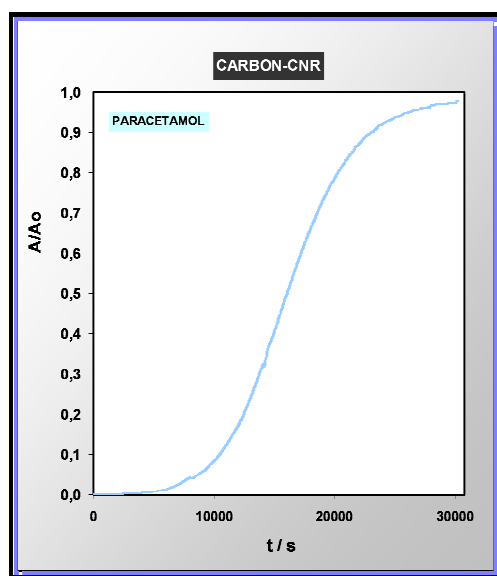


Figura 30. Resultado del análisis cinético del proceso de adsorción: curva de ruptura.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. ISOTERMAS DE ADSORCIÓN EXPERIMENTALES

6.1.1. DATOS EXPERIMENTALES

Siguiendo la metodología expuesta en el apartado de materiales y métodos se obtuvieron las isotermas de equilibrio de adsorción de los fármacos objeto de estudio sobre los materiales carbonosos propuestos como adsorbentes.

A título de ejemplo, en la figura 31 se muestran los resultados obtenidos para el caso de la adsorción de los tres fármacos sobre el AC-CNR. Se representa la variable “ q ” (mg de fármaco adsorbido por g de adsorbente) en función de la concentración de equilibrio, C_e . Esta dependencia constituye la isoterma de adsorción obtenida experimentalmente.

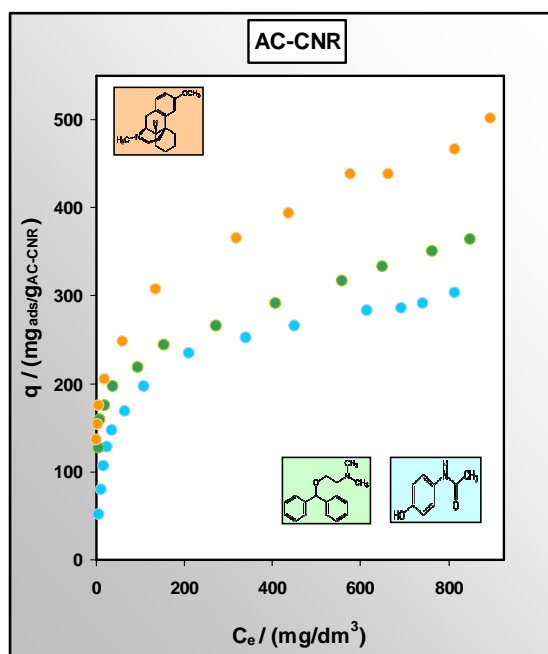


Figura 31. Isotermas de adsorción sobre AC-CNR.

La figura proporciona una aparente visión comparativa de la diferente capacidad de adsorción de los fármacos sobre el AC-CNR, ya que de ella podríamos deducir que el AC-CNR adsorbe preferentemente el dextrometorfano, seguido de la difenhidramina y en menor medida del paracetamol.

No obstante, este resultado no es realista, ya que compara la cantidad de fármaco adsorbido, q , expresada en mg/g. Desde un punto de vista químico la adsorción implica la unión de las moléculas del adsorbato (el fármaco) con la superficie del adsorbente (el AC-CNR en este caso). Por ello, la mayor o menor capacidad de adsorción de un fármaco para adsorberse vendrá determinado por el número de moléculas que finalmente se adsorben sobre el adsorbente. Este número de moléculas se debe expresar en moles, y está directamente relacionado con la masa o peso molecular del compuesto. En la figura 32 se muestran los resultados experimentales cuando la adsorción se representa en términos molares.

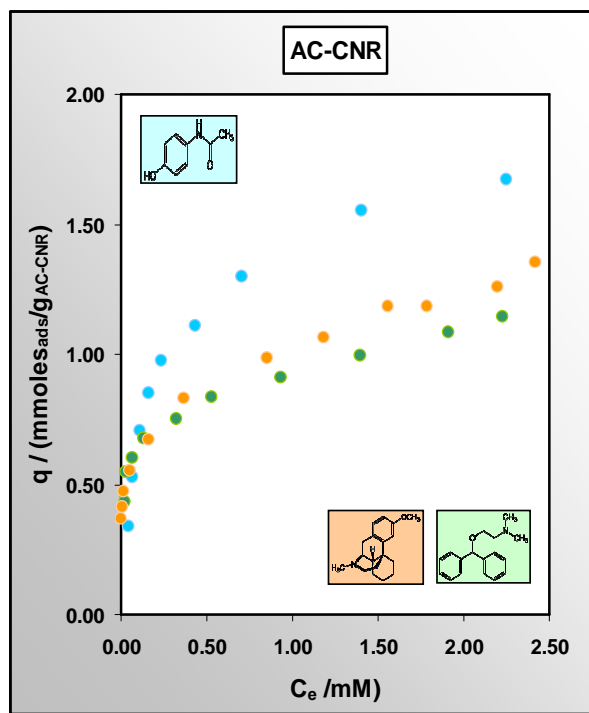


Figura 32. Isotermas de adsorción sobre AC-CNR en función de la capacidad molar de adsorción.

Ahora, si se compara esta figura con la precedente, se observa una inversión clara en lo que respecta al comportamiento de los tres fármacos. Es evidente que el paracetamol es el que más se adsorbe, y no existe la aparente gran diferencia que parecía existir en la figura 31 entre el dextrometorfano y la difenhidramina, que se absorben en menor medida.

En la figura 33 se puede observar algo similar al pasar de unidades másicas a unidades molares, si bien en este caso la adsorción de los fármacos en el AC-Supra difiere del encontrado en el AC-CNR: la adsorción de paracetamol es claramente superior a la de los otros dos componentes, y hay una diferencia mucho más significativa entre la difenhidramina y el dextrometorfano de la que se observaba en el AC-CNR.

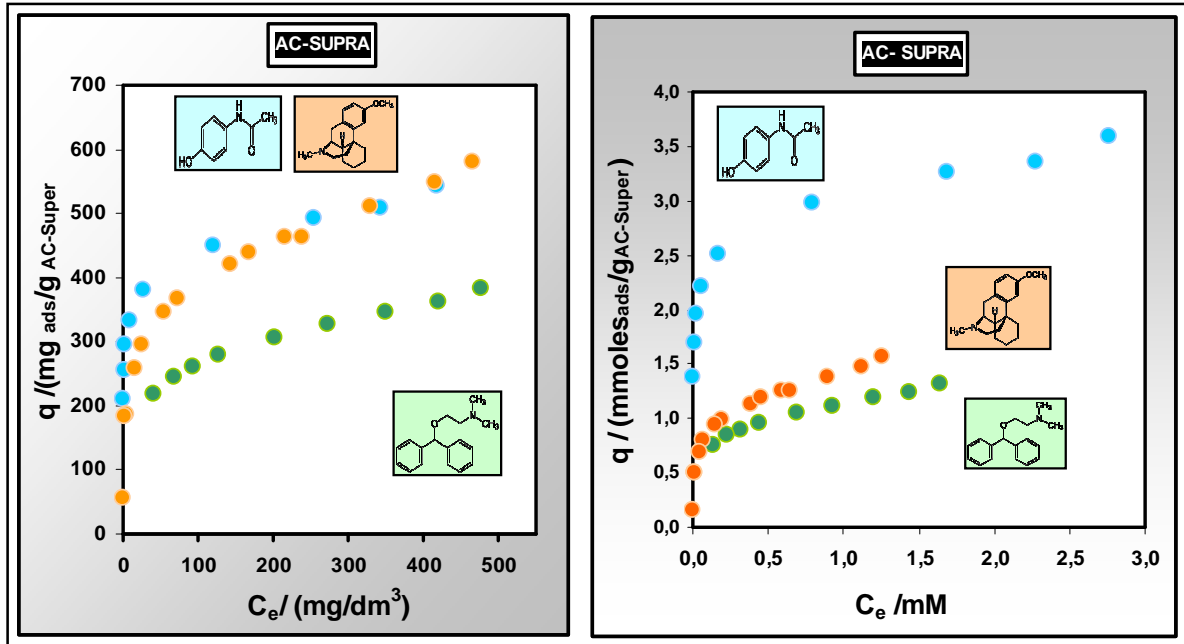


Figura 33. Isothermas de adsorción sobre AC-Supra en base másica y molar.

En cuanto a los resultados del estudio de adsorción sobre la Fibra de Carbón Activada (ACF), representados en la figura 34, el comportamiento es análogo al del AC-Supra en lo que se refiere a la adsorción claramente superior del paracetamol. Por el contrario, en este caso la adsorción de la difenhidramina supera significativamente a la del dextrometorfan.

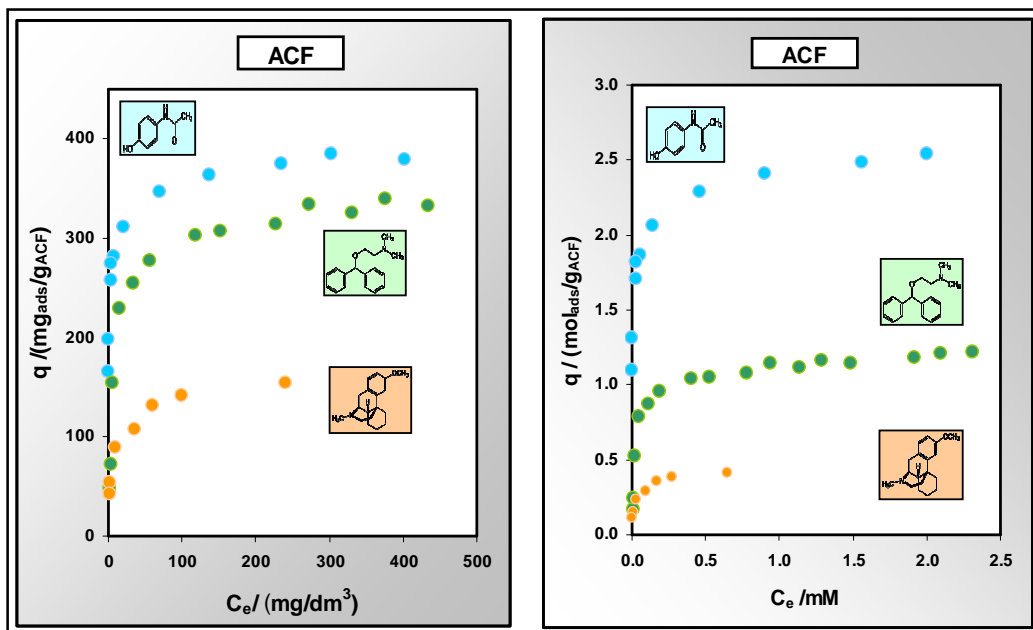


Figura 34. Isothermas de adsorción sobre Fibra de Carbón Activada (ACF) en base másica y molar.

Para analizar en profundidad estos resultados experimentales es necesario proceder a un tratamiento de las curvas de adsorción, que nos permita llegar a obtener parámetros cuantitativos con significado químico físico, y de esta forma comparar a través de ellos la diferencia de comportamiento que se observa en las gráficas precedentes.

6.1.2. EQUILIBRIO DE ADSORCIÓN: MODELO DE LANGMUIR

El objetivo general de nuestro trabajo se centraba en llegar a establecer en que medida los materiales carbonosos seleccionados podrían considerarse una alternativa válida para el tratamiento de intoxicaciones medicamentosas. Por esta razón, nos pareció que el modelo más idóneo para proceder al análisis cuantitativo de nuestros resultados experimentales de equilibrio era el modelo de Langmuir ³⁵¹.

Este modelo, además de ser relativamente sencillo, desde el punto de vista matemático permite determinar unos parámetros característicos con un claro significado físico con los que es posible comparar el comportamiento de los distintos fármacos con los adsorbentes propuestos.

Por otra parte, el modelo ha sido usado de forma generalizada en los estudios de adsorción sobre materiales carbonosos con estructura microporosa de multitud de compuestos y, en particular, de fármacos tal y como se analizó en su momento en la introducción. El modelo de Langmuir se caracteriza porque la saturación del adsorbente tiene lugar mediante la formación de una monocapa, de tal forma que:

$$q = \frac{n K C_e}{1 + K C_e} \quad [6.1]$$

donde q y C_e son la capacidad de adsorción y concentración de la disolución en el equilibrio. La capacidad máxima de adsorción del adsorbente cuando se llena la superficie con una monocapa nos la proporcionaría el valor de parámetro n , y K es la constante de afinidad de Langmuir, relacionada con las fuerzas de interacción adsorbato-adsorbente.

En la figura 35 se muestran los resultados de aplicar el modelo de Langmuir a las curvas de adsorción obtenidas para los tres fármacos sobre los diferentes materiales carbonosos analizados.

Puede verse claramente como, en todos los casos, la tendencia de los resultados experimentales muestra una discrepancia significativa con respecto a lo que predice el modelo. Evidentemente este comportamiento es ya una prueba de la complejidad del proceso de adsorción. Entre las posibles causas para justificar esta desviación del modelo de Langmuir se podrían citar:

- La heterogeneidad superficial, algo que Langmuir no consideró en el desarrollo de su modelo.
- Interacciones complejas del adsorbato en la superficie.
- Interferencia del disolvente con las moléculas de adsorbible o determinadas zonas superficiales por los grupos funcionales que puedan estar anclados en ella.

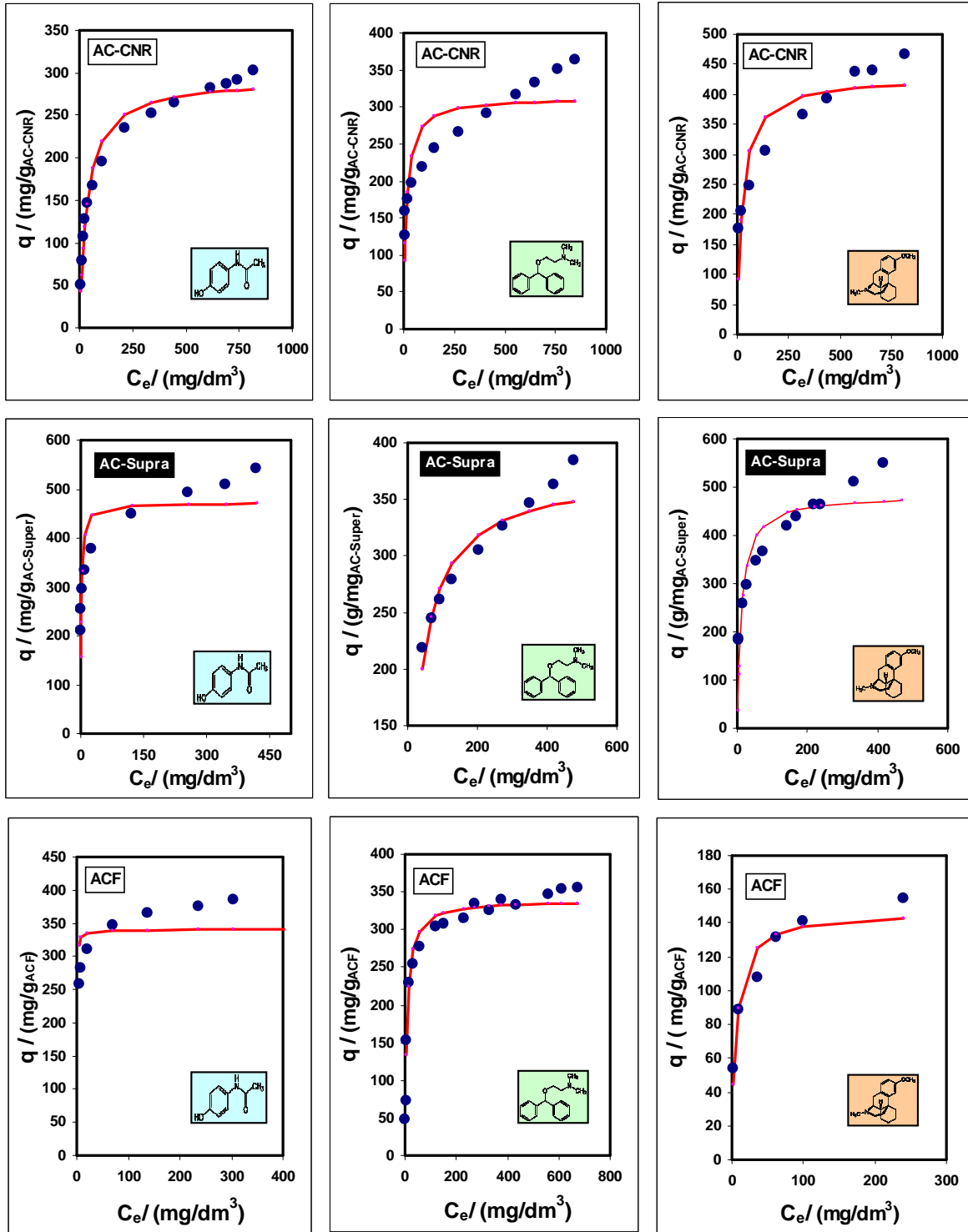


Figura 35. Isothermas de adsorción: datos experimentales (●) y ajuste al modelo de Langmuir(—).

6.1.3. MODELO DE DOS CENTROS

De las posibles causas señaladas para justificar las desviaciones del comportamiento experimental de nuestros datos del clásico modelo de Langmuir, consideramos que el hecho de asumir el modelo una total homogeneidad de la superficie es probablemente poco realista, dada la complejidad demostrada de las superficies de los materiales carbonosos. Por otra parte, creíamos de interés seguir contando con parámetros de ajuste con significado físico para el objetivo que pretendíamos con nuestro estudio.

En consecuencia, nos plantemos aplicar un modelo sin gran complejidad para describir la heterogeneidad de la superficie del sólido. Un modelo relativamente sencillo que siguiera proporcionando parámetros de ajuste con análogo significado a los del modelo de Langmuir.

En la figura 36 se representa de forma esquemática la propuesta. Como refleja la imagen se partiría de considerar la posibilidad de que en el adsorbente puedan existir dos tipos de sitios o centros de adsorción que se caracterizarían por una diferente energía de adsorción adsorbato-adsorbente, homogénea para cada tipo centro pero diferente para cada uno de ellos. De esta forma, cada región se comportaría como una superficie homogénea.

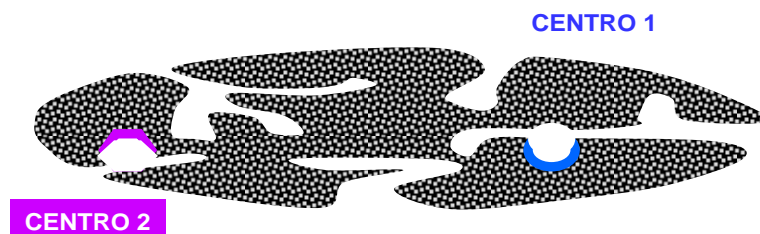


Figura 36. Esquema representativo del modelo de dos centros.

Suponiendo además que no existen interacciones entre ambas regiones energéticamente diferentes, la adsorción podría representarse por un sumatorio de la ecuación de Langmuir aplicada a cada una de las regiones. Este planteamiento ha sido sugerido de forma teórica para el caso general de asumir la existencia de “*i*” regiones ⁵⁰².

Suponiendo que no existe interacción entre esas regiones, la adsorción podría describirse por el sumatorio de la ecuación de Langmuir aplicada a cada una de las regiones, y para el caso general de “*i*” regiones, la ecuación sería:

$$q = \sum_1^i \frac{n_i K_i C_e}{1 + K_i C_e} \quad [6.2]$$

Proponemos para nuestro trabajo, el valor particular de $i=2$ y, en consecuencia, la capacidad de adsorción vendría expresada por la siguiente ecuación:

$$q = \frac{n_1 K_1 C_e}{1 + K_1 C_e} + \frac{n_2 K_2 C_e}{1 + K_2 C_e} \quad [6.3]$$

donde n_1 y n_2 representarían las capacidades máximas de las sendas regiones de adsorción tal y como establece el modelo sencillo de Langmuir, y K_1 y K_2 las respectivas constantes de afinidad de cada tipo de centro activo.

Cabe destacar que no existen apenas estudios en los que este planteamiento se lleve a la práctica para el caso de la adsorción y, en particular, ningún estudio donde se analice la adsorción de fármacos. Un tratamiento análogo se ha aplicado para el análisis de procesos de adsorción multicomponente donde se asocia cada centro activo a un adsorbible concreto^{354, 355}.

Todos las curvas de adsorción de equilibrio obtenidas en nuestro trabajo han sido ajustadas al modelo representado por la ecuación 6.3, agrupando el producto $n_1 K_1$ y $n_2 K_2$ en sendos parámetros para simplificar la ecuación matemática de ajuste. En las figuras 37-39 se muestran los resultados de la aplicación del modelo propuesto.

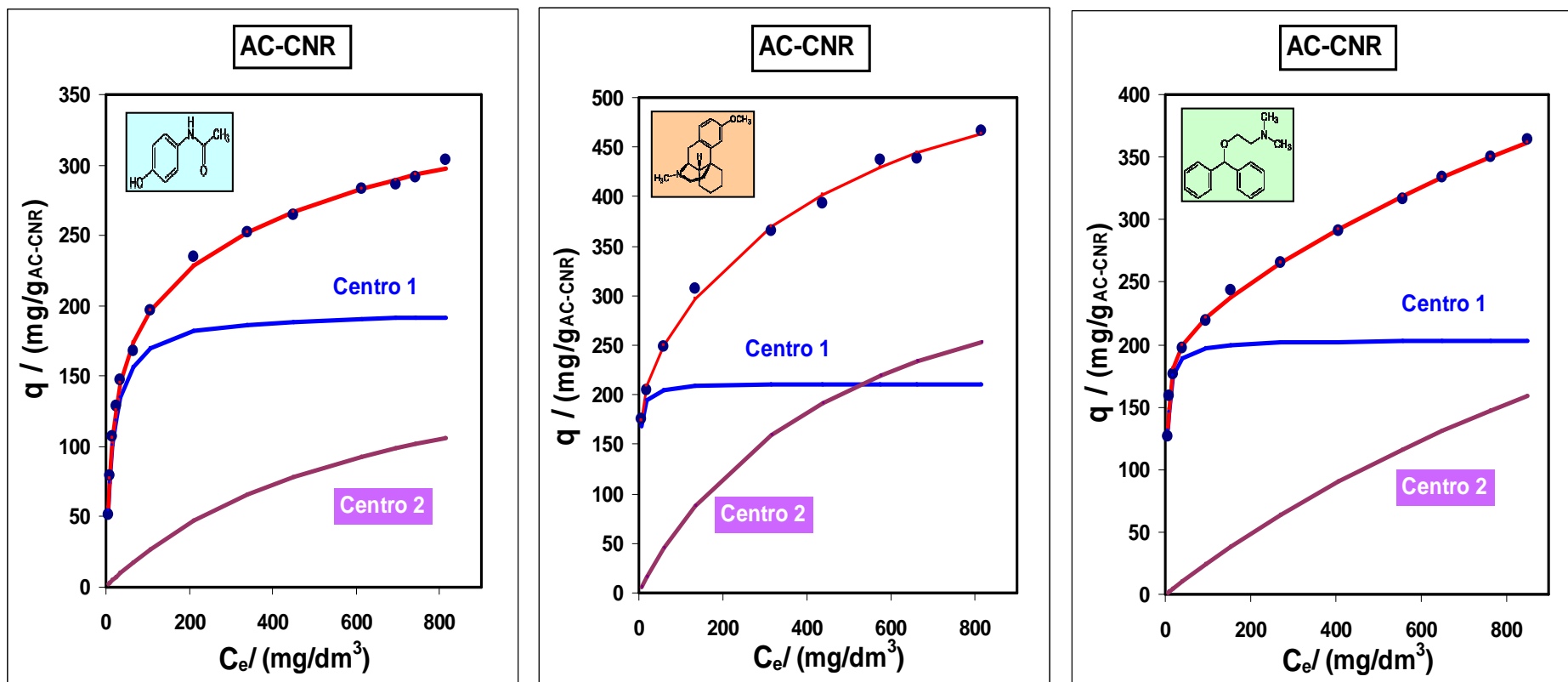


Figura 37. Isothermas de adsorción sobre carbón activado granular (AC-CNR). Modelo de dos Centros.

Datos experimentales (●), ajuste global (—), centro 1 (—) y centro 2 (—).

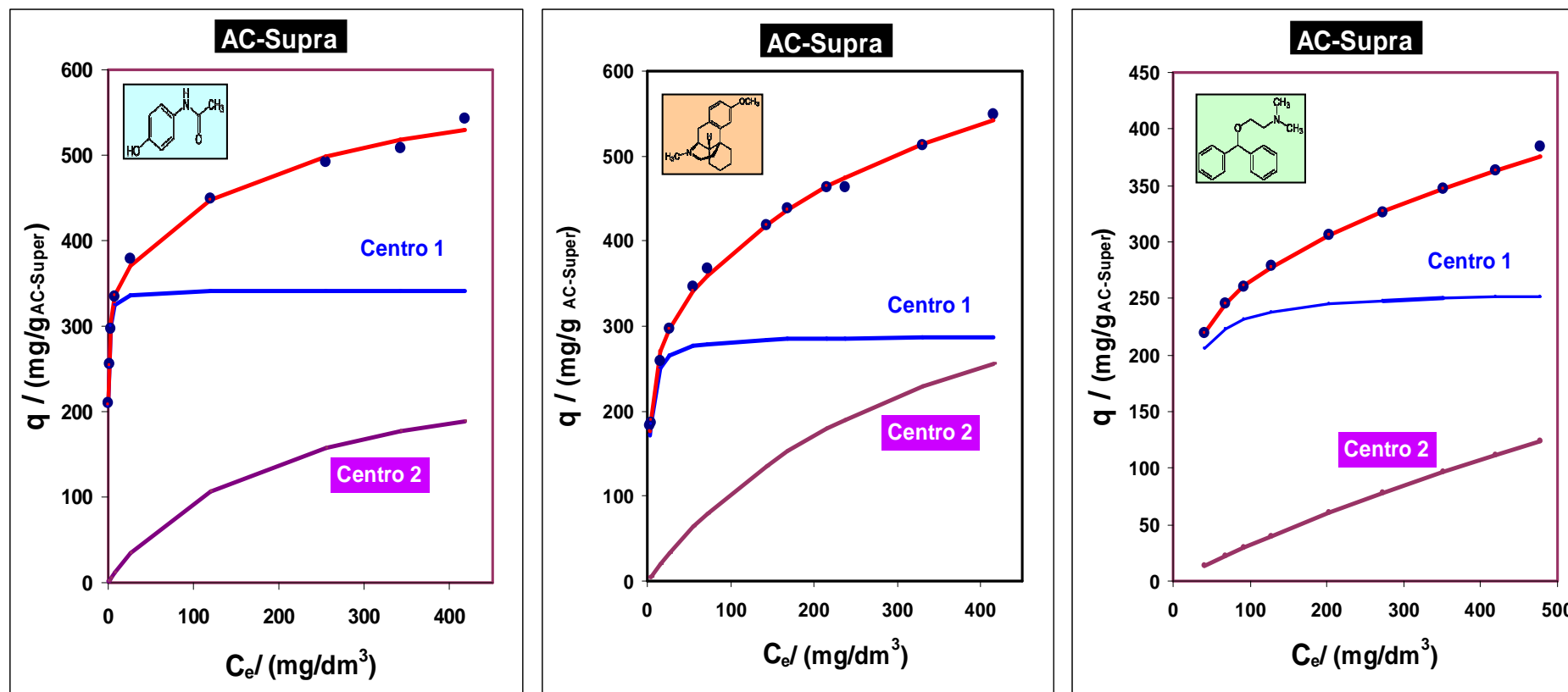


Figura 38. Isothermas de adsorción sobre carbón activado Supra (AC-Supra). Modelo de dos Centros.

Datos experimentales (●), ajuste global (—), centro 1 (—) y centro 2 (—).

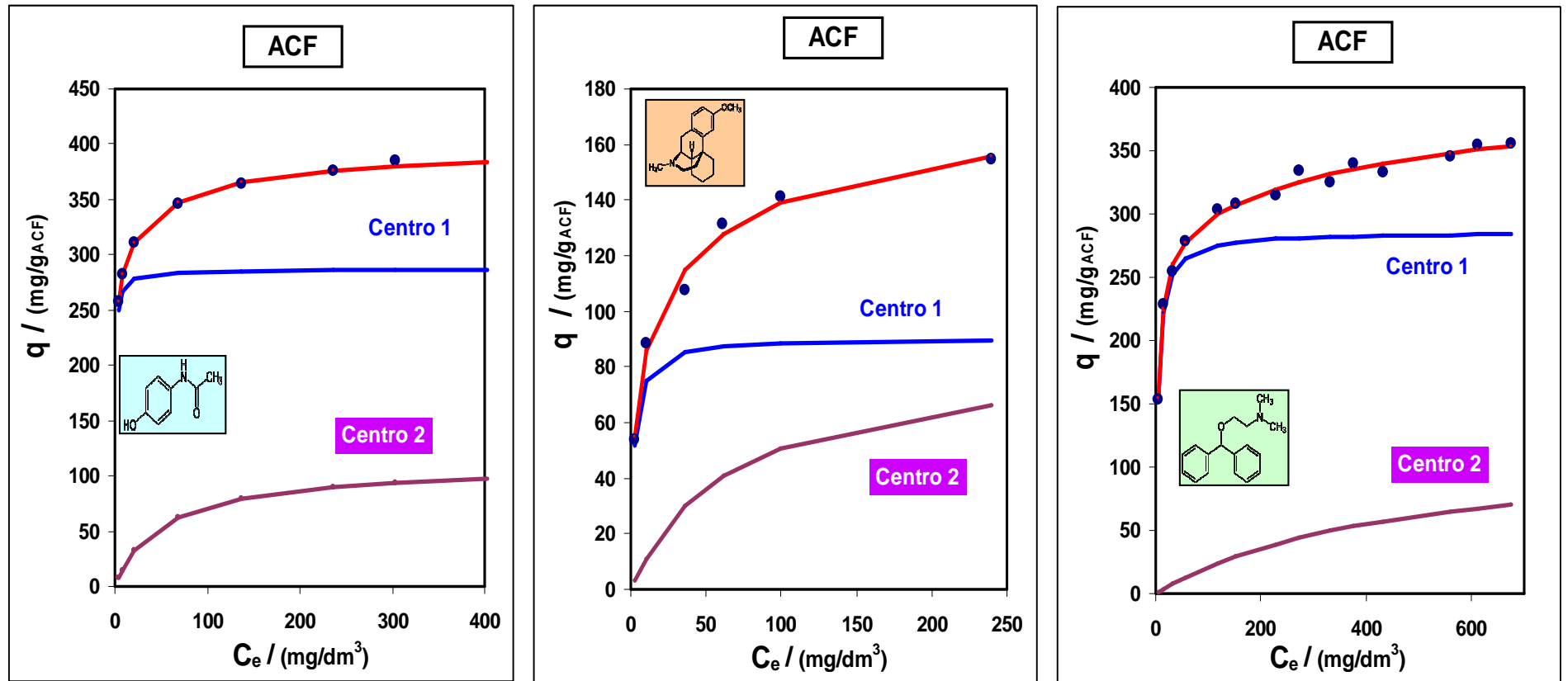


Figura 39. Isothermas de adsorción sobre Fibra de Carbón Activada (ACF). Modelo de dos Centros.

Datos experimentales (●), ajuste global (—), centro 1 (● —) y centro 2 (● —)

En todas las figuras se observa que el modelo de dos centros mejora significativamente el ajuste de los datos experimentales respecto del modelo sencillo de Langmuir. Por tanto, consideramos que este modelo puede ser válido para describir el equilibrio de adsorción de los fármacos ensayados en nuestro estudio.

En cuanto a la interpretación y discusión de estos resultados hay dos aspectos fundamentales que interesa analizar:

- El primero relacionado con la eficacia de los adsorbentes estudiados a nivel terapéutico en intoxicaciones medicamentosas.
- El segundo relacionado con la dependencia de la adsorción, las características texturales y químicas de los adsorbentes, y la estructura molecular y características de los fármacos.

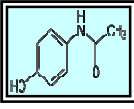
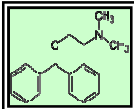
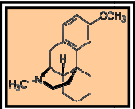
6.1.4. VALORES CUANTITATIVOS DE LOS PARÁMETROS DEL MODELO

6.1.4.1. EFICACIA DE LOS ADSORBENTES A NIVEL TERAPÉUTICO

Para los fármacos estudiados, los datos de toxicidad y de tratamiento con carbón aparecen reflejados en la tabla 14. Los límites inferior y superior de cantidades de fármaco, que se pueden encontrar a nivel gástrico en intoxicaciones, se han establecido teniendo en cuenta la dosis considerada tóxica y el promedio de peso según la edad: desde 10 kg para niños de aproximadamente 1 año, hasta unos 41 kg para niños entre 11-12 años (*cf.* Curvas y tablas de crecimiento. Fundación Orbegozo. Bilbao, 2004).

En cuanto la relación carbón activado:fármaco se ha tenido en cuenta una dosis estándar de 1 g/kg de carbón activado para un niño tipo de 1 a 3 años y de 10 a 15 kg de peso, y una dosis de fármaco en el rango a partir del cual existe toxicidad.

Tabla 14. Dosis tóxicas de fármacos y administración habitual de carbón.

FÁRMACO			
Dosis tóxica mg/kg	200	7.5	10
Relación carbón:fármaco*	5:1	133:1	100:1
Límites en intoxicación (mg)	2000 8200	75 308	100 410

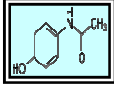
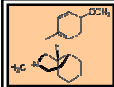
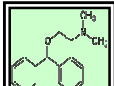
* Se recomienda una relación carbón activado:fármaco de 10:1 cuando la cantidad de exposición al tóxico es conocida, o una dosis de carbón de 0.5-1 g/kg cuando aquella es desconocida.

Para establecer la eficacia terapéutica de los adsorbentes estudiados es necesario tener en cuenta lo que reflejan las figuras 37-39. En todas ellas se observa claramente que el **centro 1** se satura rápidamente a concentraciones de equilibrio muy bajas. En cambio, el **centro 2** lo hace de forma mucho más lenta y sólo se alcanza la saturación para concentraciones de equilibrio más altas.

Este comportamiento es importante tenerlo en cuenta si se pretende analizar la aplicación terapéutica de estos adsorbentes. El **centro 1** va a ser realmente el prioritario en la acción terapéutica y, en mucha menor medida, el **centro 2** por saturarse a concentraciones libres de fármaco mucho más altas.

En consecuencia, la capacidad de adsorción máxima del **centro 1** será la que determine la eficiencia terapéutica de cada uno de los adsorbente en los procesos de intoxicación. El **centro 2** puede contribuir a aumentar esa eficiencia en cierto grado pero no en lo que supondría considerar la totalidad de su capacidad máxima de adsorción como efectiva. En la tabla 15 aparecen los resultados numéricos obtenidos de los ajustes para la capacidad de adsorción máxima, n_1 y n_2 , de cada uno de los centros que postula el modelo para cada fármaco y adsorbente utilizado.

Tabla 15. Datos de capacidad de adsorción de cada uno de los centros.

CAPACIDAD MÁXIMA DE ADSORCIÓN			
ADSORBENTE	n ₁ mg/g _c	n ₂ mg/g _c	FÁRMACO
AC-Supra	342	272	
AC-Fibra	287	110	
AC-CNR	196	190	
AC-Supra	288	476	
AC-Fibra	147	NS	
AC-CNR	211	404	
AC-Supra	258	522	
AC-Fibra	286	118	
AC-CNR	204	542	

Estas capacidades máximas de adsorción pueden ser relacionadas con la potencialidad terapéutica de cada uno de los adsorbentes a través de la relación másica Carbón/Fármaco (C:F) que sería necesario utilizar a la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio. En la tabla 16 se muestran los valores de la relación carbón activado:fármaco que se utilizan habitualmente para cada uno de los fármacos, considerando una vez más un paciente tipo de 10 a 15 kg de peso, una dosis de carbón activado de 1 g/kg, y una dosis de fármaco en el rango a partir del cual existe toxicidad. Además se muestran los valores calculados para dicha relación considerando dos posibilidades:

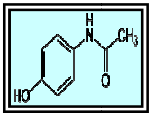
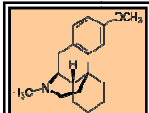
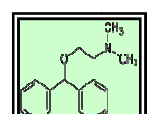
- Contribución exclusiva del **centro 1**.
- Contribución del centro 1 más una contribución parcial del **centro 2**. Se ha considerado solo la mitad de la capacidad máxima, ya que para esa saturación las concentraciones de equilibrio son aún suficientemente bajas.

Los resultados de esta tabla son bastante acordes con las dosis terapéuticas utilizadas en el caso particular del paracetamol con AC-CNR. En cambio, muestran que en el caso del AC-Supra y ACF podrían ser menores, sobre todo si se considera la contribución parcial del centro 2.

Teniendo en cuenta que Groth Hoegberg LC *et al* ³⁹⁰ no encontraron diferencias significativas en la adsorción de paracetamol sobre carbón activado para valores de pH entre 1.2 (el correspondiente al medio gástrico) y 7.2 (pH en el medio intestinal), podríamos decir que nuestros resultados serían extrapolables al medio fisiológico. Además, no avalarían la idea general de la necesidad de mantener una relación 10:1 de carbón/fármaco que defienden los mismos autores en otros estudios de simulación de sobredosis de paracetamol ^{78, 164}.

Diferencias mucho más significativas muestran nuestros datos en relación con las cantidades de carbón que se utilizan en el caso de la difenhidramina y del dextrometorfano. La capacidad de adsorción de los tres adsorbentes con estos dos fármacos, incluso considerando solamente el **centro 1**, es lo suficientemente elevada como para pensar en la posibilidad de trabajar con dosis menores, incluso cuando se usara la relación carbón activado:fármaco de 10:1, recomendada cuando la cantidad de exposición al tóxico es conocida. Esto podría redundar en un menor riesgo de vómitos y reacciones adversas asociadas a la administración del carbón en el caso de estos dos fármacos.

Tabla 16. Aplicación clínica de los distintos adsorbentes.

CLÍNICA : Relación carbón activado:fármaco				
ADSORBENTE	FÁRMACO	Relación C : F	Dosis Teórica: n₁ C : F	Dosis Teórica: n₁ + (n₂)/2 C : F
AC-Supra		5:1	3:1	2:1
AC-Fibra			4:1	3:1
AC-CNR			5:1	3:1
AC-Supra		100:1	2:1	2:1
AC-Fibra			7:1	7:1
AC-CNR			5:1	2:1
AC-Supra		133:1	4:1	2:1
AC-Fibra			4:1	3:1
AC-CNR			5:1	2:1

6.1.4.2. INFLUENCIA DE LA ESTRUCTURA DE ADSORBENTE Y ADSORBATO

Para analizar el comportamiento de los diferentes materiales carbonosos en la adsorción de los tres fármacos estudiados es necesario tener en cuenta varios factores:

- Las características estructurales y funcionales de los fármacos.
- Las propiedades texturales y químicas de los adsorbentes.
- Considerar valores de los parámetros característicos del modelo propuesto que sean comparables.

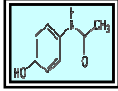
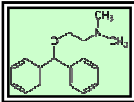
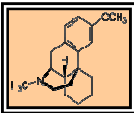
PROPIEDADES ESTRUCTURALES DE LOS FÁRMACOS

Un factor relevante en los procesos de adsorción sobre sólidos porosos es el tamaño de las moléculas que actúan como adsorbatos. Por esta razón nos pareció oportuno disponer de información en este sentido de las moléculas de los tres fármacos que han sido objeto de estudio.

Para ello se procedió a establecer una estimación de la superficie y el volumen de las moléculas de los tres fármacos mediante un procedimiento de simulación. Los cálculos realizados con la colaboración del Dr. Luis Simón parten de un modelo de solvatación relativamente sencillo⁵⁰³, basado en simular el disolvente con una cavidad que rodea la molécula y que puede polarizar. Para el propósito de nuestro trabajo estos cálculos nos han proporcionado una estimación aceptable de las dimensiones de las distintas moléculas. Los resultados obtenidos en Ångström (10^{-8} cm) aparecen recogidos en la tabla 17.

Tal y como cabría esperar de sus pesos moleculares, existe una diferencia significativa de tamaño y superficie entre el paracetamol y los otros dos fármacos mucho más complejos químicamente.

Tabla 17. Dimensiones de las moléculas de los fármacos.

FÁRMACO	VOLUMEN / Å ³		SUPERFICIE / Å ²	
	Moléculas Neutras	HCl-DF HBr-DEX	Moléculas Neutras	HCl-DF HBr-DEX
 Pm = 151,2	217.6	—	216.9	—
 Pm = 255.4	398.7	435.2	369.4	403.7
 Pm = 352.3	400.6	442.9	346.0	380.1

Sin embargo, los datos de la tabla 17 muestran que la difenhidramina y el dextrometorfano no presentan grandes diferencias entre sí, pese a ser estructuras aparentemente bien diferentes. Esto es consecuencia de la mayor planaridad de la molécula de difenhidramina determinada por la estructura de los dos anillos aromáticos que posee.

También es necesario tener presente las diferentes propiedades químicas de estos tres adsorbatos:

El paracetamol se comporta como ácido débil en virtud de grupo –OH. Además, este grupo hace posible interacciones por enlaces de hidrógeno con el grupo OH y con el grupo carbonilo C=O de otra molécula. Esta posibilidad de formar enlaces de hidrógeno podría justificar también la fuerte interacción adsorbato-adsorbente observada en la adsorción del paracetamol, ya que esos grupos se encuentran también presentes en la superficie de los materiales carbonosos (*cf.* figura 17).

En cambio, tanto la difenhidramina como el dextrometorfano tienen carácter básico en virtud de los grupos amino terciarios que aparecen en su estructura que se protonan en presencia de ácidos. También tienen en común el hecho de no presentar la posibilidad de establecer interacciones por enlaces de hidrógeno.

PROPIEDADES TEXTURALES Y QUÍMICAS DE LOS ADSORBENTES

La caracterización textural de los adsorbentes utilizados (*cf.* Materiales y Métodos) ha puesto de manifiesto que se trata de materiales microporosos, lo que determina que todos posean elevada superficie específica.

Sin embargo, teniendo en cuenta las dimensiones moleculares de los fármacos, los microporos más pequeños de los adsorbentes no van a ser accesibles para la adsorción de los tres fármacos, sobre todo para la difenhidramina y el dextrometorfano. Por tanto, cabe esperar que la interacción se produzca esencialmente a nivel de los microporos más grandes y de los mesoporos, que existen en todos los adsorbentes en mayor o menor medida. Además, también es lógico pensar que estará fuertemente condicionada por la estructura de cada adsorbato y la posibilidad de acoplarse a la superficie accesible.

Otro factor a tener en cuenta es que la adsorción es de tipo físico y las posibles interacciones adsorbato-adsorbente serán también función de las propiedades químicas superficiales. El proceso de activación utilizado para preparar los materiales carbonosos es clave en este sentido. El AC-Supra y la ACF han sido preparados mediante activación física con vapor de agua, lo que les confieren un carácter básico. Por el contrario, la activación química con ácido fosfórico, usada en la preparación del AC-CNR, le confiere a este adsorbente un carácter esencialmente ácido.

ISOTERMAS DE ADSORCIÓN EN TÉRMINOS MOLARES

La figura 40 recoge las isotermas de adsorción en las que la capacidad de adsorción está expresada en términos molares (mmol/g_C), lo que permite una visión global y comparable de la adsorción de todos los fármacos. En ella aparecen también recogidos las contribuciones de los dos centros de adsorción.

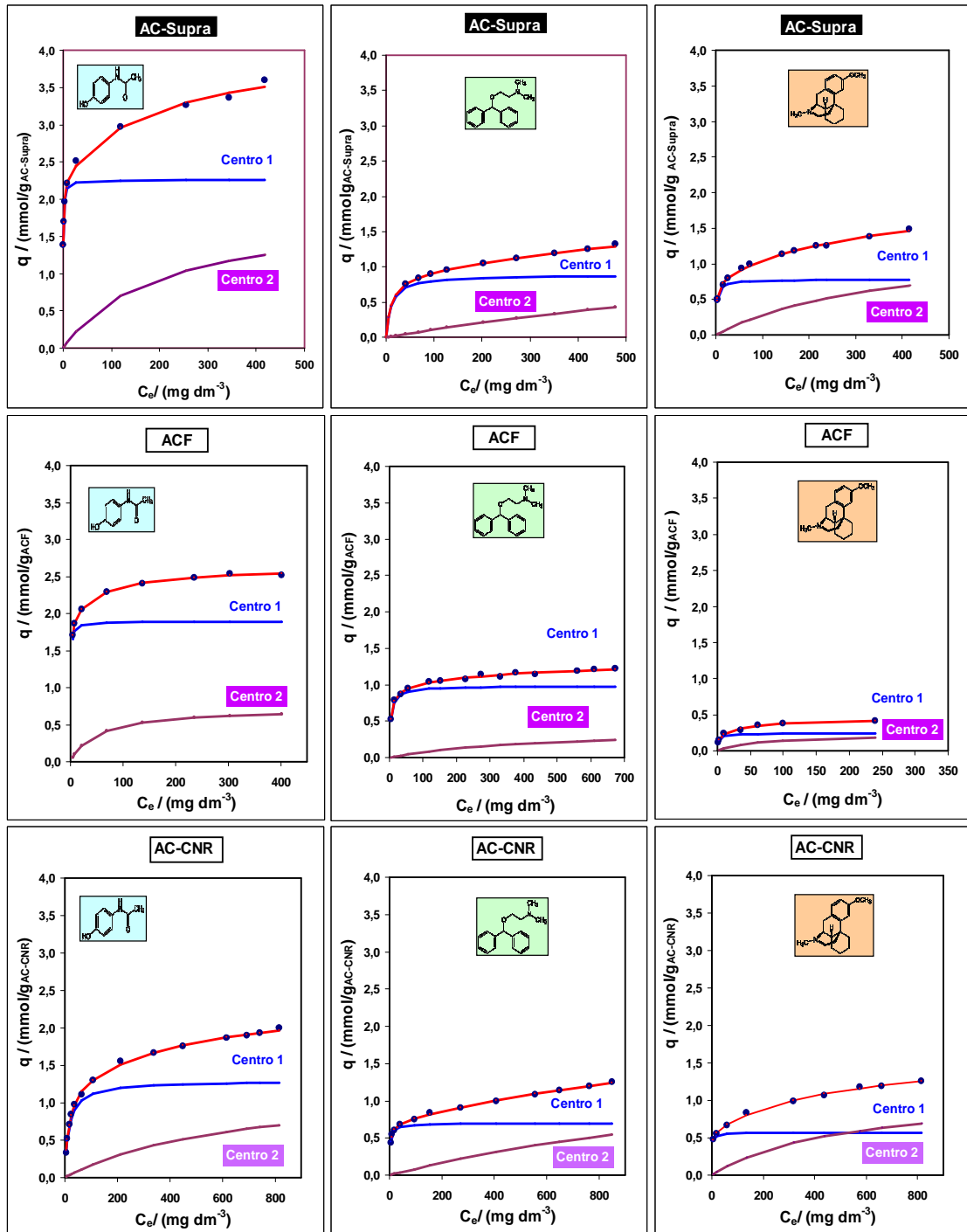


Figura 40. Isotermas en función del número de moles de fármaco adsorbidos.

Se observa claramente que existen diferencias significativas en el comportamiento y la capacidad de adsorción de los distintos sistemas adsorbato-adsorbente analizados.

Los valores cuantitativos de las capacidades máximas de adsorción obtenidas del ajuste numérico de las isotermas aparecen reflejados en la figura 41.

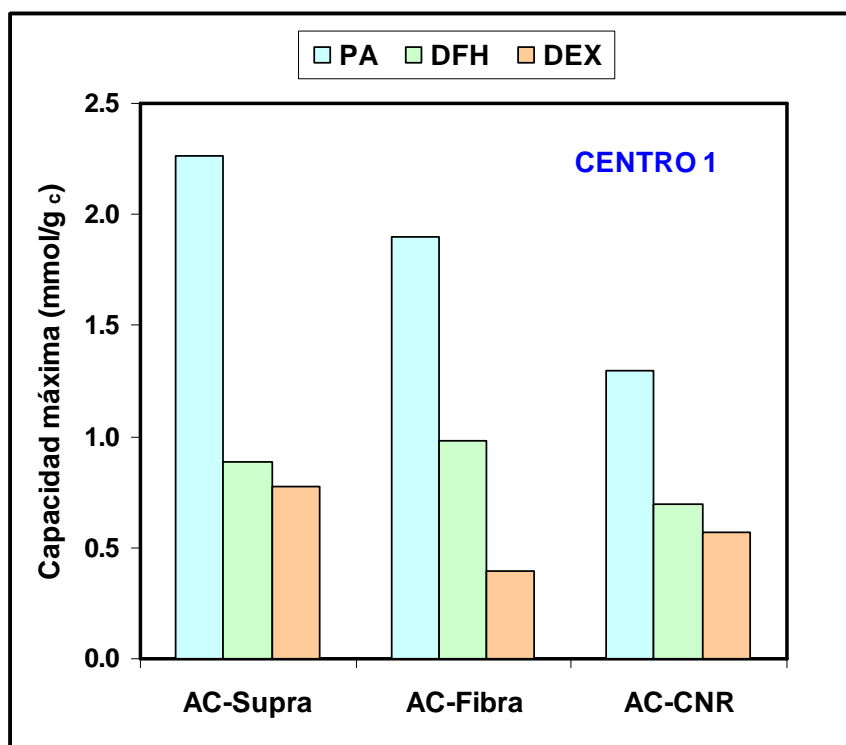


Figura 41. Capacidad máxima de adsorción de los distintos adsorbentes.

En ella se pone de relieve que la capacidad máxima de adsorción en el **centro 1** para todos los adsorbentes sigue la secuencia:

PARACETAMOL > DIFENHIDRAMINA > DEXTROMETORFANO

Los valores mucho más elevados para el paracetamol respecto de los otros dos fármacos parece razonable si se piensa en el menor tamaño de esta molécula frente a las otras dos, lo que puede hacer factible la penetración y adsorción de este fármaco en un poro más pequeño. De esta forma este fármaco aprovecha mejor la estructura porosa de los tres adsorbentes utilizados.

En la figura 42 se comparan ahora el comportamiento de cada fármaco con los tres adsorbentes.

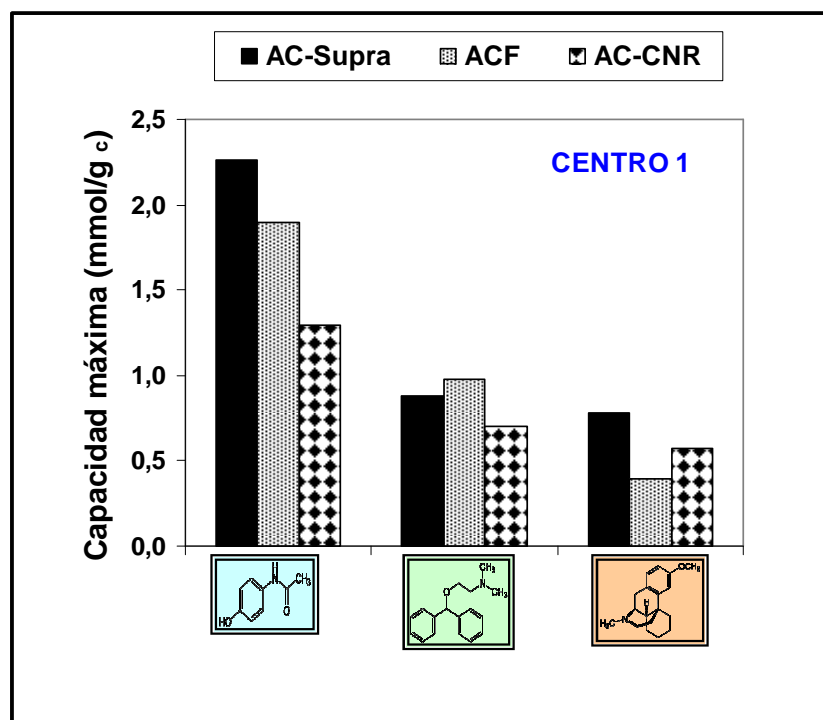


Figura 42. Capacidad máxima de adsorción de los distintos fármacos.

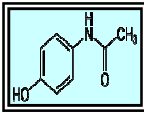
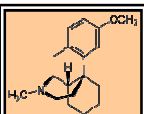
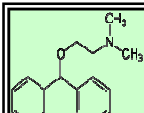
Una vez más se deriva una secuencia clara de cambio de la capacidad máxima de adsorción para el caso particular del **paracetamol** en los distintos adsorbentes:

$$\text{AC-Supra} > \text{ACF} > \text{AC-CNR}$$

En cambio, la difenhidramina y el dextrometorfano presentan en común una capacidad de adsorción bastante menor y no muestran grandes diferencias entre los distintos adsorbentes. Este comportamiento podría justificarse sobre la base de que sea el tamaño de las moléculas el factor determinante en el proceso de adsorción, y la posible existencia de impedimentos estéricos limite el acceso del número de estas moléculas a los centros de unión.

El otro parámetro clave asociado a la unión adsorbato-adsorbente es la constante de afinidad, K. Los resultados obtenidos de los ajustes numéricos para dichas constantes aparecen recogidos en la tabla 18.

Tabla 18. Constantes de afinidad de los sistemas adsorbente-fármaco.

ISOTERMAS: CONSTANTES DE AFINIDAD			
ADSORBENTE	K_1 mM^{-1}	K_2 mM^{-1}	FÁRMACO
AC-Supra	330	0,82	
ACF	256	2,92	
AC-CNR	9	0,24	
AC-Supra	159	1,04	
ACF	59	NS	
AC-CNR	222	0,78	
AC-Supra	29	0,20	
ACF	67	0,64	
AC-CNR	96	0,14	

Es necesario tener en cuenta que la constante de afinidad representa una medida de la fuerza de interacción adsorbato-adsorbente, de tal forma que un valor muy alto de dicha constante es indicativo de la existencia de centros de adsorción muy energéticos. Esta energía de interacción está estrechamente relacionada con los tamaños del poro y de la molécula del adsorbato, de forma que cuanto menor es el tamaño de poro mayor es la energía de interacción. De este modo, para cada carbón y fármaco existirá un tamaño de poro óptimo donde la fuerza de adsorción será máxima.

Todo esto determina que sean esos centros de mayor energía los que se ocupen en primer lugar por parte del adsorbato, y sólo después aquellos con una constante de afinidad menor.

Los datos de la tabla 18 muestran que la constante K_1 tiene un valor aproximadamente 100 veces superior a K_2 para todos los sistemas estudiados y, por tanto, el centro 1 es mucho más energético que el 2. En consecuencia, las interacciones adsorbato-adsorbente en el **centro 1** serán más fuertes y se le puede considerar como el

centro prioritario en el proceso de adsorción para todos los fármacos. Los valores obtenidos para la constante de afinidad asociada a dicho centro aparecen reflejados en la figura 43.

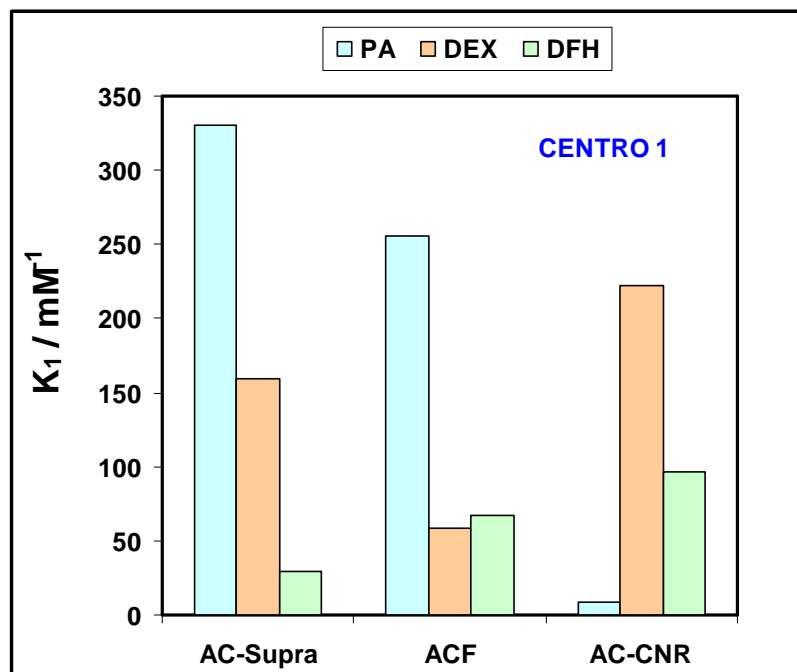


Figura 43. Constante de afinidad asociada al centro 1 para los fármacos con cada uno de los adsorbentes.

Los **valores de K_1** para la adsorción del paracetamol en los tres carbones mantienen la misma secuencia que la observada en la capacidad máxima de adsorción, es decir:

$$K_{1\text{-AC-Supra}} > K_{1\text{-ACF}} > K_{1\text{-AC-CNR}}$$

Existe por tanto una correlación clara en el caso del paracetamol entre las constantes de afinidad del centro 1 y la capacidad máxima de adsorción de dicho centro, tal y como se pone de manifiesto en la figura 44.

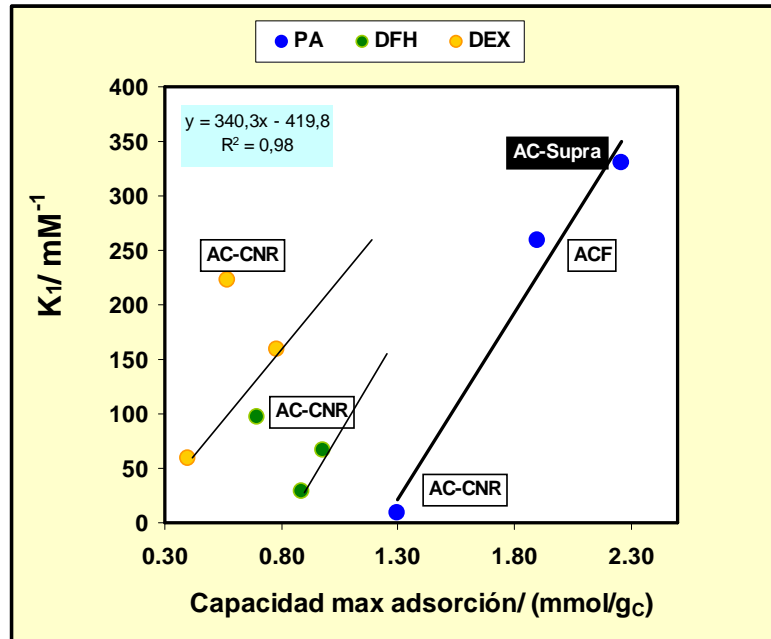


Figura 44. Correlación entre constante de afinidad y capacidad máxima para el centro 1.

Los valores de K_1 para la difenhidramina muestran una secuencia inversa a la obtenida para el paracetamol, y no se observa una correlación clara de estos valores con las capacidades máximas de adsorción (*cf.* figura 44).

$$K_{1-AC-CNR} > K_{1-ACF} > K_{1-AC-Supra}$$

En cuanto al dextrometorfano, su comportamiento se asemeja más al de la difenhidramina que al del paracetamol. El valor más alto de K_1 corresponde al carbón granular AC-CNR, y no se observa una correlación clara con la capacidad máxima de adsorción. No obstante, a diferencia de la difenhidramina, muestra más afinidad por el AC-Supra que por la ACF.

$$K_{1-AC-CNR} > K_{1-AC-Supra} > K_{1-ACF}$$

Lo más significativo de los resultados expuestos es el comportamiento mucho más sistemático y claro del paracetamol en relación con los distintos adsorbentes, y el hecho de que la difenhidramina y el dextrometorfano, a diferencia del paracetamol, manifiesten una unión más óptima con el carbón granular. Esta última diferencia puede encontrar su justificación en el carácter ácido-base tanto de los fármacos como de los adsorbentes.

El paracetamol, debido a su carácter débilmente ácido, cabe esperar que se adsorba mucho mejor en los adsorbentes con carácter básico, el AC-Supra y la ACF, que en los de carácter ácido como el AC-CNR. En cambio ese carácter ácido de este último adsorbente justificaría la mayor afinidad hacia él de la difenhidramina y el dextrometorfano que son básicos.

Por otra parte, las menores dimensiones del paracetamol y el hecho de poseer grupos funciones capaces de establecer interacciones por enlaces de hidrógeno con la superficie, puede justificar también el hecho observado de su mayor capacidad de adsorción frente a la difenhidramina o el dextrometorfano que no presentan en principio esta posibilidad de interacción.

No obstante, es necesario recordar los muchos trabajos que revelan que la adsorción de moléculas orgánicas sobre carbones activados responde a un mecanismo complejo, que implica otros tipos de interacciones que podrían estar jugando un papel importante en el caso de los tres fármacos estudiados, como:

- Las interacciones de dispersión entre los electrones π del anillo aromático y los electrones π de las capas de grafeno del carbón activado^{347, 348}.
- El mecanismo donador-aceptor de electrones entre el anillo aromático de la molécula y la superficie del carbón³⁴⁷. Este mecanismo implica que los grupos carbonilos del carbón activado actúan como dadores de electrones y el anillo aromático de la molécula como aceptor.
- El mecanismo de atracción o repulsión electrostática cuando las moléculas del adsorbato y la superficie del carbón activado están cargadas.

Todas estas posibilidades pueden estar jugando un papel en mayor o menor medida en la adsorción de los tres sistemas adsorbato-adsorbente analizados en este estudio.

6.2 CINÉTICA DE ADSORCIÓN: CURVAS DE RUPTURA

6.2.1. DATOS EXPERIMENTALES

Del análisis de resultados realizado en el apartado precedente es necesario recordar que corresponde a datos de equilibrio de adsorción y, como se ha puesto de manifiesto, han aportado información de indudable interés. Sin embargo, para establecer la validez de los distintos adsorbentes con fines terapéuticos en procesos de intoxicación la variable tiempo es clave. Por tanto, los datos cinéticos, relacionados con la evolución temporal del proceso de adsorción, representan el aspecto más interesante de este estudio.

Tal y como se explicó en materiales y métodos, el análisis cinético se ha llevado a cabo en flujo y se han obtenido lo que se conocen como curvas de ruptura, que son la representación de la absorbancia de la corriente que emerge de la columna donde se encuentra el adsorbente como función del tiempo.

Con el objetivo de poder ver el comportamiento de dichas curvas la representación de las mismas se ha realizado en lo que se denomina términos normalizados. Esto implica representar los valores de absorbancia, A , a cada tiempo, dividida por el valor máximo de dicha absorbancia, A_0 , que viene determinado por la concentración inicial de fármaco en la corriente a la entrada de la columna donde se encuentra el lecho de adsorbente.

De esta forma los valores de A/A_0 varían siempre entre 0 y 1 para todos los datos experimentales con los diferentes fármacos y los diferentes adsorbentes, con independencia de los valores que puedan tener las distintas variables implicadas en el proceso como masa de adsorbente, caudal y concentración inicial de adsorbible.

En la figura 45 se muestran dichas curvas de ruptura normalizadas para el caso de la adsorción de los tres fármacos sobre el AC-CNR.

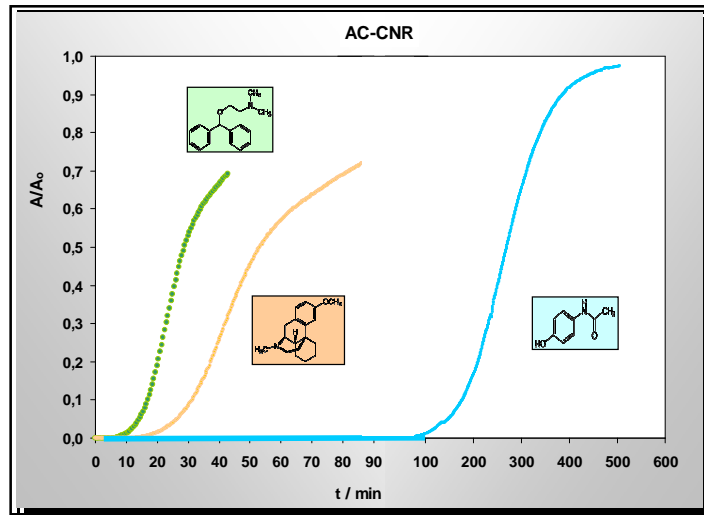


Figura 45. Curvas de ruptura normalizadas obtenidas utilizando como adsorbente carbón activado granular (AC-CNR).

La figura proporciona una visión comparativa clara del diferente comportamiento cinético de los tres fármacos. Se observa que en el caso del paracetamol el tiempo necesario para empezar a detectar presencia del fármaco en la corriente que emerge de la columna es muy superior que para el dextrometorfano y la difenhidramina, que es a la que corresponde el menor tiempo. Esto pone de manifiesto que el paracetamol se adsorbe completamente durante mucho más tiempo, es decir, su velocidad de adsorción es muy superior a la de los otros dos fármacos.

En la figura 46 se muestran las curvas de ruptura cuando la adsorción se lleva a cabo sobre la fibra de carbón activada. Para comprender esta figura es necesario tener en cuenta las diferentes escalas de tiempo en el caso de cada una de las representaciones individuales: de 0-15 min para el dextrometorfano, de 0-100 min para la difenhidramina y de 0-400 min para el paracetamol.

Se puede observar que también en el caso de la fibra activada es el paracetamol el que presenta un tiempo máximo de adsorción total seguido ahora por la difenhidramina, que difiere de forma mucho más significativa respecto del dextrometorfano de la observada en el caso del AC-ACR.

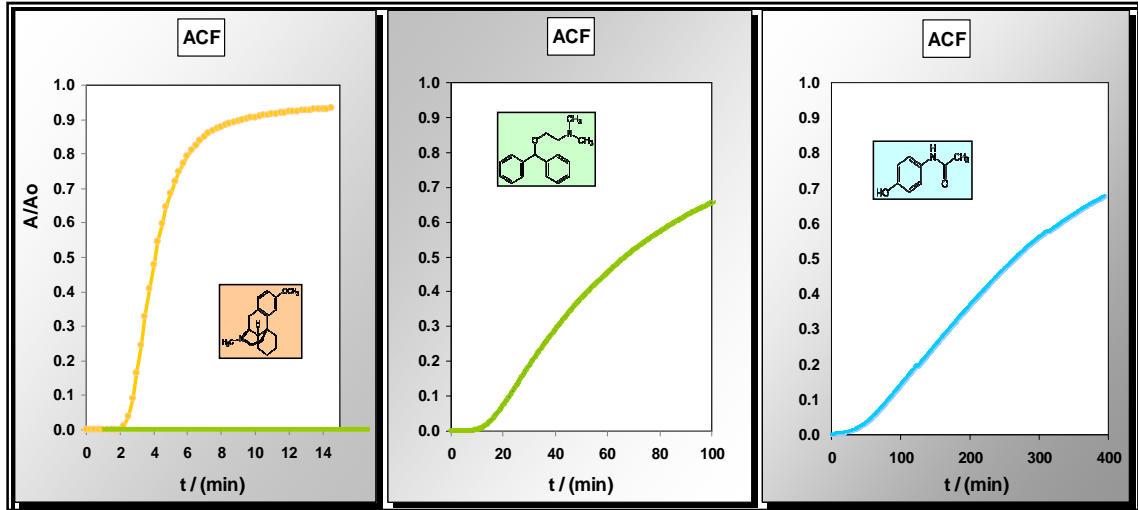


Figura 46. Curvas de ruptura normalizadas obtenidas para los tres fármacos utilizando ACF como adsorbente.

Finalmente, para el AC-Supra las curvas normalizadas representadas en la figura 47 muestran un comportamiento muy diferente. Los tiempos de adsorción total no difieren en exceso como con los otros dos adsorbentes. Por otra parte se observa que en este caso es el dextrometorfano el que presenta el máximo tiempo de adsorción total, siendo casi 4 veces superior a los correspondientes a paracetamol y difenhidramina que no difieren de forma muy significativa entre sí.

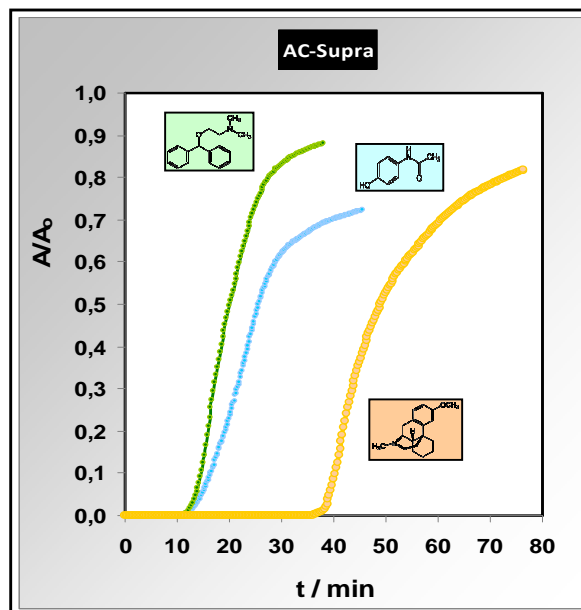


Figura 47. Comportamiento de las curvas de ruptura con el adsorbente AC-Supra.

Para analizar en profundidad estos resultados experimentales es necesario proceder a un tratamiento de estas curvas de ruptura que nos permita llegar a obtener parámetros cuantitativos con significado químico físico y, de esta forma, comparar a través de ellos la diferencia de comportamiento que se observa en las gráficas precedentes.

6.2.2. MODELO DE THOMAS SIMPLE

Teniendo en cuenta los diferentes modelos que han sido utilizados para tratar de interpretar las curvas de ruptura (*cf.* Introducción, apartado 3.2.2) nos pareció que el modelo de Thomas⁴⁴² era el más idóneo para analizar nuestros resultados por dos razones. En primer lugar porque es uno de los modelos más generales y ampliamente utilizados y, en segundo, porque utiliza como modelo para el proceso de adsorción el de Langmuir, que es el que nosotros hemos empleado en el análisis de nuestras isothermas de adsorción de equilibrio. Por tanto, nos pareció que el modelo más idóneo para proceder al análisis cuantitativo de nuestros resultados experimentales de equilibrio era el modelo de Langmuir³⁵¹.

La ecuación que se deriva del modelo de Thomas para una corriente de adsorbible que entra en la columna con una concentración inicial C_0 , y emerge de ella con una concentración C tras haber estado en contacto con el adsorbente, a su paso por la columna, puede expresarse de la siguiente forma:

$$\frac{C_0}{C} = 1 + \exp [(k_{TH} q_0 m_C / Q_v) - k_{TH} C_0 t] \quad [6.4]$$

donde q_0 representa capacidad máxima por unidad de masa de adsorbente, m_C la masa de adsorbente, Q_v el flujo volumétrico o caudal, y k_{TH} la constante cinética característica del modelo.

Puesto que la concentración de cada fármaco es proporcional a la absorbancia a la longitud de onda de seguimiento, la ecuación precedente nos permite expresar la absorbancia como función del tiempo mediante la siguiente ecuación:

$$A = \frac{A_0}{1 + \exp [(k_{TH} q_0 m_C / Q_v) - k_{TH} C_0 t]} \quad [6.5]$$

Por tanto, de acuerdo con lo que establece el modelo de Thomas, esta ecuación debería reproducir los datos cinéticos experimentales que constituyen las curvas de ruptura al ser la representación de la absorbancia del efluente, la corriente que emerge de la columna, en función del tiempo.

Para comprobar si el modelo de Thomas justifica el comportamiento cinético observado para la adsorción de los diferentes fármacos sobre los diferentes adsorbentes, se procedió a realizar el ajuste directo de los datos de absorbancia como función del tiempo para todas las curvas de ruptura obtenidas. Este ajuste de regresión no lineal se llevó a cabo con el programa OriginPro7.

En las figuras 48-50 se muestran los resultados obtenidos de estos ajustes superponiendo a los datos experimentales la curva que predice el modelo de Thomas en cada caso. Se puede observar en dichas figuras que, en general, existen desviaciones muy significativas entre el comportamiento experimental de las curvas de ruptura y lo que predice el modelo de Thomas.

Este comportamiento no es sorprendente teniendo en cuenta que el modelo de Thomas parte de la base de que el proceso de adsorción se rige por el modelo sencillo de Langmuir. Nuestros resultados en relación con las curvas de adsorción de equilibrio ya han puesto de manifiesto que dicho modelo no era suficiente para interpretar el comportamiento observado, en consecuencia, cabe esperar que el de Thomas tampoco lo sea.

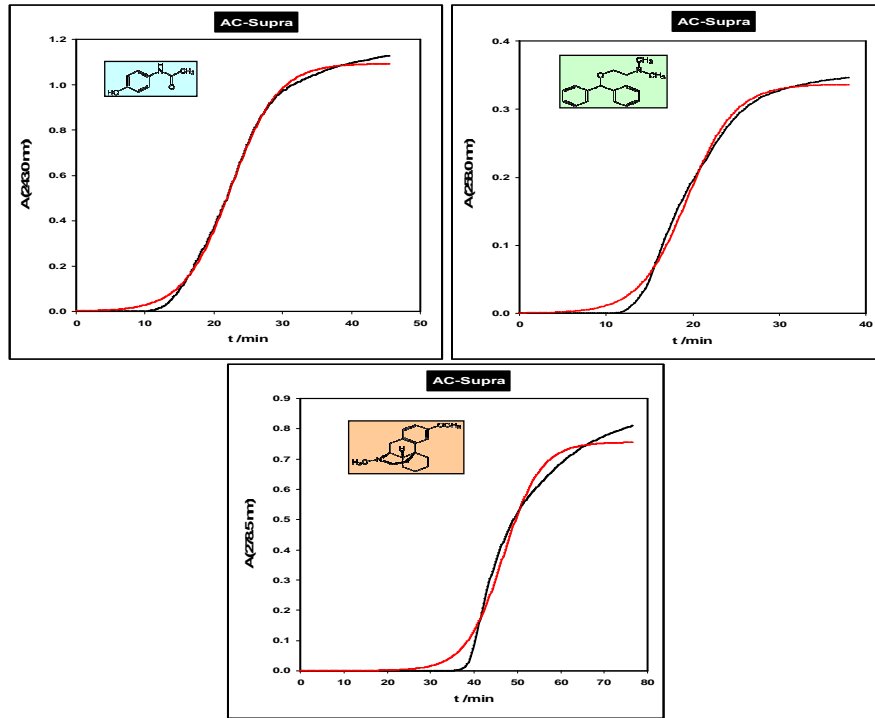


Figura 48. Curvas de ruptura de la adsorción sobre carbón activado Supra: datos experimentales (□) y ajuste al modelo de Thomas (—).

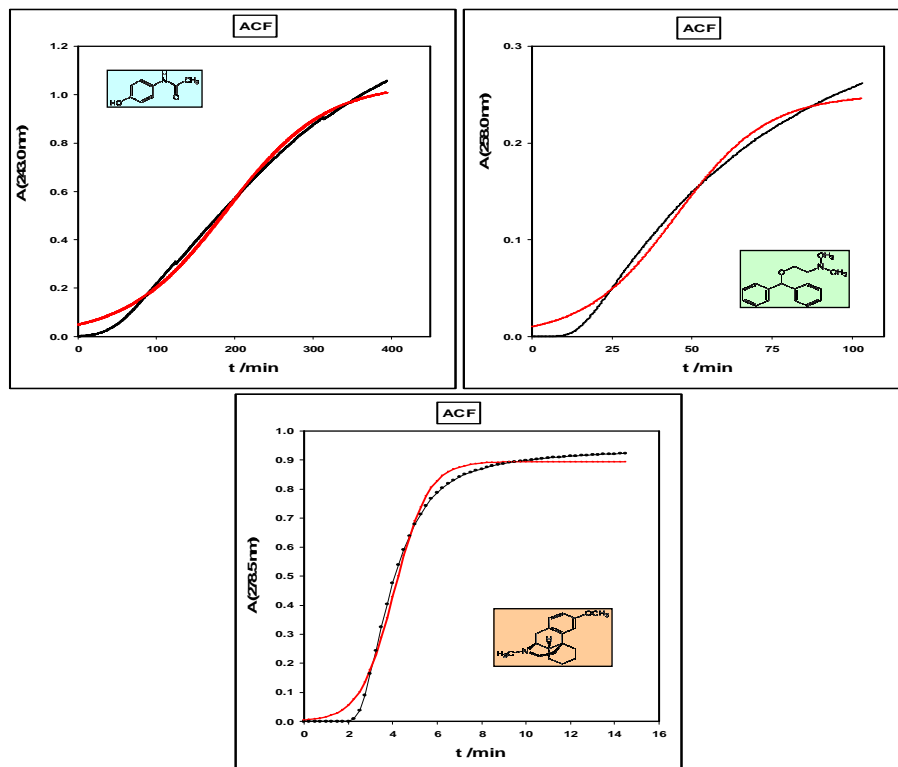


Figura 49. Curvas de ruptura de la adsorción sobre fibra de carbón activada: datos experimentales (□) y ajuste al modelo de Thomas (—).

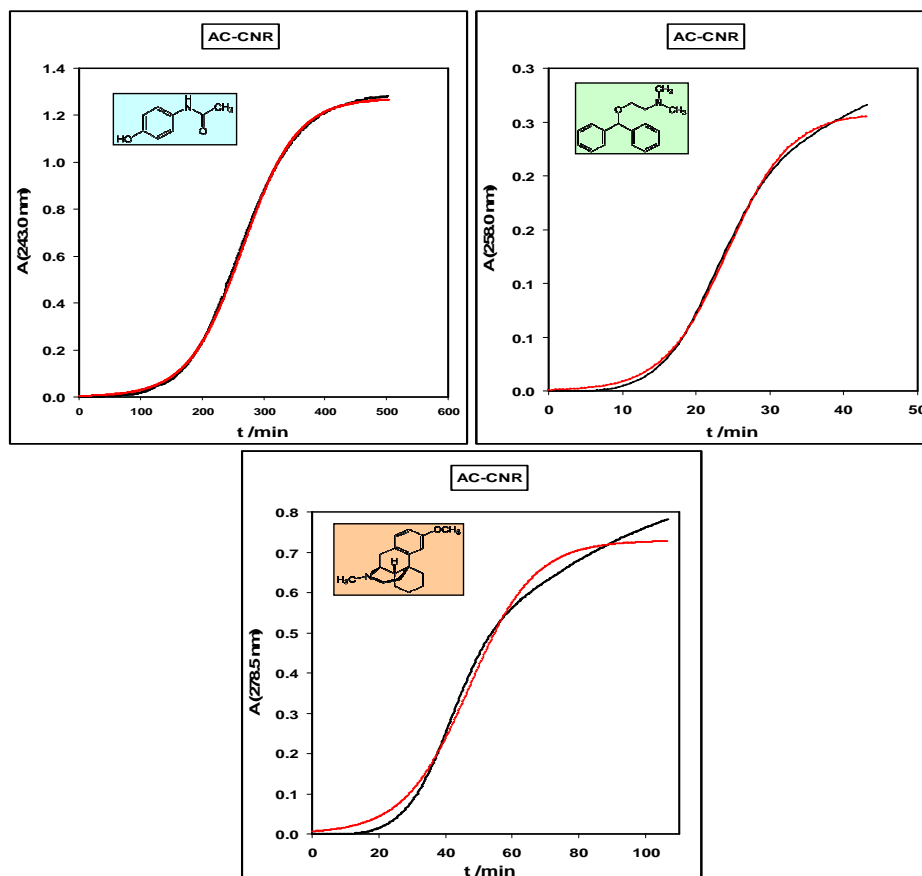


Figura 50. Curvas de ruptura de la adsorción sobre carbón activado granular: datos experimentales (—) y ajuste al modelo de Thomas (—).

6.2.3. MODELO DE THOMAS CON DOS CENTROS

Además de las causas ya indicadas como posibles justificaciones de las desviaciones del modelo de equilibrio de Langmuir (*cf.* 6.1.2), desde el punto de vista cinético la complejidad es aún mayor.

Tal y como se ha explicado en la introducción (*cf.* 3.2.1), antes del proceso de adsorción propiamente dicho, existen una serie de etapas de transporte de materia en distintas zonas (seno de la disolución, capa límite del adsorbente y difusión intraparticular) que pueden estar condicionando en mayor o menor medida el proceso cinético global.

Teniendo en cuenta nuestra propuesta de la posible existencia de dos centros de adsorción energéticamente diferentes para la interacción adsorbato-adsorbente (*cf.* 6.1.3), parece lógico pensar en una alternativa similar para justificar el comportamiento cinético

global observado, dado que el modelo de Thomas considera el modelo de Langmuir para el proceso de adsorción.

Por otra parte, de todas las etapas que conlleva el proceso cinético la etapa de difusión a través de los poros del adsorbente ha sido la más defendida como determinante del proceso cinético. Por tanto, cabe pensar que posibles diferencias en el proceso de difusión de los adsorbibles hasta cada uno de los centros podría también estar jugando un papel importante en el comportamiento cinético global.

Por ello, partiendo de la base del modelo de Thomas, nos planteamos introducir una modificación del mismo que permitiera considerar, de alguna manera, la implicación de esos dos centros también en el proceso cinético.

Teniendo en cuenta que dos ecuaciones tipo Langmuir habían sido capaces de justificar el comportamiento de equilibrio de adsorción suponiendo que no existen interacciones entre ambas regiones energéticamente diferentes, pensamos en la posibilidad de hacer un planteamiento análogo para el caso del proceso cinético.

La concentración C es la de adsorbible en la corriente que emerge de la columna tras haber estado a lo largo de ella en contacto con el adsorbente. Su diferencia respecto de C_0 , la concentración en la corriente que entra en la columna, es consecuencia de la retención que haya podido producirse en cada uno de los posibles centros de adsorción presentes en el adsorbente. Por tanto, se podría pensar en dicha concentración C emergente, como la suma de teóricas concentraciones de salida asociadas a la adsorción sobre cada uno los posibles centros de unión del adsorbato. Es decir, de forma general podríamos escribir:

$$C_t = \sum_i C_i \quad [6.6]$$

siendo C_t y C_i la concentración total emergente a un tiempo dado y la asociada al grado de retención en el centro "i", respectivamente.

Suponiendo, tal y como se hizo en el caso de los datos de equilibrio, que no existe interacción entre los centros cada una de las concentraciones C_i se podría considerar asociada a una constante de velocidad característica del centro i , en consecuencia, escribirla de conformidad con el modelo de Thomas como:

$$C_i = \frac{C_{oi}}{1 + \exp [k_{THi} (q_{oi} m_C - C_{oi} V_{ef}) / Q_v]} \quad [6.7]$$

siendo k_{THi} y q_{oi} , la constante cinética característica del modelo de Thomas y la capacidad máxima de adsorción del centro “i”.

Considerando, tal y como se hizo en el caso del modelo de dos centros de Langmuir, el valor particular de $i=2$, la ecuación cinética que proponemos para interpretar nuestros datos cinéticos de absorbancia de la corriente que emerge como función del tiempo ($t = V_{ef}/Q_v$) una vez parametrizada para facilitar el ajuste de los datos cinéticos sería de la forma:

$$A = \frac{P1}{1 + \exp [P2 - P3 * t]} + \frac{P4}{1 + \exp [P5 - P6 * t]} \quad [6.8]$$

donde **P1** y **P4** representarían las absorbancias máximas asociadas a cada uno de los centros, y los parámetros **P2** y **P5** englobarían las respectivas constantes cinéticas características del modelo de Thomas, y las correspondientes capacidades máximas de adsorción de acuerdo con las ecuaciones [6.9] y [6.10], respectivamente:

$$P2 = (k_{TH1} q_{o1} m_C / Q_v) \quad [6.9]$$

$$P5 = (k_{TH2} q_{o2} m_C / Q_v) \quad [6.10]$$

Los parámetros **P3** y **P6** estarían definidos por las ecuaciones [6.11] y [6.12]:

$$P4 = (k_{TH1} C_{o1}) = k_{TH1} \frac{P1}{\epsilon l} \quad [6.11]$$

$$P6 = (k_{TH2} C_{o2}) = k_{TH2} \frac{P4}{\epsilon l} \quad [6.12]$$

Estos dos últimos parámetros serán el punto de partida para la obtención de las constantes cinéticas a partir de los valores de P1 y P4, teniendo en cuenta el coeficiente de absorción de cada uno de los fármacos (*cf.* materiales y métodos 5.2.1). Conocidos k_{TH1} y k_{TH2} , así como el caudal (Q_v) y la masa de adsorbente (m_C) utilizados en los análisis, se

determinarán con los parámetros P2 y P5 los valores de capacidad de adsorción máxima del adsorbente para cada uno de los centros.

Los ajustes de los datos de las curvas de ruptura a la ecuación cinética propuesta se llevaron a cabo mediante métodos de regresión no lineal. Cabe destacar que esta propuesta es original de este trabajo no existiendo ninguna referencia bibliográfica donde se plantee algo análogo para el análisis de las curvas de ruptura.

En las figuras 51-53 se muestran los resultados de la aplicación de nuestra propuesta. Como puede verse, si se compara el ajuste global que muestran estas figuras con el obtenido con el modelo simple de Thomas (figuras 48-50), se observa que la descripción del comportamiento experimental ha mejorado significativamente. Por tanto, consideramos que este modelo puede ser válido para describir la cinética de adsorción de los fármacos ensayados en nuestro estudio.

6.2.4. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS NUMÉRICOS Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

La interpretación y discusión de estos resultados cinéticos, al igual que en el caso de las isotermas de equilibrio, contempla dos aspectos fundamentales de interés. En primer lugar, el análisis comparativo de los parámetros cinéticos de los distintos sistemas adsorbato-adsorbente. En segundo lugar, analizar la posible eficacia de los adsorbentes estudiados en procesos de intoxicaciones desde el punto de vista cinético. Este es realmente el más determinante y el de mayor interés para el objetivo de nuestro trabajo

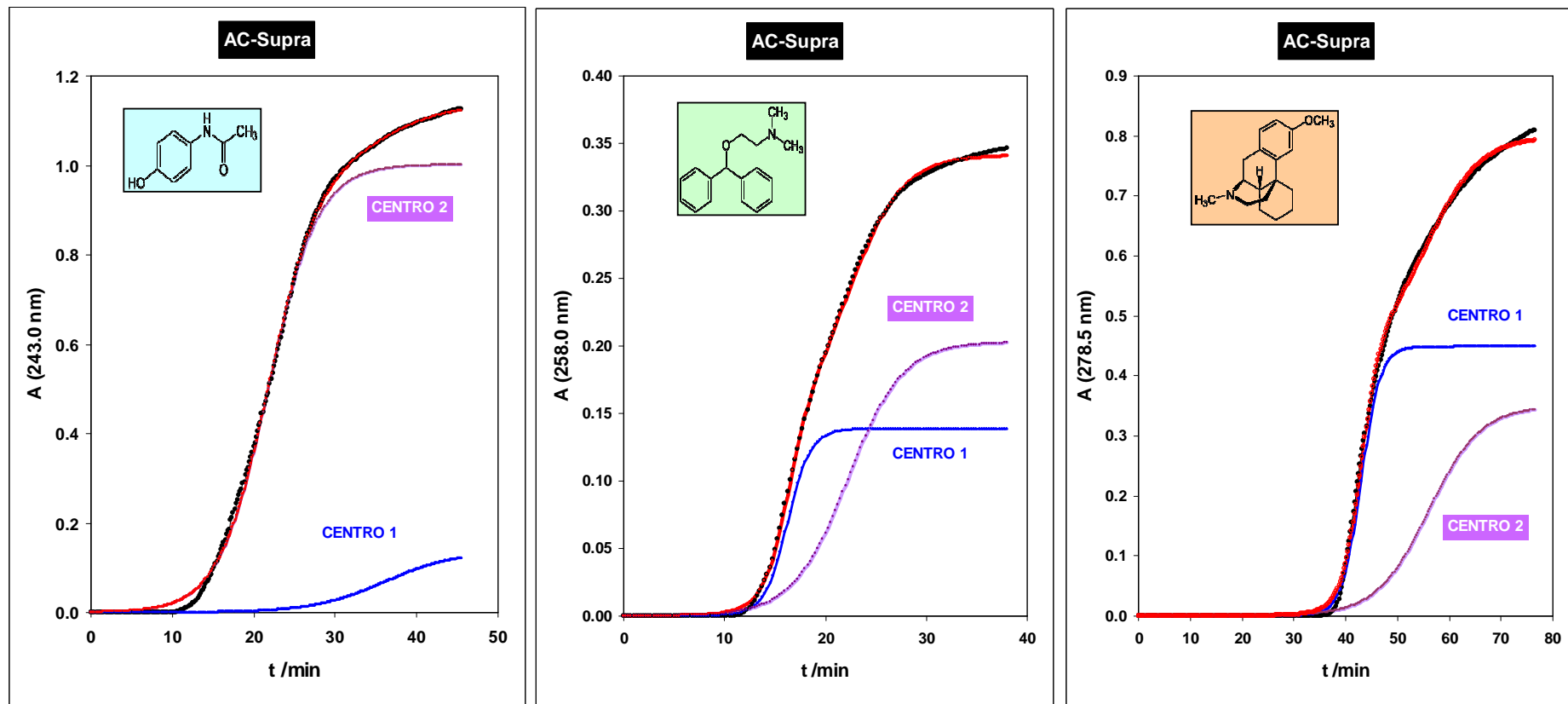


Figura 51. Curvas de ruptura para la adsorción sobre carbón activado en polvo (AC-Supra). Modelo de Thomas con dos centros. Datos experimentales (—), centro 1 (—), centro 2 (—) y ajuste global (—).

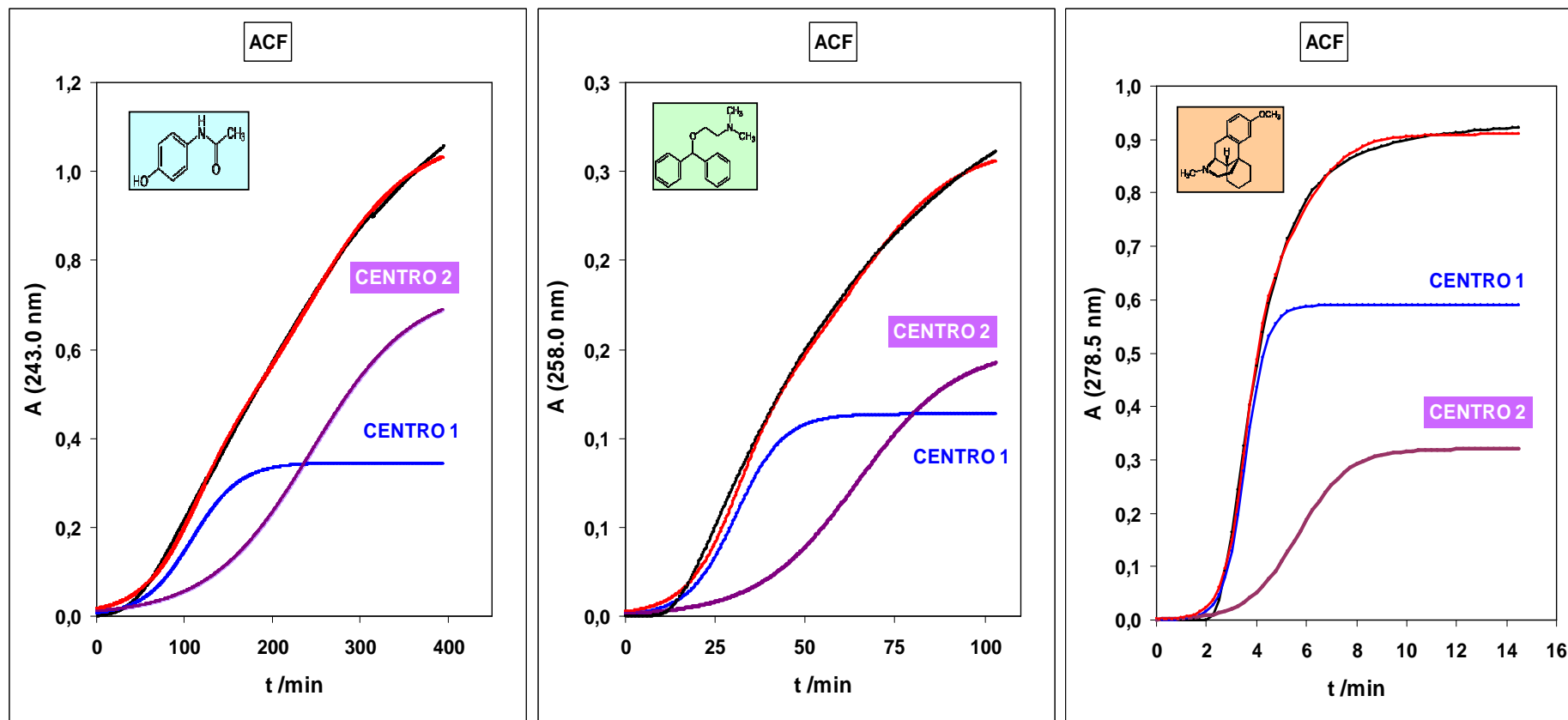


Figura 52. Curvas de ruptura para la adsorción sobre fibra de carbón activada (ACF). Modelo de Thomas con dos centros. Datos experimentales (—), centro 1 (—), centro 2 (—) y ajuste global (—).

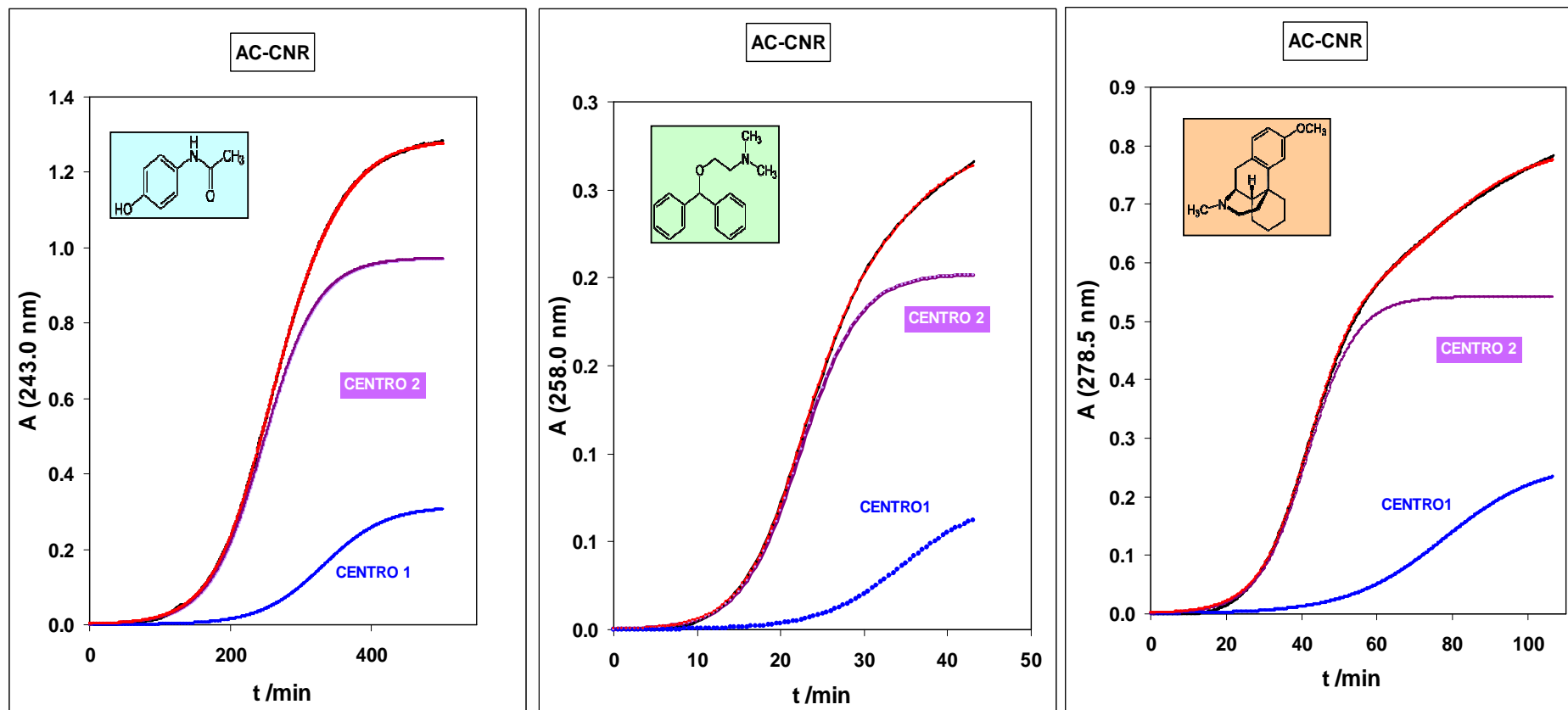
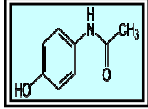
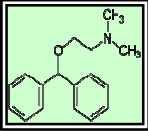
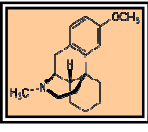


Figura 53. Curvas de ruptura para la adsorción sobre carbón granular (AC-CNR). Modelo de Thomas con dos centros. Datos experimentales (—), centro 1 (—), centro 2 (—) y ajuste global (—).

6.2.4.1. COMPORTAMIENTO CINÉTICO DE LOS SISTEMAS ADSORBATO-ADSORBENTE

Tal y como se ha explicado, el ajuste de los datos experimentales de las curvas de ruptura han proporcionado unos parámetros de ajuste a partir de los cuales se han podido determinar las constantes cinéticas de Thomas (k_{TH}) y las capacidades máximas de adsorción (q_0) asociadas a cada uno de los centros.

Tabla 19. Constantes cinéticas asociadas a cada uno de los centros.

CURVAS DE RUPTURA: CONSTANTES DE VELOCIDAD			
ADSORBENTE	k_1 $M^{-1} s^{-1}$	k_2 $M^{-1} s^{-1}$	FÁRMACO
AC-Supra	273,2	54,2	
ACF	17,7	3,9	
AC-CNR	11,9	4,5	
AC-Supra	48,7	14,1	
ACF	7,7	4,9	
AC-CNR	21,4	10,9	
AC-Supra	40,1	18,9	
ACF	129,6*	103,1*	
AC-CNR	10,1	9,5	

*Datos que no se consideran significativos debido a la presencia de distorsiones en los datos cinéticos experimentales.

Lo primero que llama la atención de los valores de estas constantes cinéticas es que no difieren entre sí tanto como lo hacían las constantes de afinidad de los estudios de equilibrio (diferían en 2 órdenes de magnitud). Por tanto, a efectos cinéticos y a pesar de ser mayor el valor de la constante del **centro 1**, es necesario tener en cuenta la influencia paralela en el proceso del **centro 2**.

También destaca el hecho de que los valores de estas constantes de velocidad son elevados. Es decir el proceso cinético de adsorción es, en general, muy rápido para todos los sistemas adsorbato-adsorbente estudiados. Este aspecto es de especial relevancia ya que, en el proceso de eliminación de un tóxico por adsorción, la rapidez con la que se adsorbe el tóxico es más importante que la capacidad que puede tener el adsorbente para almacenarlo.

Por otro lado, los valores de las constantes cinéticas obtenidos sugieren que el proceso cinético va a estar determinado prioritariamente por los procesos de difusión que permiten a la molécula de fármaco moverse en el seno de la disolución, atravesar la capa límite del adsorbente y, sobre todo, difundir en la estructura porosa del adsorbente hasta llegar al centro de unión.

En cuanto a las diferencias entre estas constantes cinéticas para los distintos sistemas adsorbato-adsorbente, en las figuras 54 y 55 se muestra lo más significativo relacionado, como ocurría con los estudios de equilibrio, con el **centro 1**. De dichas figuras se desprenden algunos hechos característicos:

- Al igual que ocurría con la constante de afinidad, K_1 , en el caso del **paracetamol** se observa la misma secuencia para los valores de la constante de velocidad k_1 asociada al **centro 1**, es decir:

$$k_{\text{THI-AC-Supra}} > k_{\text{THI-ACF}} > k_{\text{THI-AC-CNR}}$$

Esto pone de manifiesto la existencia de correlación entre los resultados de equilibrio y los cinéticos para este compuesto.

- En cambio, para la **difenhidramina** y el **dextrometorfano** se observa que también el valor más alto de la constante de velocidad corresponde al carbón AC-Supra, mientras que para ambos compuestos la constante de afinidad máxima la tenían con el carbón granular (AC-CNR).

En general, los resultados cinéticos apuntan a que el proceso de difusión de las moléculas hasta alcanzar los centros de unión es más rápido en el caso del carbón AC-Supra, y se encuentra mucho más retrasado para los otros dos carbones. Esto es así

porque el tamaño de partícula de este carbón es muy pequeño (carbón en polvo) presentando mucha superficie externa que facilita el acceso del fármaco a los poros y, además, la longitud de estos poros es muy corta.

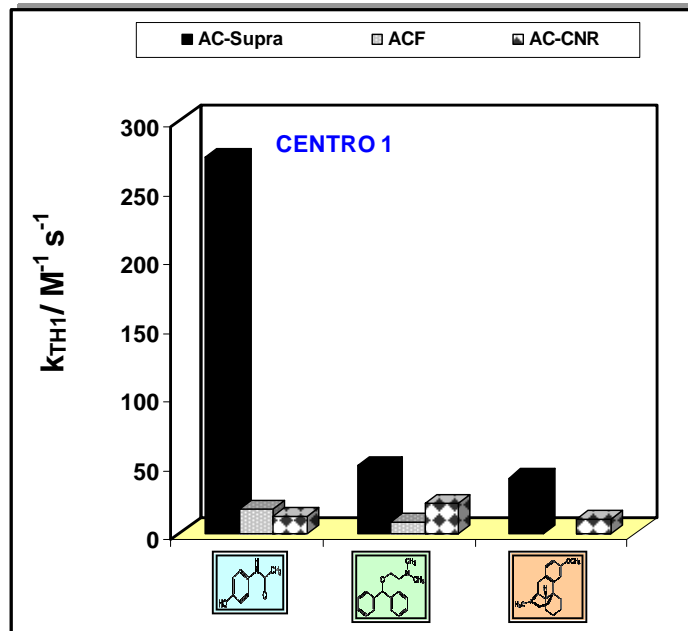


Figura 54. Valores de k_{TH1} de cada fármaco con los tres carbones.

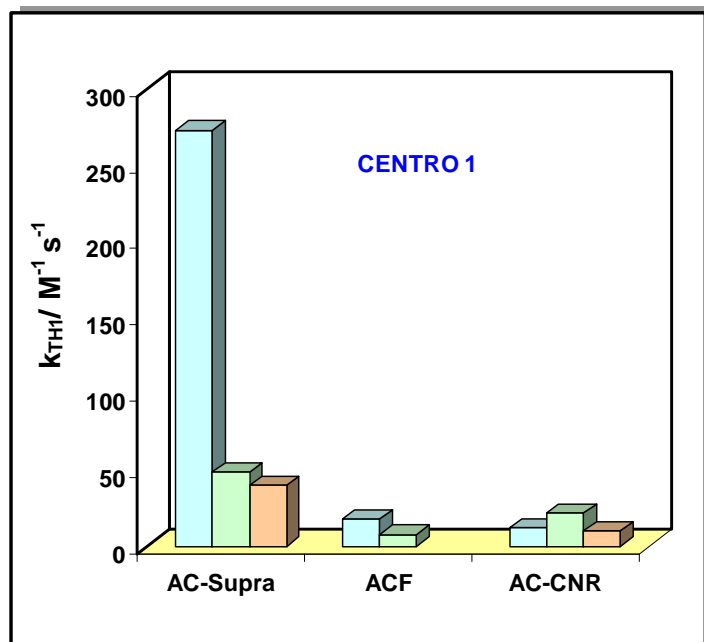


Figura 55. Valores de k_{TH1} de los tres fármacos con un mismo carbón.

En cuanto a los parámetros obtenidos de los ajustes para la cantidad máxima adsorbida aparecen reflejados en términos globales en la figura 56.

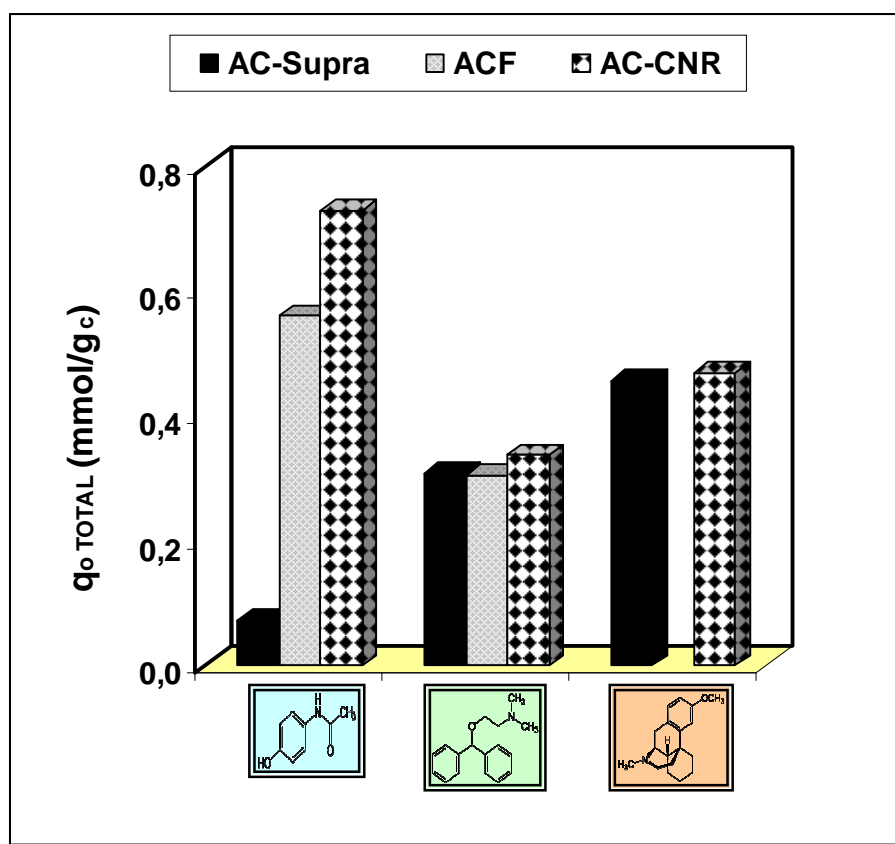


Figura 56. Cantidades máximas totales adsorbidas en términos molares.

Si se compara esta figura con su análoga obtenida con los datos para el **centro 1** en condiciones de equilibrio (*cf.* figura 42), se observan algunos hechos que cabe destacar:

- Los valores de capacidad máxima obtenidos de los análisis cinéticos resultan ser inferiores a los que se obtuvieron en el estudio de las isothermas de adsorción. Este hecho, ya apuntado por otros autores ^{441, 456, 476, 504-506}, no representa ninguna incongruencia si se tiene en cuenta que los estudios cinéticos han sido realizado en flujo. En estas condiciones, el adsorbente se encuentra en todo momento en contacto con una corriente de adsorbible de concentración constante. En cambio, para la obtención de las isothermas de adsorción los tiempos de contacto del adsorbente con la disolución de adsorbible han sido muy largos (8 días) para garantizar que se alcanzara el equilibrio. Esto determina que el adsorbente se encuentre en cada momento en contacto con una concentración de adsorbible diferente.

2° En el caso de la **difenhidramina** y el **dextrometorfano**, no se observan diferencias significativas entre los distintos carbones. En cambio, para el **paracetamol** se observa una variación de este parámetro característico:

$$\text{AC-CNR} > \text{ACF} > \text{AC-Supra}$$

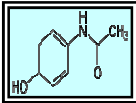
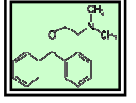
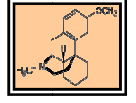
Esta secuencia está invertida respecto de la que se encontró en los estudios de equilibrio (*cf.* apartado 6.1.4). Este hecho es de especial relevancia porque pone de manifiesto la preponderancia del aspecto cinético frente a la capacidad de adsorción (aspecto termodinámico) en el proceso de adsorción. También esto apoyaría la hipótesis de que las etapas iniciales de carácter difusional pueden estar determinando el proceso cinético, y que esto puede afectar en mayor medida al paracetamol en virtud de las interacciones que puede mantener con el disolvente mediante enlaces de hidrógeno.

6.2.4.2. EFICACIA CINÉTICA DE LOS ADSORBENTES A NIVEL TERAPÉUTICO EN PROCESOS DE INTOXICACIÓN

Para los fármacos estudiados, los datos de toxicidad y de tratamiento con carbón se mostraron en la tabla 14 (*cf.* 6.1.4) junto con los valores límite de toxicidad inferior y superior en función del peso corporal promedio para edades comprendidas entre 1-12 años. Ahora, en relación con la cinética en la tabla 20, junto a alguno de esos parámetros, se muestran para cada uno de los fármacos los siguientes indicadores farmacocinéticos:

- Los valores de **biodisponibilidad** o porcentaje de fármaco que llega a la circulación sistémica y que estará realmente disponible para producir su efecto.
- El tiempo necesario tras la administración de un fármaco para alcanzar su concentración plasmática máxima, o **tiempo máximo** representado como $t_{\text{máx}}$.
- Las **dosis terapéuticas mínima y máxima** en función de la edad del niño y su peso. Esta información es de interés porque marca el límite que puede quedar sin ser adsorbido en un proceso de descontaminación, ya que al ser el nivel terapéutico sería inocuo para el paciente.

Tabla 20. Datos farmacocinéticos y clínicos de los fármacos estudiados.

FÁRMACO			
Biodisponibilidad (%)	75-90	< 50%	< 50%
Tiempo máximo $t_{\text{máx}}$ (min)	10-60*	60-240	120
Dosis terapéuticas mínima y máxima (mg)	150	2.5	10
	615	10.25	41
Relación C:F	5:1	133:1	100:1
Límites en intoxicación (mg)	2000	75	100
	8200	308	410

*Administración oral de una forma líquida o de liberación inmediata; 60-120 min si liberación modificada.

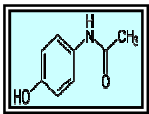
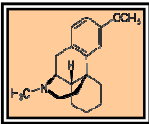
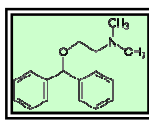
Cuando se produce una intoxicación medicamentosa, es evidente que la clave está en poder intervenir en el menor tiempo posible para que el exceso de fármaco ingerido sea eliminado, y no se llegue a alcanzar el nivel plasmático con el que ya se producirían los efectos nocivos asociados a la intoxicación de que se trate.

El estudio cinético realizado nos puede proporcionar información en este sentido y es, sin duda, la de mayor interés en relación con el objetivo de nuestro trabajo. A partir de los ajustes de los datos cinéticos realizados al modelo propuesto se obtiene como parámetro característico la capacidad de adsorción máxima, q_0 , asociada a cada uno de los centros. La suma de ambas capacidades nos proporciona la total que ya hemos comentado. En la tabla 21 se muestran los valores numéricos de dichas capacidades máximas de saturación junto con los tiempos que se han requerido para alcanzarlas, que es la variable clave en el proceso de tratamiento de una intoxicación.

Evidentemente, estos datos de tiempo tan altos no son muy favorables en lo que al tratamiento se refiere. Por otra parte, tampoco los valores de q_0 pueden utilizarse para determinar las relaciones C:F, ya que para alcanzar esas capacidades máximas se requiere un tiempo que es el máximo posible o tiempo de saturación. Este tiempo no es el de mayor

interés desde el punto de vista terapéutico por ser, en general, demasiado alto y superior a los tiempos de absorción ($t_{m\acute{a}x}$) de los diferentes fármacos.

Tabla 21. Capacidad de adsorción máxima de cada adsorbente.

ADSORCIÓN: EN LA SATURACIÓN					
ADSORBENTE	q_{o1} mg _{ads} /g _c	q_{o2} mg _{ads} /g _c	FÁRMACO	q_{o} TOTAL mg _{ads} /g _c	$t_{saturación}$ (h)
AC-Supra	2,0	8,8		11	0.7
ACF	14,2	70,3		85	7
AC-CNR	33,2	76,9		110	8
AC-Supra	83,6	84,9		169	1
AC-Fibra	5,1	4,4		10	<0.5*
AC-CNR	81,9	91,6		174	2
AC-Supra	29,8	59,7		90	1
AC-Fibra	34,4	54,3		89	2
AC-CNR	35,5	62,9		98	1

*Dato que no se considera significativo debido a la presencia de distorsiones en los datos cinéticos experimentales.

En relación con los estudios cinéticos realizados es necesario analizar toda la información contenida en las curvas de ruptura. En la figura 57 aparece representada la curva de ruptura obtenida para la adsorción de paracetamol sobre AC-CNR.

Tal y como muestra la figura, el hecho de alcanzar la saturación implica un tiempo a partir del cual el carbón, al estar saturado, ha perdido ya toda su efectividad como adsorbente. En cambio, el tiempo conocido como tiempo de ruptura, t_R , representa el límite hasta el cual el carbón está siendo capaz de adsorber prácticamente todo el adsorbible que pasa a través de él, no detectándose presencia significativa del adsorbible en la corriente efluente. Es decir, durante ese tiempo, la eficacia del carbón está siendo máxima.

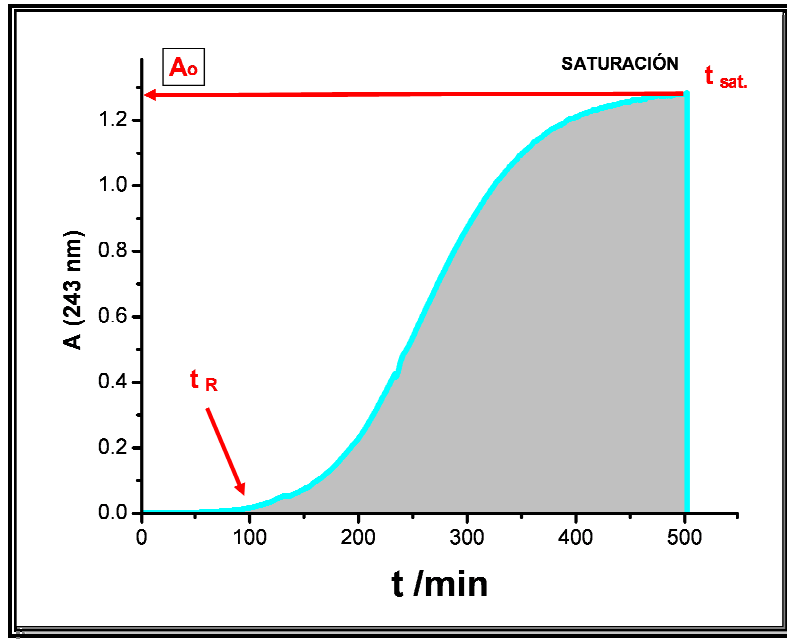


Figura 57. Curva de ruptura: tiempos de saturación y ruptura.

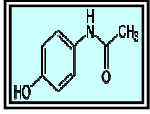
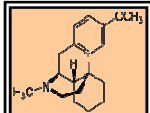
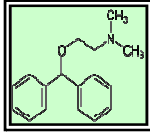
Por tanto, desde el punto de vista cinético el tiempo de ruptura, y lo que se haya adsorbido a dicho tiempo, será lo que mejor represente el grado de eficacia de un adsorbente utilizado con el objetivo de eliminar un fármaco de un medio en el menor tiempo posible.

Por ello se procedió a establecer los valores de los tiempos de ruptura de todas nuestras curvas cinéticas utilizando como criterio para establecerlo el que la concentración en el efluente sea $0.05C_0$, que suele ser el más habitual. Se determinaron también las correspondientes capacidades de adsorción para dichos tiempos (q_R) mediante la expresión:

$$q_R = (t_R Q_v C_0 / m_C) \quad [6.13]$$

siendo Q_v el caudal (cm^3/min), C_0 la concentración (mg/cm^3) del fármaco que entra de forma continua en la columna, y m_C la masa (g) de carbón en la columna con la que entra en contacto la corriente de disolución del fármaco. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Capacidad de adsorción en el punto de ruptura.

ADSORCIÓN: PUNTO DE RUPTURA					
ADSORBENTE	FÁRMACO	t_R min	q_R (mg_{ads}/g_C)	Co (mg_M/dm^3)	m_c (mg)
AC-Supra		13	6	17.29	150.8
ACF		47	20	16.45	156.4
AC-CNR		144	59	19.51	190.6
AC-Supra		38	131	148.7	172.0
ACF*		2	5	169.5	308.5
AC-CNR		25	80	149.1	183.6
AC-Supra		13	60	214.8	393.6
ACF		15	29	166.6	255.5
AC-CNR		13	48	167.4	181.3

* Dato no significativo.

Como puede verse en los datos que recoge dicha tabla los tiempos de ruptura son ya muy inferiores en el caso de la difenhidramina y el dextrometorfan a sus correspondientes $t_{m\acute{a}x}$. En cambio, en el caso del paracetamol, sólo para el carbón AC-Supra y la fibra de carbón activada (ACF) el tiempo de ruptura podría considerarse menor que el $t_{m\acute{a}x}$.

Sin embargo, este hecho no es suficiente por sí sólo para informarnos de la eficacia cinética de los adsorbentes ensayados. La efectividad del carbón en las intoxicaciones exige dos cosas: que se adsorba la cantidad de fármaco necesaria para eliminar el exceso sobre los niveles considerados terapéuticos, y que esa adsorción se realice en un tiempo inferior al $t_{m\acute{a}x}$.

En relación con esto, es necesario tener en cuenta que los datos experimentales se han obtenido en unas determinadas condiciones y no pueden ser directamente extrapolables a las condiciones existentes en un proceso de intoxicación y su tratamiento

con carbón. Las curvas de ruptura se han obtenido concretamente en las siguientes condiciones:

- Un caudal de 4 cm³/min salvo en el caso de la difenhidramina con ACF que fue de 3 cm³/min.
- La C₀ de fármaco en la corriente de entrada en la columna, indicadas en la tabla 22, y establecidas en función de los coeficientes de absorción de cada fármaco (*cf.* Materiales y Métodos) para garantizar el adecuado seguimiento espectrofotométrico del proceso.
- Una determinada masa de carbón en el interior de la columna para entrar en contacto con la corriente de fármaco que la atraviesa, e indicada también en la tabla 22.

Estas condiciones de operación determinan los valores de los tiempos de ruptura y de saturación que se han presentado en las tablas precedentes, así como las cantidades adsorbidas en cada momento.

De hecho la cantidad de fármaco adsorbida como función del tiempo puede determinarse a partir de las curvas de ruptura tal como se muestra en la ecuación [6.14], según la cual la cantidad de fármaco adsorbida a un tiempo determinado representa el área existente sobre la curva tal y como se ilustra en la figura 58:

$$q_t = \frac{Q_V}{\epsilon l} \int_0^t (A_0 - A) dt \quad [6.14]$$

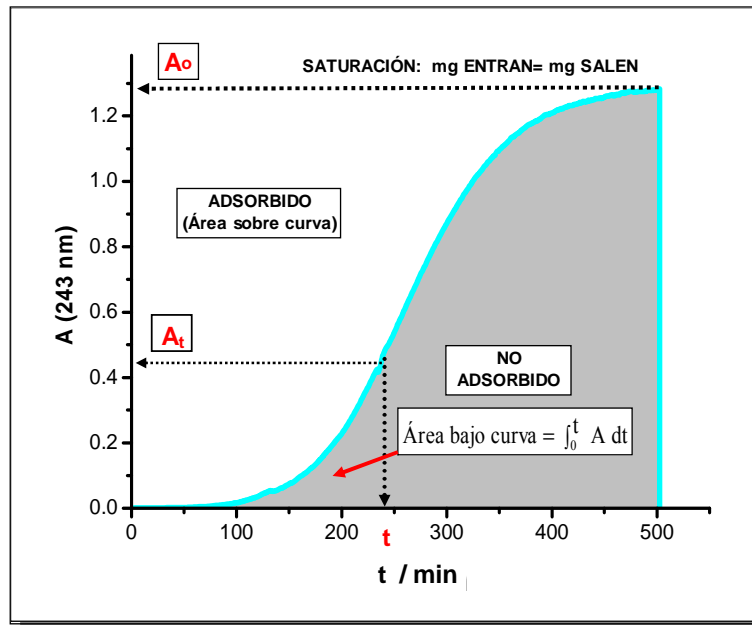


Figura 58. Determinación de la cantidad adsorbida como función del tiempo.

Teniendo en cuenta el modelo de Thomas con dos centros que representa adecuadamente las curvas de ruptura obtenidas, se determinaron las capacidades de adsorción como función del tiempo para todos los fármacos con los diferentes carbones analizados.

En la figura 59 se muestra, a título de ejemplo, los resultados obtenidos para esta dependencia en el caso particular del carbón AC-Supra como adsorbente de todos los fármacos. Analizaremos a continuación sobre la base de dicha figura la información que realmente es de interés para un proceso de descontaminación.

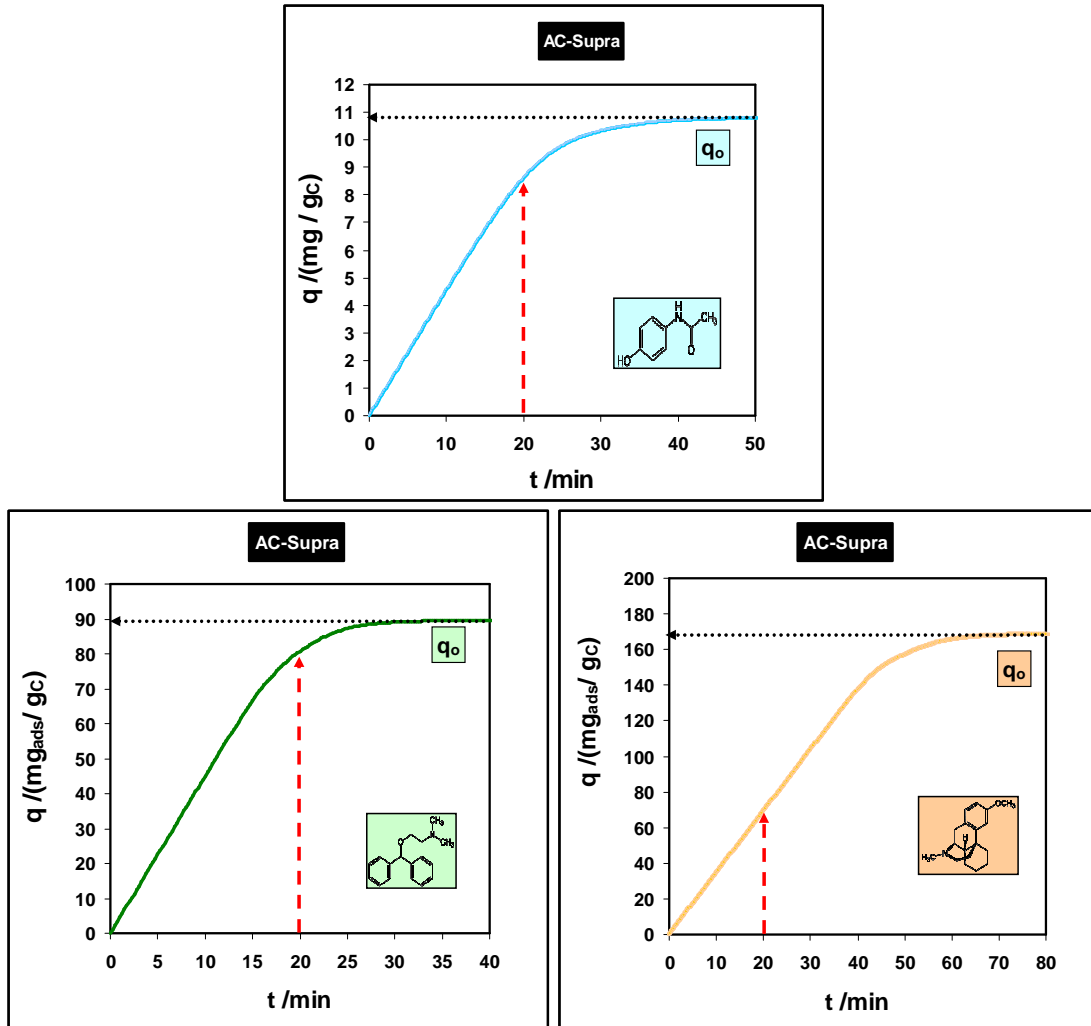
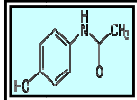
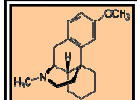
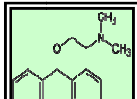


Figura 59. Capacidad de adsorción como función del tiempo.

Teniendo en cuenta los $t_{\text{máx}}$ de todos los fármacos, se ha seleccionado un tiempo de 20 minutos que podría considerarse como válido para el paracetamol cuyo $t_{\text{máx}}$ es el menor y, por tanto, también para los otros dos fármacos. Para dicho tiempo y con el valor de capacidad de adsorción correspondiente se puede obtener la cantidad de fármaco que se ha adsorbido ($F_{\text{ads.}}$) al cabo de esos 20 min.

Por otra parte, para cada sistema adsorbato-adsorbente, el caudal y la C_0 utilizados permiten calcular la cantidad total de fármaco (F_{total}) que ha entrado en la columna y ha estado en contacto con el carbón en esos 20 min. Los resultados de estos cálculos aparecen en la tabla 23.

Tabla 23. Capacidad de adsorción como función del tiempo.

ADSORBENTE	FÁRMACO	q (t=20min) (mg _{ads} /g _C)	F _{ads} (mg)	F _{total} (mg)	C:F _{total}	% F Eliminado
AC-Supra		8.6	1.3	1.4	109	94
ACF		8.3	1.3	1.3	119	99
AC-CNR		8.2	1.6	1.6	122	100
AC-Supra		69.1	11.0	11.9	15	100
ACF*		11.3	3.5	13.6	23	26
AC-CNR		64.4	11.8	11.9	15	99
AC-Supra		80.7	15.4	17.2	11	89
ACF		37.7	9.6	10.0	26	96
AC-CNR		72.4	13.1	13.4	14	98

*Datos no significativos.

Los datos de esta tabla muestran que en todos los casos se ha conseguido eliminar prácticamente el 100% del fármaco que ha entrado en contacto con el carbón en esos 20 minutos tomados como tiempo de referencia. Sin embargo, las condiciones en las que se consigue ese grado de eliminación están asociadas a unas relaciones C:F que aparecen en la tabla obtenidas con el carbón utilizado y el total de fármaco que ha estado en contacto con él.

Esto es lo que realmente podemos inferir de nuestros datos obtenidos en un proceso de adsorción en flujo en relación con lo que ocurriría en unas condiciones de intoxicación, donde un total de fármaco se encuentra en el tracto gastrointestinal del paciente y se le añade una dosis de carbón determinada.

Por tanto los datos obtenidos parecen apoyar la conclusión de que las dosis de carbón utilizadas en caso de intoxicación por **difenhidramina** (C:F 133:1) y

dextrometorfano (C:F 100:1) serán efectivas, e incluso podrían reducirse disminuyendo con ello las reacciones adversas asociadas a la administración del carbón.

Para el paracetamol los resultados obtenidos de estos cálculos llevarían a pensar que las dosis C:F de 5:1 o la general, de 10:1, pueden no ser eficaces. Sin embargo, esto no es necesariamente cierto. Las curvas que representan la dependencia de la cantidad adsorbida como función del tiempo mostradas en la figura 59 dependen de las condiciones en las que se hayan obtenido las curvas de ruptura. Esto resulta evidente si se tiene en cuenta que la cantidad adsorbida representa el área sobre la curva de ruptura, y dicha área puede ser diferente en función de las condiciones de operación.

Por tanto, sería posible que las dosis de paracetamol indicadas fueran efectivas en las condiciones en las que se aplican, es decir, cuando se tiene grandes excesos de fármaco y, por tanto, unas concentraciones muy elevadas que pueden acelerar significativamente la velocidad del proceso de adsorción.

A continuación utilizaremos el modelo de Thomas para simular la influencia de las distintas variables implicadas en el proceso de adsorción y tratar de determinar si las condiciones que se tienen en una situación de intoxicación permitirían considerar si las dosis terapéuticas de carbón son efectivas, o no.

Para ello consideraremos los datos cinéticos correspondientes al paracetamol por ser el fármaco para el que los resultados presentados hasta el momento no parecen estar en concordancia con dosis terapéuticas habituales. Por otra parte, los resultados que se obtengan se podrían hacer extensible a los otros dos fármacos, y podría corroborar la conclusión a la que ya hemos llegado para ellos con los datos directos disponibles.

Las variables que pueden modificar la velocidad del proceso cinético de adsorción y, consecuentemente, cambiar los tiempos de ruptura y la funcionalidad de la cantidad adsorbida con el tiempo del proceso son: la masa de carbón, el caudal y la concentración inicial del fármaco en la corriente que entra en la columna y estará en contacto con el adsorbente.

En la figura 60 se representa cómo se modificarían las curvas de ruptura en función de la masa de carbón utilizada en el análisis.

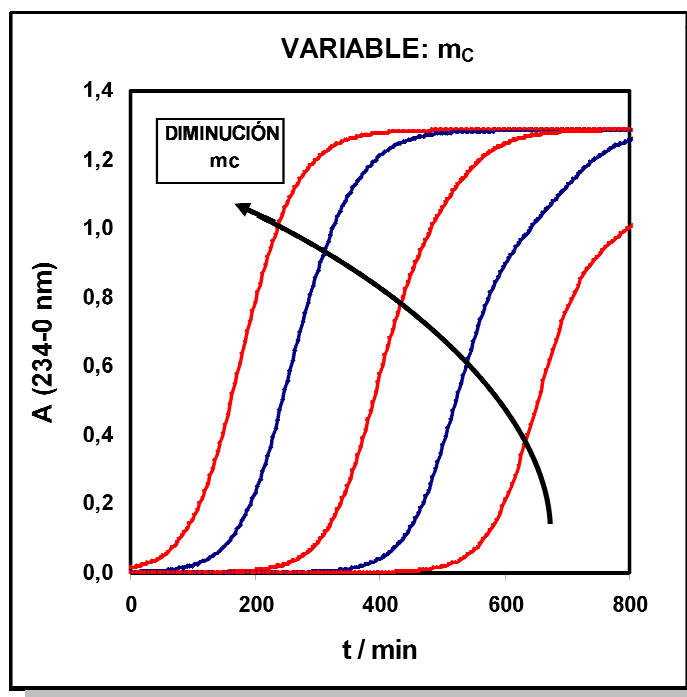


Figura 60. Influencia de la masa de carbón sobre la cinética de adsorción.

Como puede verse a medida que disminuye la cantidad de carbón en unas mismas condiciones, el tiempo de ruptura va disminuyendo también. Esta lógica disminución en el tiempo de ruptura sería favorable para el proceso de descontaminación, pero, al mismo tiempo, el área sobre las curvas también descende y, por tanto, la cantidad adsorbida será menor.

Por su parte, en la figura 61 se puede ver el efecto que ejerce el cambio del caudal en el proceso cinético. Esta variable no tiene un equivalente directo en el proceso de tratamiento con carbón, donde se produce la ingestión de una cantidad de tóxico de una sola vez y se trata después de eliminar con una determinada cantidad de carbón. No obstante, hay que tener en cuenta que un caudal alto representaría la ingesta de una cantidad elevada de fármaco.

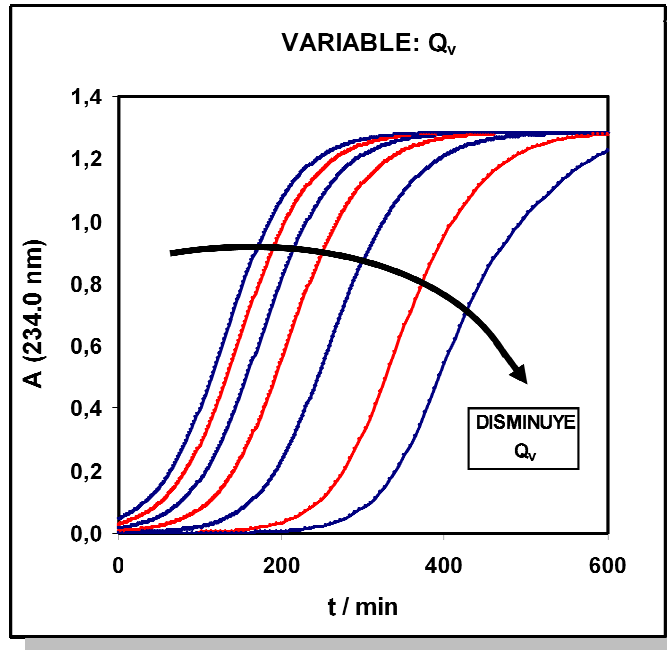


Figura 61. Influencia del caudal de la corriente de adsorbible entrante.

Esta figura muestra que al disminuir el caudal aumenta el tiempo de ruptura, es decir, tiene un efecto inverso al que hemos visto en relación con la masa de carbón. Esto es completamente coherente dado que al pasar menor cantidad de fármaco por minuto sobre la misma masa de carbón, éste será capaz de retener la totalidad de lo que entra durante mayor tiempo.

Finalmente, la figura 62 muestra el efecto de la concentración inicial. Como se puede ver, su aumento en la corriente que va a entrar en contacto con el carbón también disminuye el tiempo de ruptura como ocurría con la masa de carbón.

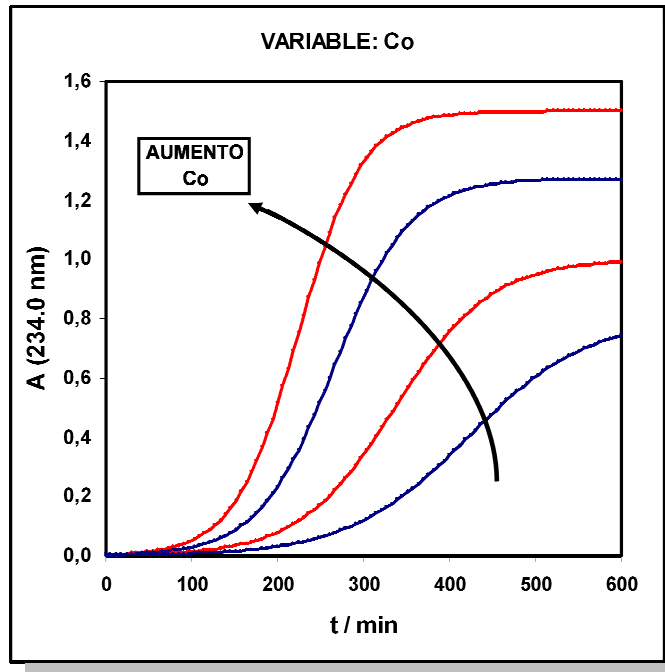


Figura 62. Influencia de la concentración inicial de adsorbible entrante.

Esta variable es la esencial en un proceso de intoxicación porque la cantidad de fármaco ingerido va a determinar la concentración que se tendrá en el medio gastrointestinal, y esto condicionará en gran medida la velocidad del proceso y la eficacia de una dosis de carbón determinada.

A partir de las curvas simuladas que aparecen en la figura 62 se pueden obtener las capacidades de adsorción como función del tiempo en cada caso. En la figura 63 se han representado dichas capacidades. Como puede verse, para un tiempo dado el aumento de concentración hace crecer la capacidad de adsorción para una cantidad de carbón determinada.

También se observa que la capacidad de adsorción en los momentos iniciales se incrementa linealmente con el tiempo para cada concentración. El ajuste de regresión lineal de dichos datos iniciales para cada una de las concentraciones simuladas proporciona los correspondientes valores de dq/dt que aparecen recogidos en la figura 64.

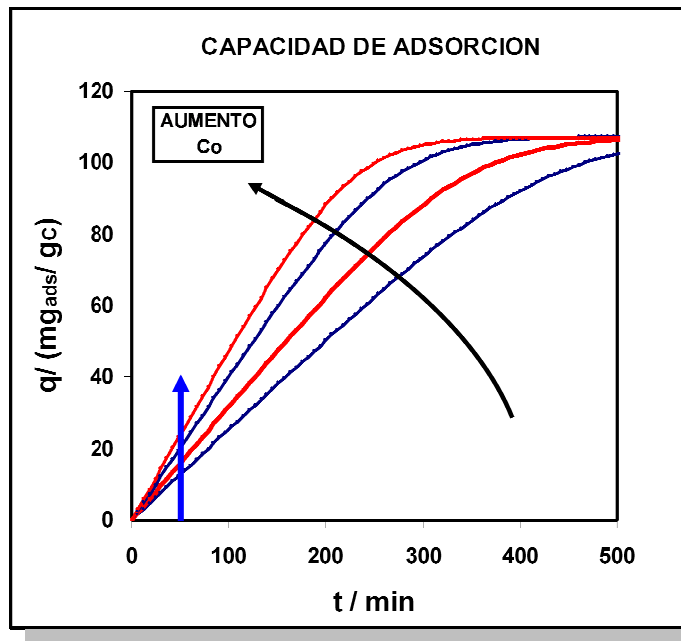


Figura 63. Capacidad de adsorción como función del tiempo.

El comportamiento lineal que se observa en la figura 64 muestra que el valor de dq/dt es proporcional a la concentración inicial. Este hecho es especialmente relevante en relación con nuestro objetivo: conseguir que en un proceso de intoxicación el fármaco sea eliminado prácticamente en el mismo instante que se administra el carbón.

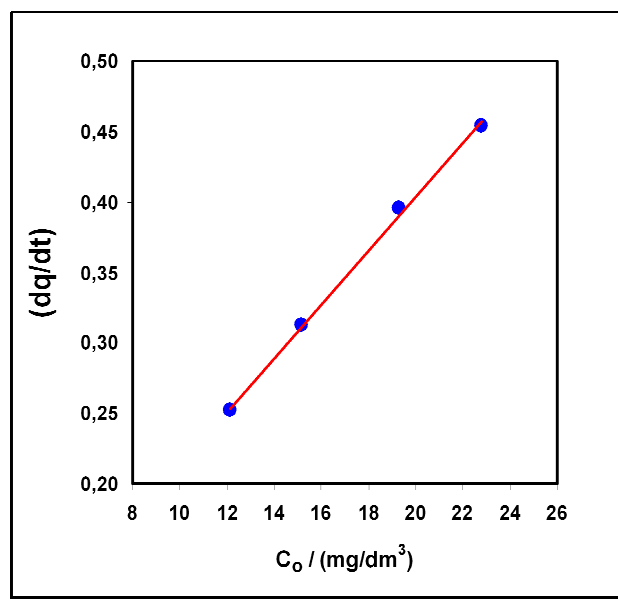


Figura 64. Velocidad de adsorción y concentración inicial.

Para analizar esta posibilidad es necesario establecer una estimación de lo que sería la concentración de fármaco en el momento de la intoxicación. Para este propósito, se ha considerado que un paciente tipo con intoxicación accidental es un niño de entre 1 a 3 años con peso de 10 a 15 kg.

Como promedio se considera un niño de 2 años y 12 kg de peso para el que el nivel de toxicidad con paracetamol hemos estimado que sería de 3000 mg (entre 2500- 4000 mg) de fármaco en 500 cm³, suponiendo que este volumen es un valor aproximado representativo de la capacidad gástrica para un niño de esa edad. De acuerdo con estos planteamientos, tendríamos en el momento de la intoxicación una concentración de 6 mg/cm³.

Con la dependencia que muestra la figura 64 a esta concentración le correspondería un valor de dq/dt mayor de 114. Este valor implicaría que en la representación de la figura 63 la pendiente de la recta correspondiente a esta concentración sería tan elevada que estaría implicando un proceso de adsorción enormemente rápido en el momento inicial, alcanzándose un alto valor de capacidad de adsorción que posteriormente evolucionaría más lentamente hacia la capacidad máxima de equilibrio. Esto sería lo determinante en la efectividad del carbón en el proceso de descontaminación.

Con este valor de concentración inicial también se ha utilizado el modelo de Thomas para simular el proceso cinético con la relación C:F utilizada en el tratamiento para eliminar el paracetamol en un tiempo inferior al $t_{m\acute{a}x}$ asociado a este fármaco.

En relación con este $t_{m\acute{a}x}$, es necesario recordar que para el paracetamol la velocidad de absorción es, en general, muy rápida. Depende fundamentalmente de la velocidad de vaciado gástrico, que puede verse retrasada con los alimentos (especialmente aquellos ricos en carbohidratos) y fármacos que demoren el vaciamiento (opioides y anticolinérgicos). La absorción es lenta e incompleta en individuos vegetarianos, en comparación con los no vegetarianos.

Todos estos hechos han dado lugar a que los valores referidos de $t_{m\acute{a}x}$ para este fármaco no sean concordantes, pero en general se mueven en un margen entre 10-120 min. En este sentido, consideramos que tiempos no superiores a 20 min pueden considerarse una garantía de la efectividad que se pretende conseguir.

Utilizando los parámetros cinéticos del modelo de Thomas obtenidos para el caso más desfavorable que es el de adsorción sobre carbón AC-CNR, se ha generado la curva de ruptura que aparece en la figura 65.

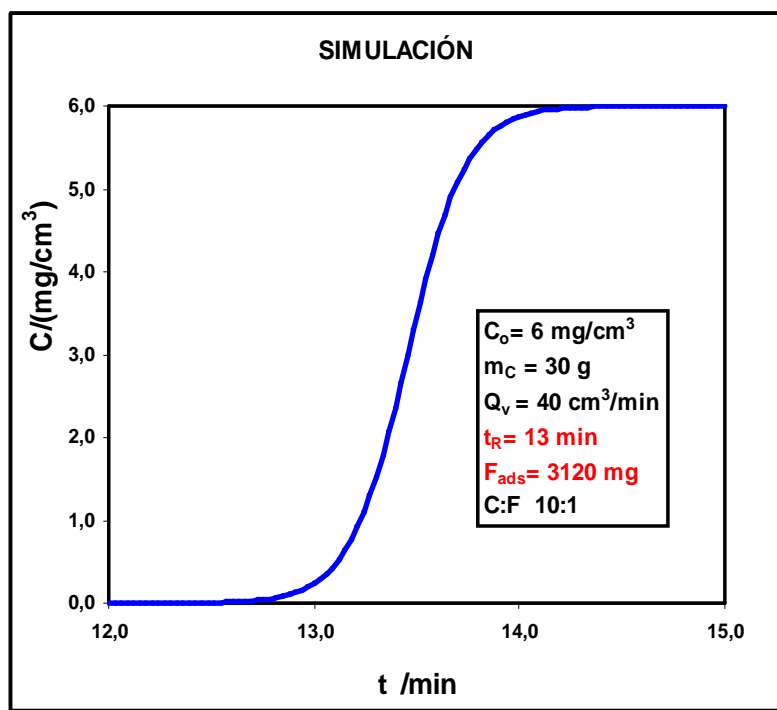


Figura 65. Curva de ruptura simulada con el modelo de Thomas.

Tal y como se indica en la figura trabajando con la concentración estimada se podría conseguir que en 13 minutos se hubieran eliminado la dosis tóxica considerada con la relación C:F de 10:1. Por lo tanto, podríamos decir que representa un apoyo más a nuestras conclusiones previas de que la elevada concentración en el medio gastrointestinal justificaría la efectividad de las dosis terapéuticas.

Sin embargo, es necesario recordar que este tipo de simulación sigue basándose en unas condiciones de trabajo en flujo que implican un caudal, y este parámetro afecta a los resultados que se obtienen como hemos demostrado previamente. Por otra parte, también está implicada en los cálculos una capacidad máxima que, como se señaló en su momento, son más bajas que las obtenidas en el estudio termodinámico y que, por tanto, no tienen por qué coincidir necesariamente con la que esté actuando en la situación real de una intoxicación.

Por estas razones, se procedió a efectuar una serie de pruebas experimentales eliminando la variable del caudal para contar con pruebas adicionales que apoyaran los

razonamientos expuestos y conclusiones extraídas de nuestros datos cinéticos obtenidos en régimen de flujo.

Se procedió a poner en contacto una cantidad fija de disolución de paracetamol de concentración 6 mg/cm^3 con la cantidad de carbón necesaria para tener la relación C:F de 10:1. A tiempos no superiores a 20 min se extraía una muestra de la disolución y se analizaba el paracetamol presente. En las figuras 66 y 67 se muestran los resultados.

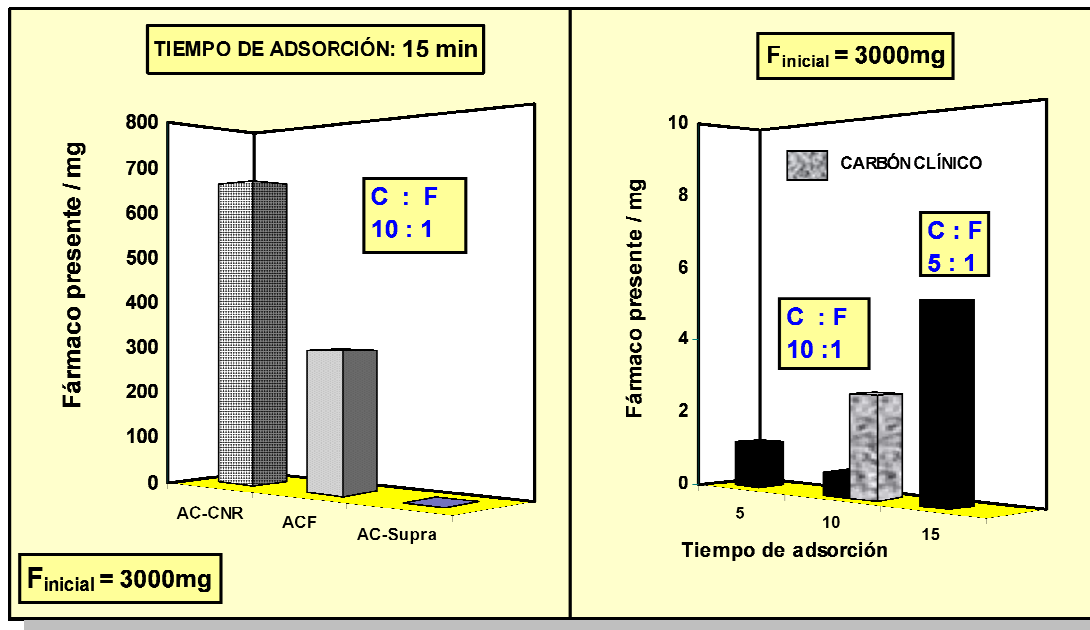


Figura 66. Análisis en discontinuo de la efectividad de los diferentes carbones.

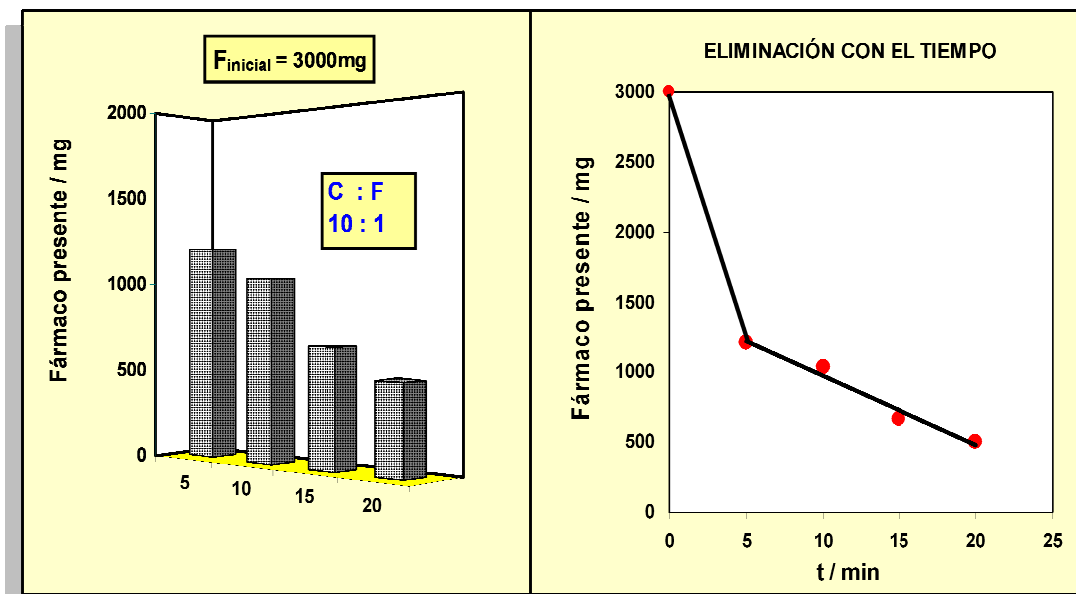


Figura 67. Análisis en discontinuo de la eficacia del AC-CNR con el tiempo.

De la figura 66 se desprende una serie de hechos importantes:

- Teniendo en cuenta la biodisponibilidad del paracetamol, se puede afirmar que los tres carbones con los que se ha trabajado son capaces de eliminar en 15 min el suficiente fármaco para detener a nivel gastrointestinal la intoxicación cuando se administra en una relación 10:1.
- Además, se observa un claro orden en el grado de eficacia de los tres adsorbentes estudiados:

AC-Supra >> ACF > AC-CNR

Este hecho pone claramente de manifiesto la ventaja de utilizar en los procesos de intoxicación las formas de fibra de carbón activado y, sobre todo, el carbón en polvo AC-Supra.

- El carbón AC-Supra resulta eficaz incluso a tiempos tan pequeños como 5 minutos.
- Con el carbón AC-Supra se podría trabajar con una relación C:F de 5:1 con las ventajas que esto supondría en relación con los efectos secundarios.
- Se ha comprobado también que el carbón utilizado en el servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Salamanca (Carbón Ultra Adsorbente LAINCO) es un carbón en polvo del tipo AC-Supra con una elevada eficacia incluso a los 10 min de su administración.

Por su parte, la figura 67 demuestra claramente lo que habíamos postulado a través del estudio de simulación: el proceso de adsorción es muy rápido en los momentos iniciales. Las elevadas concentraciones en el medio gástrico debido a los niveles de intoxicación determinan que la caída de los niveles en el medio se produzca de forma drástica en los primeros momentos de la administración del carbón y se ralentice posteriormente.

Finalmente en la tabla 24 se muestran los resultados ya comentados pero expresados en porcentaje de fármaco eliminado para que quede claramente patente el

grado de eficacia de los tres carbones analizados como adsorbentes de fármacos en este trabajo.

RELACIÓN C:F	t/min	% Eliminado
AC-CNR		
10:1	5	59,81%
	10	65,61%
	15	77,80%
	20	83,25%
ACF		
10:1	15	99,90%
AC-Supra		
10:1	5	99,96%
	10	99,98%
5:1	15	99,83%
AC-Clínico		
10:1	10	99,91%

Tabla 24. Adsorción de paracetamol en discontinuo.

7. CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES

GENERALES

1. La fase inicial y más importante del tratamiento de las intoxicaciones pediátricas es el ABCDE y el tratamiento de soporte.
2. En la mayoría de intoxicaciones no se requiere la descontaminación gastrointestinal y no se realiza de rutina. Globalmente no hay datos concluyentes que apoyen el uso de la descontaminación gastrointestinal en el manejo del paciente intoxicado.
3. Si la intoxicación es por ingestión, y está recomendada la descontaminación gastrointestinal, el carbón activado en dosis única es el tratamiento de primera elección, aunque no hay evidencia de que la administración de carbón activado mejore el resultado clínico del paciente.
4. Ningún método de descontaminación está completamente exento de riesgos. Aunque el carbón activado ha sido considerado generalmente una terapia inocua y las complicaciones con el carbón activado son raras, el riesgo del procedimiento puede sobrepasar el riesgo de la exposición tóxica. Por tanto, debe determinarse el riesgo/beneficio de esta forma de descontaminación y su uso debe individualizarse.

Así mismo, el estudio *in vitro* llevado a cabo en el presente trabajo de la adsorción de fármacos de uso pediátrico sobre diferentes adsorbentes, ha permitido llegar a las siguientes conclusiones en relación con los distintos aspectos planteados inicialmente como objetivos.

ESPECÍFICAS

Caracterización textural de los adsorbentes seleccionados

1. Se ha demostrado que los tres materiales carbonosos utilizados se caracterizan por una elevada superficie específica y un alto grado de microporosidad. El grado de mesoporosidad es más significativo para el AC-Supra que para el AC-CNR y la ACF.
2. La información obtenida con SEM ha mostrado la existencia de diferencias significativas en el grado de homogeneidad de la superficie externa de los adsorbentes. Más homogénea en el caso de la ACF, y más heterogénea en el caso del AC-CNR y el AC-Supra. Este último es el que presenta mayor superficie accesible al ser un carbón en polvo lo que será importante en el proceso de adsorción de los fármacos.

Condiciones de equilibrio: Isotermas de adsorción

3. El análisis numérico de los datos de equilibrio de adsorción ha permitido demostrar que el **“modelo de Langmuir de dos centros de unión, independientes y energéticamente diferentes”**, reproduce adecuadamente las isotermas de adsorción obtenidas para los tres fármacos con los tres adsorbentes.
4. Las constantes de afinidad determinadas para cada uno de los centros del modelo muestran, en todos los sistemas estudiados, valores que difieren en dos órdenes de magnitud. Esto es una prueba clara de la preponderancia de uno de los centros (**centro 1**) para la unión de los fármacos estudiados.
5. Las isotermas del **centro 1** se saturan rápidamente a concentraciones de equilibrio muy bajas. Esto demuestra que este centro será el prioritario en la acción terapéutica. No obstante puede contribuir también el **centro 2**.
6. Los valores obtenidos para la capacidad de adsorción máxima demuestran que la relación **C:F utilizada en el tratamiento de intoxicaciones es adecuada en el caso del paracetamol, pero podría ser muy inferior en el caso de la**

difenhidramina y el dextrometorfano. Esto podría disminuir el riesgo de reacciones adversas derivadas de la administración del carbón.

7. El análisis comparativo de los resultados de capacidad máxima de adsorción en el **centro 1**, ha demostrado que, **para todos los adsorbentes**, se cumple la siguiente secuencia:

PARACETAMOL >> DIFENHIDRAMINA > DEXTROMETORFANO

La mayor capacidad del paracetamol en todos los casos se ha justificado en función de su menor tamaño molecular, que le permite penetrar y adsorberse en poros más pequeños, y aprovechar de forma más eficaz la estructura porosa de los tres adsorbentes estudiados.

8. Para el paracetamol se ha demostrado la existencia de una correlación clara entre la capacidad máxima de adsorción y los valores de la constante de afinidad asociadas al **centro 1** acorde con el siguiente orden de preferencia:

$n_{AC-Supra} > n_{ACF} > n_{AC-CNR}$

$K_{I-AC-Supra} > K_{I-ACF} > K_{I-AC-CNR}$

9. La capacidad de adsorción máxima de la difenhidramina y el dextrometorfano no difieren significativamente con ninguno de los adsorbentes. Los impedimentos estéricos que limitan el acceso de estas moléculas a los centros de unión podrían ser la causa de ello. Sus constantes de afinidad son superiores para el carbón granular (AC-CNR), y se justifica en virtud del carácter ácido-base de los fármacos y el adsorbente.

Cinética de Adsorción: Curvas de ruptura

10. Se ha propuesto un modelo basado en el de Thomas y adaptado a la existencia de **dos centros de unión**, que reproduce adecuadamente las curvas de ruptura representativas del comportamiento cinético del proceso de adsorción en todos los sistemas adsorbato-adsorbente estudiados.

11. Los valores de las constantes cinéticas de Thomas obtenidas para los dos centros de unión demuestran que, también a efectos cinéticos, el **centro 1** es el prioritario, pero puede ser significativa también la influencia del **centro 2**.
12. Los elevados valores de las constantes cinéticas para todos los sistemas estudiados demuestran que el proceso cinético de adsorción es muy rápido y está controlado por toda la serie de procesos de difusión precedentes a la unión al adsorbente. **Para la eliminación de tóxicos la rapidez con la que se adsorben es más importante que la capacidad máxima del adsorbente para almacenarlo.**
13. El análisis comparativo de las constantes cinéticas asociadas al **centro 1** demuestra que para el **paracetamol** la secuencia es la misma que la encontrada para las constantes de afinidad:

$$k_{\text{THI-AC-Supra}} > k_{\text{THI-ACF}} > k_{\text{THI-AC-CNR}}$$

14. Para la **difenhidramina** y el **dextrometorfano** la constante de velocidad es mayor también para el carbón AC-Supra. Esto indica que el proceso de difusión de las moléculas hasta los centros de unión es más rápido porque el tamaño de partícula es muy pequeño (carbón en polvo) y presenta más superficie externa accesible al fármaco para llegar a los poros.
15. Los valores de capacidad máxima, q_0 , obtenidos a partir del **modelo cinético propuesto**, muestran una secuencia clara e invertida respecto de la encontrada en los estudios de equilibrio para el **paracetamol**:

$$\text{AC-CNR} > \text{ACF} > \text{AC-Supra}$$

Esto pone de manifiesto la preponderancia del aspecto cinético frente al termodinámico en el proceso de adsorción.

16. El análisis sistemático de la información, que proporcionan las curvas de ruptura sobre la cantidad adsorbida como función del tiempo, ha demostrado que **la relación C:F para el caso de la difenhidramina y el dextrometorfano podría**

ser muy inferior a la utilizada en el tratamiento de la intoxicación con dichos fármacos.

- 17. El modelo cinético propuesto ha permitido simular** la influencia de diferentes variables en el proceso de adsorción de los fármacos y, para el caso del **paracetamol, demostrar que en las condiciones de un proceso de intoxicación la relación C:F de 10:1 sería efectiva.**

- 18. Mediante pruebas experimentales realizadas en discontinuo se ha constatado** que el proceso de adsorción es muy rápido en los primeros momentos del tratamiento. Los resultados han demostrado que con **relaciones C:F de 10:1 los niveles de eliminación del fármaco (paracetamol) superan el 99% en menos de 10 minutos** con AC-Supra, ACF y el Carbón Ultra Adsorbente Lainco, este último utilizado en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Salamanca.

8. BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta S, Taneja V. Poisoned child: emergency room management. *Indian J Pediatr.* 2003;70 Suppl 1:S2-8.
2. Mintegi S, Fernandez A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, et al. Emergency visits for childhood poisoning: a 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:334-8.
3. Azkunaga B, Mintegi S, Bizkarra I, Fernandez J. Toxicology surveillance system of the Spanish Society of Paediatric Emergencies: first-year analysis. *Eur J Emerg Med.* 2011;18:285-7.
4. Zubiaur O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatr (Barc).* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.12.017>.
5. Bizkarra Azurmendi I, Del Arco León L, Benito Fernández J. Sustancias mínimamente tóxicas. En: Mintegui S, Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (eds). *Manual de intoxicaciones en Pediatría*. Tercera ed. Madrid: Ergón; 2012, p.41-46.
6. Eldridge DL, Van Eyk J, Kornegay C. Pediatric toxicology. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:283-308.
7. Calello DP, Henretig FM. Pediatric toxicology: specialized approach to the poisoned child. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32:29-52.
8. Bassett RA, Osterhoudt K, Brabazon T. Nicotine poisoning in an infant. *N Engl J Med.* 2014;370:2249-50.
9. Good AM, Kelly CA, Bateman DN. Differences in treatment advice for common poisons by poisons centres--an international comparison. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:234-9.
10. von Mach MA, Habermehl P, Zepp F, Weilemann LS. Intoxikationen mit Medikamenten im Kindesalter bei einem regionalen Giftinformationszentrum. *Klin Padiatr.* 2006;218:31-3.
11. Rajka T, Heyerdahl F, Hovda KE, Stiksrud B, Jacobsen D. Acute child poisonings in Oslo: a 2-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2007;96:1355-9.
12. Lund C, Drottning P, Stiksrud B, Vahabi J, Lyngra M, Ekeberg I, et al. A one-year observational study of all hospitalized acute poisonings in Oslo: complications, treatment and sequelae. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:49.
13. Bond GR. Activated charcoal in the home: helpful and important or simply a distraction? *Pediatrics.* 2002;109:145-6.
14. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:911-1164.
15. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:949-1229.

16. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:1032-283.
17. Krayeva YV, Brusin KM, Bushuev AV, Kondrashov DL, Sentsov VG, Hovda KE. Pre-hospital management and outcome of acute poisonings by ambulances in Yekaterinburg, Russia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:752-60.
18. Dart RC, Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Seifert SA, Heard SE, et al. Poisoning in the United States: 2012 Emergency Medicine Report of the National Poison Data System. *Ann Emerg Med*. 2014;<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.11.001>.
19. Barry JD. Diagnosis and management of the poisoned child. *Pediatr Ann*. 2005;34:937-46.
20. Calello DP, Alpern ER, McDaniel-Yakscoe M, Garrett BL, Shaw KN, Osterhoudt KC. Observation unit experience for pediatric poison exposures. *J Med Toxicol*. 2009;5:15-9.
21. Giménez Roca C, Martínez Sánchez L, Calzada Baños Y, Trenchs Sainz de la Maza V, Quintilla Martínez JM, Luaces Cubells C. Evaluación de los indicadores de calidad en intoxicaciones pediátricas en un servicio de urgencias. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:34-40.
22. Clemmesen C, Nilsson E. Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning. The Scandinavian method. *Clin Pharmacol Ther*. 1961;2:220-9.
23. Vale A, Bradberry S. Management of poisoning. *MEDICINE*. 2013;41:179-181.
24. Smith SW. Drugs and pharmaceuticals: management of intoxication and antidotes. *Exs*. 2010;100:397-460.
25. Frithsen IL, Simpson WM, Jr. Recognition and management of acute medication poisoning. *Am Fam Physician*. 2010;81:316-23.
26. Bryant S, Singer J. Management of toxic exposure in children. *Emerg Med Clin North Am*. 2003;21:101-19.
27. McGregor T, Parkar M, Rao S. Evaluation and management of common childhood poisonings. *Am Fam Physician*. 2009;79:397-403.
28. Coulson JM, Thompson JP. Investigation and management of the poisoned patient. *Clin Med*. 2008;8:89-91.
29. Daly FF, Little M, Murray L. A risk assessment based approach to the management of acute poisoning. *Emerg Med J*. 2006;23:396-9.
30. Thompson TM, Theobald J, Lu J, Erickson TB. The general approach to the poisoned patient. *Dis Mon*. 2014;60:509-24.
31. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 1: general management. *Arch Dis Child*. 2002;87:392-6.
32. Schaper A, Ceschi A, Deters M, Kaiser G. Of pills, plants, and paraquat: the relevance of poison centers in emergency medicine. *Eur J Intern Med*. 2013;24:104-9.
33. Mintegi Raso S. Intoxicaciones pediátricas en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007;9 Supl 2:S11-27.
34. Archer JR, Wood DM, Dargan PI. How to use toxicology screening tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;97:194-9.

35. Bradberry SM, Vale JA. Poisons. Initial assessment and management. *Clin Med.* 2003;3:107-10.
36. Bologna C, Lionte C, Coman A, Sorodoc L. Lipid emulsion therapy in cardiodepressive syndrome after diltiazem overdose--case report. *Am J Emerg Med.* 2013;31:1154 e3-4.
37. Bartos M, Knudsen K. Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:501-4.
38. Sebe A, Disel NR, Acikalin Akpinar A, Karakoc E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and beta-blocker overdose: 3 years experience of a university hospital. *Postgrad Med.* 2015;127:119-24.
39. Bucklin MH, Gorodetsky RM, Wiegand TJ. Prolonged lipemia and pancreatitis due to extended infusion of lipid emulsion in bupropion overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:896-8.
40. Bailey B. Gastrointestinal decontamination triangle. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43:59-60.
41. Bond GR. The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med.* 2002;39:273-86.
42. Buckley NA, Eddleston M. The revised position papers on gastric decontamination. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43:129-30.
43. Heard K. The changing indications of gastrointestinal decontamination in poisonings. *Clin Lab Med.* 2006;26:1-12, vii.
44. Heard K. Gastrointestinal decontamination. *Med Clin North Am.* 2005;89:1067-78.
45. Krenzelok EP. New developments in the therapy of intoxications. *Toxicol Lett.* 2002;127:299-305.
46. Burns MM. Activated charcoal as the sole intervention for treatment after childhood poisoning. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:166-71.
47. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:753-7.
48. Thakore S, Murphy N. The potential role of prehospital administration of activated charcoal. *Emerg Med J.* 2002;19:63-5.
49. Krenzelok E, Vale A. Position statements: gut decontamination. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:695-786.
50. Krenzelok EP, McGuigan M, Lheur P. Position statement: ipecac syrup. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:699-709.
51. Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:711-9.
52. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:721-41.

53. Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K. Position statement: cathartics. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:743-52.
54. Tenenbein M. Position statement: whole bowel irrigation. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35:753-62.
55. Position paper: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:843-54.
56. Position paper: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:243-53.
57. Position paper: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:133-43.
58. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:1-26.
59. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43:61-87.
60. Vale JA, Kulig K. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:933-43.
61. Caravati EM, Megarbane B. Update of position papers on gastrointestinal decontamination for acute overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:127.
62. Amigó M, Nogué S, Sanjurjo E, Faro J, Ferró I, Miró O. Eficacia y seguridad de la descontaminación digestiva en la intoxicación medicamentosa aguda. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:487-92.
63. Nogué S, Amigó M. Calidad en la asistencia de los pacientes intoxicados. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:78.
64. Bateman DN. Gastric decontamination--a view for the millennium. *J Accid Emerg Med*. 1999;16:84-6.
65. Tenenbein M. Recent advancements in pediatric toxicology. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46:1179-88.
66. Cooney DO. In vitro adsorption of phenobarbital, chlorpheniramine maleate, and theophylline by four commercially available activated charcoal suspensions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33:213-7.
67. Harchelroad F. High-surface-area charcoal--what's next? *Acad Emerg Med*. 1997;4:162-3.
68. Holt LE, Jr., Holz PH. The black bottle. A consideration of the role of charcoal in the treatment of poisoning in children. *J Pediatr*. 1963;63:306-14.
69. Lopus RM. Activated charcoal for pediatric poisonings: the universal antidote? *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:216-22.
70. Christophersen AB, Levin D, Hoegberg LC, Angelo HR, Kampmann JP. Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:312-7.
71. Merigian KS, Woodard M, Hedges JR, Roberts JR, Stuebing R, Rashkin MC. Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patient. *Am J Emerg Med*. 1990;8:479-83.
72. Bosse GM, Barefoot JA, Pfeifer MP, Rodgers GC. Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. *J Emerg Med*. 1995;13:203-9.

73. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW. Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust.* 1995;163:345-9.
74. Kulig K, Bar-Or D, Cantrill SV, Rosen P, Rumack BH. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med.* 1985;14:562-7.
75. Albertson TE, Derlet RW, Foulke GE, Minguillon MC, Tharratt SR. Superiority of activated charcoal alone compared with ipecac and activated charcoal in the treatment of acute toxic ingestions. *Ann Emerg Med.* 1989;18:56-9.
76. Savitt DL. Building a better mousetrap: high-surface-area charcoal. *Acad Emerg Med.* 1997;4:161.
77. Green R, Grierson R, Sitar DS, Tenenbein M. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:601-5.
78. Jurgens G, Hoegberg LC, Graudal NA. The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:501-5.
79. Tuuri RE, Ryan LM, He J, McCarter RJ, Wright JL. Does emergency medical services transport for pediatric ingestion decrease time to activated charcoal? *Prehosp Emerg Care.* 2009;13:295-303.
80. Reid SM, Neto GM, Clifford TJ, Randhawa N, Plint A. Use of single-dose activated charcoal among Canadian pediatric emergency physicians. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:724-8.
81. listed] Na. Acute poisoning following ingestion of medicines: initial management. How to treat life-threatening complications and to evaluate the risk of delayed effects and psychological distress. *Prescrire Int.* 2010;19:284-91.
82. Mullins M, Froelke BR, Rivera MR. Effect of delayed activated charcoal on acetaminophen concentration after simulated overdose of oxycodone and acetaminophen. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:112-5.
83. Burillo-Putze G, Munne Mas P. Carbón activado en las intoxicaciones agudas: ¿está todo dicho? *Med Clin (Barc).* 2010;135:260-2.
84. Cuello-Garcia CA. 50 years ago in the journal of pediatrics: the black bottle. A consideration of the role of charcoal in the treatment of poisoning in children. *J Pediatr.* 2013;163:399.
85. Merigian KS, Blaho KE. Single-dose oral activated charcoal in the treatment of the self-poisoned patient: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Ther.* 2002;9:301-8.
86. Seger D. Single-dose activated charcoal-backup and reassess. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:101-10.
87. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, Buckley NA. A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *Qjm.* 2005;98:655-60.
88. Olson KR. Activated Charcoal for Acute Poisoning: One Toxicologist's Journey. *J Med Toxicol.* 2010;6:190-8.
89. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:579-87.

90. Isbister GK, Kumar VV. Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:351-7.
91. Osterhoudt KC, Alpern ER, Durbin D, Nadel F, Henretig FM. Activated charcoal administration in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:493-8.
92. LoVecchio F, Shriki J, Innes K, Bermudez J. The feasibility of administration of activated charcoal with respect to current practice guidelines in emergency department patients. *J Med Toxicol*. 2007;3:100-2.
93. Karim A, Ivatts S, Dargan P, Jones A. How feasible is it to conform to the European guidelines on administration of activated charcoal within one hour of an overdose? *Emerg Med J*. 2001;18:390-2.
94. Spiller HA, Rodgers GC, Jr. Evaluation of administration of activated charcoal in the home. *Pediatrics*. 2001;108:E100.
95. Alaspää AO, Kuisma MJ, Hoppu K, Neuvonen PJ. Out-of-hospital administration of activated charcoal by emergency medical services. *Ann Emerg Med*. 2005;45:207-12.
96. Isbister GK, Dawson AH, Whyte IM. Feasibility of prehospital treatment with activated charcoal: Who could we treat, who should we treat? *Emerg Med J*. 2003;20:375-8.
97. Villarreal J, Kahn CA, Dunford JV, Patel E, Clark RF. A retrospective review of the prehospital use of activated charcoal. *Am J Emerg Med*. 2015;33:56-9.
98. Greene S, Harris C, Singer J. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24:176-86.
99. Howland MA. Activated Charcoal. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2006, pp. 128-134.
100. Dasgupta A, Wells A. The effect of yogurt on acetaminophen absorption by activated charcoal and burnt toast. *J Clin Lab Anal*. 2007;21:393-7.
101. Poison treatment in the home. American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. *Pediatrics*. 2003;112:1182-5.
102. Hojer J, Troutman WG, Hoppu K, Erdman A, Benson BE, Megarbane B, et al. Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:134-9.
103. Grierson R, Green R, Sitar DS, Tenenbein M. Gastric lavage for liquid poisons. *Ann Emerg Med*. 2000;35:435-9.
104. Winchester JF, Harbord NB, Rosen H. Management of poisonings: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:788-800.
105. O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25:333-46; abstract viii.
106. Kimura Y, Kamada Y, Kimura S. A patient with numerous tablets remaining in the stomach even 5 hours after ingestion. *Am J Emerg Med*. 2008;26:118 e1-2.
107. Eddleston M, Juszczak E, Buckley N. Does gastric lavage really push poisons beyond the pylorus? A systematic review of the evidence. *Ann Emerg Med*. 2003;42:359-64.
108. Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation*. 2003;56:49-53.

109. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Hojer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:140-6.
110. Nakamura T, Oida Y, Matsumoto K, Kawasaki N, Tanada S. Inhibitory effect of sorbitol on acetaminophen adsorption by activated carbon. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2002;37:905-12.
111. Lo JC, Ubaldo C, Cantrell FL. A retrospective review of whole bowel irrigation in pediatric patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:414-7.
112. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman WG, Hojer J, Benson BE, Hoppu K, et al. Position paper update: Whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014:1-8.
113. Kumar VV, Isbister GK, Duffull SB. The effect of decontamination procedures on the pharmacodynamics of venlafaxine in overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:125-32.
114. Ghannoum M, Gosselin S. Enhanced poison elimination in critical care. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:94-101.
115. Green R, Sitar DS, Tenenbein M. Effect of anticholinergic drugs on the efficacy of activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:267-72.
116. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37:731-51.
117. Elder GM. Activated charcoal: to give or not to give? *Int Emerg Nurs*. 2010;18:154-7.
118. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med*. 2003;41:370-7.
119. Tenenbein M. Multiple doses of activated charcoal: time for reappraisal II. *Ann Emerg Med*. 2003;42:597-8; author reply 598-9.
120. Mohammed Ebid AH, Abdel-Rahman HM. Pharmacokinetics of phenobarbital during certain enhanced elimination modalities to evaluate their clinical efficacy in management of drug overdose. *Ther Drug Monit*. 2001;23:209-16.
121. Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning - A systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49:2-12.
122. Roberts DM, Chau AM, Nair P, Day RO. Enhanced elimination of phenobarbital using charcoal haemoperfusion in a patient with severe poisoning. *Br J Anaesth*. 2011;107:820-1.
123. Mactier R, Laliberte M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:347-58.
124. Mise S, Jukic I, Tonkic A, Titlic M, Mise S. Multidose activated charcoal in the treatment of carbamazepine overdose with seizures: a case report. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2005;56:333-8.
125. Brahmi N, Kouraichi N, Thabet H, Amamou M. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning. *Am J Emerg Med*. 2006;24:440-3.

126. Soderstrom J, Murray L, Little M, Daly FF. Toxicology case of the month: Carbamazepine overdose. *Emerg Med J.* 2006;23:869-71.
127. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med.* 2008;26:110 e3-6.
128. Vannaprasaht S, Tiamkao S, Sirivongs D, Piyavhatkul N. Acute valproic acid overdose: enhance elimination with multiple-doses activated charcoal. *J Med Assoc Thai.* 2009;92:1113-5.
129. van den Broek MP, Sikma MA, Ververs TF, Meulenbelt J. Severe valproic acid intoxication: case study on the unbound fraction and the applicability of extracorporeal elimination. *Eur J Emerg Med.* 2009;16:330-2.
130. Gaies E, Charfi R, Trabelsi S, Salouage I, Lakahl M, Klouz A. Acute phenytoin intoxication: two cases report and literature review. *Therapie.* 2011;66:461-3.
131. Chan BS, Sellors K, Chiew AL, Buckley NA. Use of multi-dose activated charcoal in phenytoin toxicity secondary to genetic polymorphism. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:131-133.
132. Malgorn G, Leboucher B, Harry P, Turcant A, Catala L, Ginies JL. Intoxication par les benzodiazépines chez un nouveau-né: évaluation clinique et toxicocinétique de l'entérodialyse par le charbon activé. *Arch Pediatr.* 2004;11:819-21.
133. Masurkar VA, Edstein MD, Gorton CJ, Anstey CM. Acute dapsone overdose: the effects of continuous veno-venous haemofiltration on the elimination of dapsone. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39:1131-5.
134. Jain V, Swartz CM. Charcoal enhancement of treatment for tricyclic-induced mania. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35:197-9.
135. O'Connor N, Greene S, Dargan P, Wyncoll D, Jones A. Prolonged clinical effects in modified-release amitriptyline poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:77-80.
136. Glatstein M, Garcia-Bournissen F, Scolnik D, Rosenbloom E, Koren G. Sudden-Onset Tachypnea and Confusion in a Previously Healthy Teenager. *Ther Drug Monit.* 2010.
137. Wood DM, Monaghan J, Streete P, Jones AL, Dargan PI. Fatality after deliberate ingestion of sustained-release ibuprofen: a case report. *Crit Care.* 2006;10:R44.
138. Chan TY, Gomersall CD, Cheng CA, Woo J. Overdose of methyl dopa, indapamide and theophylline resulting in prolonged hypotension, marked diuresis and hypokalaemia in an elderly patient. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:977-9.
139. Akbayram S, Akgun C, Dogan M, Geylani H, Sari N, Taskin AG, et al. Benidipine hydrochloride intoxication in a child. *J Emerg Med.* 2012;42:700-1.
140. Eddleston M. Applied clinical pharmacology and public health in rural Asia - preventing deaths from organophosphorus pesticide and yellow oleander poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1175-88.
141. Pirasath S, Arulnithy K. Yellow oleander poisoning in eastern province: An analysis of admission and outcome. *Indian J Med Sci.* 2013;67:178-83.
142. Kunz A, Marty H, Nohl F, Schmitt W, Schiemann U. Mixed intoxication with aconitum nappellans (monkshood) and digitalis grandiflora (large yellow foxglove). *Med Sci Monit.* 2010;16:CS103-105.
143. Mitchell A. Bitter pill to swallow: a case of accidental poisoning with digitalis purpurea. *BMJ Case Rep.* 2010;<http://dx.doi.org/10.1136/bcr.01.2010.2633>.

144. Roberts DM, Buckley NA. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD005490.
145. Roberts DM, Southcott E, Potter JM, Roberts MS, Eddleston M, Buckley NA. Pharmacokinetics of digoxin cross-reacting substances in patients with acute yellow Oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning, including the effect of activated charcoal. *Ther Drug Monit*. 2006;28:784-92.
146. de Silva HA, Pathmeswaran A, Laloo DG, de Silva HJ, Aronson JK. Multiple-dose activated charcoal in yellow oleander poisoning. *Lancet*. 2008;371:2171; author reply 2171-2.
147. Kupper J, Reichert C. Vergiftungen mit Pflanzen. *Ther Umsch*. 2009;66:343-8.
148. de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, Alahakone DG, Ratnatilake GA, Gunatilake SB, et al. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1935-8.
149. Gatselis NK, Liamis G, Makaritsis KP, Dalekos GN. Metabolic acidosis during treatment of mushroom poisoning: a diagnostic pitfall. *Intern Med*. 2012;51:1077-80.
150. Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, Mastroianni R, Mannaioni PF, Moroni F, et al. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:539-42.
151. Riyaz R, Pandalai SL, Schwartz M, Kazzi ZN. A fatal case of thallium toxicity: challenges in management. *J Med Toxicol*. 2013;9:75-8.
152. Rusyniak DE, Furbee RB, Kirk MA. Thallium and arsenic poisoning in a small midwestern town. *Ann Emerg Med*. 2002;39:307-11.
153. Beecroft MJ, Lu JJ, Mycyk MB. Multiple-dose activated charcoal in carbamazepine poisoning. *Am J Emerg Med*. 2007;25:378.
154. Lurie Y, Bentur Y, Levy Y, Baum E, Krivoy N. Limited efficacy of gastrointestinal decontamination in severe slow-release carbamazepine overdose. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1539-43.
155. Skinner CG, Chang AS, Matthews AS, Reedy SJ, Morgan BW. Randomized controlled study on the use of multiple-dose activated charcoal in patients with supratherapeutic phenytoin levels. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:764-9.
156. Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47:206-12.
157. Goldfarb DS, Matalon D. Principles and techniques applied to enhance elimination. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2006, p. 165.
158. Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, Betz C, Sarrazin C, Bojunga J. Treatment of *Amanita phalloides* intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus(R)). *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:171-6.
159. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:993-1004.
160. Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, Lavergne V, et al. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015:1-15.

161. Kumar PP, Lingappa L, Shah MA, Shaikh FA. Charcoal hemoperfusion for phenytoin intoxication. *Indian Pediatr.* 2012;49:152-3.
162. Sencion Martinez GL, Samillán K, Espinosa JL, Rodriguez Puyol D, Martinez Miguel P, Villa P. Hemoperfusion con carbon activado en intoxicacion por acido valproico. A proposito de un caso. *Med Intensiva.* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.006>
163. Skinner K, Saiao A, Mostafa A, Soderstrom J, Medley G, Roberts MS, et al. Isoniazid poisoning: Pharmacokinetics and effect of hemodialysis in a massive ingestion. *Hemodial Int.* 2015;<http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12293>.
164. Gude AB, Hoegberg LC, Angelo HR, Christensen HR. Dose-dependent adsorptive capacity of activated charcoal for gastrointestinal decontamination of a simulated paracetamol overdose in human volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;106:406-10.
165. Roberts JR, Gracely EJ, Schoffstall JM. Advantage of high-surface-area charcoal for gastrointestinal decontamination in a human acetaminophen ingestion model. *Acad Emerg Med.* 1997;4:167-74.
166. Sato RL, Wong JJ, Sumida SM, Marn RY, Enoki NR, Yamamoto LG. Efficacy of superactivated charcoal administered late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med.* 2003;21:189-91.
167. Sato RL, Wong JJ, Sumida SM, Yamamoto LG. Adverse effects of superactivated charcoal administered to healthy volunteers. *Hawaii Med J.* 2002;61:251-3.
168. Fischer TF, Singer AJ. Comparison of the palatabilities of standard and superactivated charcoal in toxic ingestions: a randomized trial. *Acad Emerg Med.* 1999;6:895-9.
169. Mohamed F, Sooriyarachchi MR, Senarathna L, Azhar S, Sheriff MH, Buckley NA, et al. Compliance for single and multiple dose regimens of superactivated charcoal: a prospective study of patients in a clinical trial. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:132-5.
170. Rangan C, Nordt SP, Hamilton R, Ingels M, Clark RF. Treatment of acetaminophen ingestion with a superactivated charcoal-cola mixture. *Ann Emerg Med.* 2001;37:55-8.
171. Nakamura T, Kawasaki N, Matsumoto K, Tanada S. Effect of particle size on the adsorption of theophylline onto activated charcoal, in vitro study. *Chudoku Kenkyu.* 2003;16:57-62.
172. Wananukul W, Klaikleun S, Sriapha C, Tongpoo A. Effect of activated charcoal in reducing paracetamol absorption at a supra-therapeutic dose. *J Med Assoc Thai.* 2010;93:1145-9.
173. Saviuc P, Danel V. Intoxication aigue par le paracetamol. *Rev Prat.* 2008;58:861-5.
174. Brok J, Buckley N, Glud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD003328.
175. Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clin Evid.* 2004:1826-32.
176. Kozer E, McGuigan M. Treatment strategies for early presenting acetaminophen overdose: a survey of medical directors of poison centers in North America and Europe. *Hum Exp Toxicol.* 2002;21:123-7.
177. Drugs AAoPCo. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics.* 2001;108:1020-4.

178. Zell-Kanter M, Coleman P, Whiteley PM, Leikin JB. A gargantuan acetaminophen level in an acidemic patient treated solely with intravenous N-acetylcysteine. *Am J Ther.* 2013;20:104-6.
179. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin.* 2012;28:499-516.
180. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:1-18.
181. Spiller HA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Bangh SA. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. *J Emerg Med.* 2006;30:1-5.
182. Spiller HA, Sawyer TS. Impact of activated charcoal after acute acetaminophen overdoses treated with N-acetylcysteine. *J Emerg Med.* 2007;33:141-4.
183. Ceschi A, Hofer KE, Rauber-Luthy C, Kupferschmidt H. Paracetamol orodispersible tablets: a risk for severe poisoning in children? *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:97-9.
184. Duffull SB, Isbister GK. Predicting the requirement for N-acetylcysteine in paracetamol poisoning from reported dose. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:772-6.
185. Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, et al. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:95-131.
186. Manikian A, Stone S, Hamilton R, Foltin G, Howland MA, Hoffman RS. Exchange transfusion in severe infant salicylism. *Vet Hum Toxicol.* 2002;44:224-7.
187. Rivera W, Kleinschmidt KC, Velez LI, Shepherd G, Keyes DC. Delayed salicylate toxicity at 35 hours without early manifestations following a single salicylate ingestion. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1186-8.
188. West PL, Horowitz BZ. Delayed recrudescence to toxic salicylate concentrations after salsalate overdose. *J Med Toxicol.* 2010;6:150-4.
189. Minns AB, Cantrell FL, Clark RF. Death due to acute salicylate intoxication despite dialysis. *J Emerg Med.* 2011;40:515-7.
190. Chyka PA, Erdman AR, Manoguerra AS, Christianson G, Booze LL, Nelson LS, et al. Dextromethorphan poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:662-77.
191. Brammer G, Gibly R, Walter FG, Bey T, Torres R, Kohler S. Continuous intravenous flumazenil infusion for benzodiazepine poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 2000;42:280-1.
192. de Haro L, Valli M, Bourdon JH, Iliadis A, Hayek-Lanthois M, Arditti J. Diazepam poisoning with one-month monitoring of diazepam and nordiazepam blood levels. *Vet Hum Toxicol.* 2001;43:174-5.
193. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:203-33.
194. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med.* 2000;67:704-6, 709-13, 717-9.

195. McFee RB, Caraccio TR, Mofenson HC. Selected tricyclic antidepressant ingestions involving children 6 years old or less. *Acad Emerg Med.* 2001;8:139-44.
196. McFee RB, Mofenson HC, Caraccio TR. A nationwide survey of poison control centers comparing 1999 to 1998 triage and management of asymptomatic children who ingested tricyclic antidepressant. *Vet Hum Toxicol.* 2001;43:305-7.
197. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning : the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. *Toxicol Rev.* 2005;24:187-94.
198. Donmez O, Cetinkaya M, Canbek R. Hemoperfusion in a child with amitriptyline intoxication. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:105-7.
199. Belen B, Akman A, Yuksel N, Dilsiz G, Yenicesu I, Olgunturk R. A case report of amitriptyline poisoning successfully treated with the application of plasma exchange. *Ther Apher Dial.* 2009;13:147-9.
200. Ari M, Oktar S, Duru M. Amitriptyline and tianeptine poisoning treated by naloxone. *Hum Exp Toxicol.* 2010;29:793-5.
201. Sert A, Aypar E, Odabas D, Aygul MU. Temporary cardiac pacemaker in the treatment of junctional rhythm and hypotension due to imipramine intoxication. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:521-4.
202. Akbayram S, Dogan M, Basaranoglu M, Cagan E, Aktar F, Kaya A, et al. Mirtazapine intoxication in a child. *J Emerg Med.* 2012;43:847-8.
203. Velazquez C, Carlson A, Stokes KA, Leikin JB. Relative safety of mirtazapine overdose. *Vet Hum Toxicol.* 2001;43:342-4.
204. Cobough DJ, Erdman AR, Booze LL, Scharman EJ, Christianson G, Manoguerra AS, et al. Atypical antipsychotic medication poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:918-42.
205. Antia SX, Sholevar EH, Baron DA. Overdoses and ingestions of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15:970-85.
206. Forrester MB. Aripiprazole exposures reported to Texas poison control centers during 2002-2004. *J Toxicol Environ Health A.* 2006;69:1719-26.
207. Isbister GK, Friberg LE, Hackett LP, Duffull SB. Pharmacokinetics of quetiapine in overdose and the effect of activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:821-7.
208. Forrester MB. Pattern of ziprasidone exposures reported to Texas poison centers, 2001-2005. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:355-61.
209. Fasano CJ, O'Malley GF, Lares C, Rowden AK. Pediatric ziprasidone overdose. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:258-9.
210. Isbister GK, Duffull SB. Quetiapine overdose: predicting intubation, duration of ventilation, cardiac monitoring and the effect of activated charcoal. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24:174-80.
211. French LK, McKeown NJ, Hendrickson RG. Complete heart block and death following lamotrigine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:330-3.
212. Manoguerra AS, Erdman AR, Woolf AD, Chyka PA, Caravati EM, Scharman EJ, et al. Valproic acid poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46:661-76.

213. Duzova A, Baskin E, Usta Y, Ozen S. Carbamazepine poisoning: treatment with plasma exchange. *Hum Exp Toxicol*. 2001;20:175-7.
214. Barker MJ, Benitez JG, Ternullo S, Juhl GA. Acute oxcarbazepine and atomoxetine overdose with quetiapine. *Vet Hum Toxicol*. 2004;46:130-2.
215. Craig S. Phenytoin overdose complicated by prolonged intoxication and residual neurological deficits. *Emerg Med Australas*. 2004;16:361-5.
216. Zidd AG, Hack JB. Pediatric ingestion of lamotrigine. *Pediatr Neurol*. 2004;31:71-2.
217. Craig S. Phenytoin poisoning. *Neurocrit Care*. 2005;3:161-70.
218. Ram Prabahar M, Raja Karthik K, Singh M, Singh RB, Singh S, Dhamodharan J. Successful treatment of carbamazepine poisoning with hemodialysis: A case report and review of the literature. *Hemodial Int*. 2011;15 407-11.
219. Klampfl K, Quattlander A, Burger R, Pfuhlmann B, Warnke A, Gerlach M. Case report: intoxication with high dose of long-acting methylphenidate (Concerta®) in a suicidal 14-year-old girl. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2:221-4.
220. Scharman EJ, Erdman AR, Cobaugh DJ, Olson KR, Woolf AD, Caravati EM, et al. Methylphenidate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:737-52.
221. Bailey B, Letarte A, Abran MC. Methylphenidate unintentional ingestion in preschool children. *Ther Drug Monit*. 2005;27:284-6.
222. van Vulpen LF, Malingre MM, Lange R, Bartelink AK. Sympathomimetisch syndroom door auto-intoxicatie met methylfenidaat. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:2661-4.
223. Spiller HA, Lintner CP, Winter ML. Atomoxetine ingestions in children: a report from poison centers. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1045-8.
224. Yilmaz HL, Kucukosmanoglu O, Hennes H, Celik T. Salbutamol intoxication: is salbutamol a drug-inducing fever? A case report and treatment strategy. *Eur J Emerg Med*. 2002;9:179-82.
225. Ozdemir D, Yilmaz E, Duman M, Unal N, Tuncok Y. Hypoglycemia after albuterol overdose in a pediatric patient. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:464-5.
226. Scharman EJ, Erdman AR, Wax PM, Chyka PA, Caravati EM, Nelson LS, et al. Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:205-23.
227. Page CB, Duffull SB, Whyte IM, Isbister GK. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *Qjm*. 2009;102:123-31.
228. Gulhan B, Bayrakci B, Babaoglu MO, Bal B, Beken S. Biphasic creatine kinase elevation in pseudoephedrine overdosage. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:139-40.
229. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, Keyes DC, Caravati EM, Booze L, et al. Beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43:131-46.
230. Love JN, Howell JM, Klein-Schwartz W, Litovitz TL. Lack of toxicity from pediatric beta-blocker exposures. *Hum Exp Toxicol*. 2006;25:341-6.
231. Cohen V, Jellinek SP, Fancher L, Sangwan G, Wakslak M, Marquart E, et al. Tarka(R) (trandolapril/verapamil hydrochloride extended-release) overdose. *J Emerg Med*. 2011;40:291-5.

232. Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, Scharman EJ, Christianson G, Caravati EM, et al. Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43:797-822.
233. Belson MG, Gorman SE, Sullivan K, Geller RJ. Calcium channel blocker ingestions in children. *Am J Emerg Med*. 2000;18:581-6.
234. Isbister GK. Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose; resuscitation with high dose intravenous calcium. *Emerg Med J*. 2002;19:355-7.
235. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf*. 2003;26:65-79.
236. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: case report. *Am J Crit Care*. 2007;16:520, 518-9.
237. Teker MG, Ozdemir H, Saidoglu L, Erkalp K, Basaranoglu G. Levosimendan as a rescue adjunct in amlodipine intoxication--a case report. *Middle East J Anesthesiol*. 2010;20:869-72.
238. Agarwal A, Yu SW, Rehman A, Henkle JQ. Hyperinsulinemia euglycemia therapy for calcium channel blocker overdose: a case report. *Tex Heart Inst J*. 2012;39:575-8.
239. Sinha Y, Cranswick NE. Clonidine poisoning in children: a recent experience. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:678-80.
240. Horowitz R, Mazor SS, Aks SE, Leikin JB. Accidental clonidine patch ingestion in a child. *Am J Ther*. 2005;12:272-4.
241. Fee WH, Jr. Activated charcoal safe and effective for digoxin toxicity. *Am J Med*. 2004;116:430.
242. Campbell KB, Mando JD, Gray AL, Robinson E. Management of dofetilide overdose in a patient with known cocaine abuse. *Pharmacotherapy*. 2007;27:459-63.
243. Lagas JS, Wilhelm AJ, Vos RM, van den Dool EJ, van der Heide Y, Huissoon S, et al. Toxicokinetics of a dipyrindamole (Persantin) intoxication: case report. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30:74-8.
244. Woo JS, Kapadia N, Phanco SE, Lynch CA. Positive outcome after intentional overdose of dabigatran. *J Med Toxicol*. 2013;9:192-5.
245. Forrester MB. Pattern of thiazolidinedione exposures reported to Texas poison centers during 1998-2004. *J Toxicol Environ Health A*. 2006;69:2083-93.
246. de Pont AC, Kerver ED, Jansen ME, Bijleveld YA, Franssen EJ, Hoekstra JB. Een fatale auto-intoxicatie met metformine. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;151:981-4.
247. Jagia M, Taqi S, Hanafi M. Metformin poisoning: A complex presentation. *Indian J Anaesth*. 2011;55:190-2.
248. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Woolf AD, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:315-32.
249. van Gorp F, Duffull S, Hackett LP, Isbister GK. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of escitalopram in overdose and the effect of activated charcoal. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:402-10.
250. Friberg LE, Isbister GK, Duffull SB. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:177-90.

251. Isbister GK, Friberg LE, Duffull SB. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in management of QT abnormalities after citalopram overdose. *Intensive Care Med.* 2006;32:1060-5.
252. Masullo LN, Miller MA, Baker SD, Bose S, Levsky M. Clinical course and toxicokinetic data following isolated citalopram overdose in an infant. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:165-8.
253. Isbister GK, Friberg LE, Stokes B, Buckley NA, Lee C, Gunja N, et al. Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose. *Ann Emerg Med.* 2007;50:593-600, 600 e1-46.
254. Tixier H, Feyeux C, Girod S, Thouvenot S, Morisse M, Douvier S, et al. Acute voluntary intoxication with selective serotonin reuptake inhibitors during the third trimester of pregnancy: therapeutic management of mother and fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:e9-e12.
255. Waring WS, Gray JA, Graham A. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:861-5.
256. Kumar VV, Oscarsson S, Friberg LE, Isbister GK, Hackett LP, Duffull SB. The effect of decontamination procedures on the pharmacokinetics of venlafaxine in overdose. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:403-10.
257. Kruithof MK, Bruins NA, van Roon EN. Coma after overdose with duloxetine. *Ann Pharmacother.* 2011;45:e5.
258. Erden A, Karagoz H, Gumuscu HH, Karahan S, Basak M, Aykas F, et al. Colchicine intoxication: a report of two suicide cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:505-9.
259. Ho J, Jackson R, Johnson D. Massive levothyroxine ingestion in a pediatric patient: case report and discussion. *Cjem.* 2011;13:165-8.
260. Reddy VG, Sinna S. Chloroquine poisoning: report of two cases. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:1017-20.
261. Marquardt K, Albertson TE. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am J Emerg Med.* 2001;19:420-4.
262. Yanturali S, Aksay E, Demir OF, Atilla R. Massive hydroxychloroquine overdose. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:379-81.
263. Mongenot F, Gonthier YT, Derderian F, Durand M, Blin D. Traitement d'une intoxication à l'hydroxychloroquine par circulation extracorporelle. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26:164-7.
264. Ly BT, Williams SR, Clark RF. Mercuric oxide poisoning treated with whole-bowel irrigation and chelation therapy. *Ann Emerg Med.* 2002;39:312-5.
265. Nakamura H, Blumer JL, Reed MD. Pemoline ingestion in children: a report of five cases and review of the literature. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:275-82.
266. Carstairs SD, Urquhart A, Hoffman J, Clark RF, Cantrell FL. A retrospective review of supratherapeutic modafinil exposures. *J Med Toxicol.* 2010;6:307-10.
267. Hugues T, Arnoult M, Beau N, Yaici K, Melandri P, Saoudi N, et al. Intoxication volontaire au laurier rose ; cas clinique et revue de la littérature. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2012;61:128-31.

268. Glatstein M, Alabdulrazzaq F, Scolnik D. Belladonna Alkaloid Intoxication: The 10-Year Experience of a Large Tertiary Care Pediatric Hospital. *Am J Ther.* 2013;<http://dx.doi.org/10.1097/01.mjt.0000433940.91996.16>.
269. Berdai MA, Labib S, Chetouani K, Harandou M. Atropa belladonna intoxication: a case report. *Pan Afr Med J.* 2012;11:72.
270. Warrell DA. Researching nature's venoms and poisons. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:860-6.
271. Tuinema RM, Uijlings R, Dijkman MA, van den Broek MP, de Lange DW. Intoxicatie met blauwe monnikskap (*Aconitum napellus*). *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A387.
272. Grobosch T, Binscheck T, Martens F, Lampe D. Accidental intoxication with *Veratrum album*. *J Anal Toxicol.* 2008;32:768-73.
273. Bogan R, Zimmermann T, Zilker T, Eyer F, Thiermann H. Plasma level of atropine after accidental ingestion of *Atropa belladonna*. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:602-4.
274. Spina SP, Taddei A. Teenagers with Jimson weed (*Datura stramonium*) poisoning. *Cjem.* 2007;9:467-8.
275. Forrester MB. Jimsonweed (*Datura stramonium*) exposures in Texas, 1998-2004. *J Toxicol Environ Health A.* 2006;69:1757-62.
276. Brvar M, Kozelj G, Mozina M, Bunc M. Acute poisoning with autumn crocus (*Colchicum autumnale* L.). *Wien Klin Wochenschr.* 2004;116:205-8.
277. Nielsen SV, Petersen RH. [Antidigitalis Fab-fragment for treating poisoning from a foxglove plant.]. *Ugeskr Laeger.* 2013;175:1701-1702.
278. Bandara V, Weinstein SA, White J, Eddleston M. A Review of the Natural History, Toxinology, Diagnosis and Clinical Management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon.* 2010;56:273-81.
279. Rakotomavo F, Andriamasy C, Rasamoelina N, Raveloson N. *Datura stramonium* intoxication in two children. *Pediatr Int.* 2014;56:e14-6.
280. Ahishali E, Boynuegri B, Ozpolat E, Surmeli H, Dolapcioglu C, Dabak R, et al. Approach to mushroom intoxication and treatment: can we decrease mortality? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:139-45.
281. Grabhorn E, Nielsen D, Hillebrand G, Brinkert F, Herden U, Fischer L, et al. Successful outcome of severe *Amanita phalloides* poisoning in children. *Pediatr Transplant.* 2013;17:550-5.
282. Unverir P, Soner BC, Dedeoglu E, Karcioglu O, Boztok K, Tuncok Y. Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26:757-61.
283. Brvar M, Mozina M, Bunc M. Prolonged psychosis after *Amanita muscaria* ingestion. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118:294-7.
284. Mullins ME, Horowitz BZ. The futility of hemoperfusion and hemodialysis in *Amanita phalloides* poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 2000;42:90-1.
285. Blain PG. Organophosphorus poisoning (acute). *Clin Evid (Online).* 2011;2011.
286. Mehrpour O, Jafarzadeh M, Abdollahi M. A systematic review of aluminium phosphide poisoning. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012;63:61-73.

287. Shadnia S, Mehrpour O, Soltaninejad K. A simplified acute physiology score in the prediction of acute aluminum phosphide poisoning outcome. *Indian J Med Sci.* 2010;64:532-9.
288. Paudyal BP. Organophosphorus poisoning. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2008;47:251-8.
289. Nogué S, Sanz P, Borondo JC, Picón M, de la Red G, Mestre G. Fatal lipid pneumonia due to bronco-aspiration of isoparaffin after ingestion of an organophosphate insecticide. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:777-9.
290. Simpson WM, Jr., Schuman SH. Recognition and management of acute pesticide poisoning. *Am Fam Physician.* 2002;65:1599-604.
291. Nisse P, Deveaux M, Tellart AS, Dherbecourt V, Peucelle D, Mathieu-Nolf M. Intoxications par l'Aldicarbe: revue des cas survenus dans le Nord de la France entre 1998 ET 2001. *Acta Clin Belg Suppl.* 2002:12-5.
292. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care.* 2001;5:211-5.
293. Hsieh YW, Lin JL, Lee SY, Weng CH, Yang HY, Liu SH, et al. Paraquat poisoning in pediatric patients. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29:487-91.
294. Spangenberg T, Grahn H, van der Schalk H, Kuck KH. Paraquatintoxikation : Fallbericht und Literaturüberblick *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2012;107:270-4.
295. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:745-57.
296. Bando H, Murao Y, Aoyagi U, Hirakawa A, Iwase M, Nakatani T. An extreme hyperkalemia in a patient with a new glyphosate potassium herbicide poisoning: report of a case. *Chudoku Kenkyu.* 2010;23:246-9.
297. Lluís M, Nogué S, Miró O. Severe acute poisoning due to a glufosinate containing preparation without mitochondrial involvement. *Hum Exp Toxicol.* 2008;27:519-24.
298. Chomchai C, Tiawilai A. Fetal poisoning after maternal paraquat ingestion during third trimester of pregnancy: case report and literature review. *J Med Toxicol.* 2007;3:182-6.
299. López Lago AM, Rivero Velasco C, Galbán Rodríguez C, Mariño Rozados A, Piñeiro Sande N, Ferrer Vizoso E. Envenenamiento por Paraquat y hemoperfusión con carbón activado. *An Med Interna.* 2002;19:310-2.
300. Giampreti A, Lampati L, Chidini G, Rocchi L, Rolandi L, Lonati D, et al. Recurrent tonic-clonic seizures and coma due to ingestion of Type I pyrethroids in a 19-month-old patient. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:497-500.
301. Aslan S, Bilge F, Aydinli B, Ocak T, Uzkeser M, Erdem AF, et al. Amitraz: an unusual aetiology of Ogilvie's syndrome. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24:481-3.
302. Yaramis A, Soker M, Bilici M. Amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol.* 2000;19:431-3.
303. Caravati EM, Erdman AR, Scharman EJ, Woolf AD, Chyka PA, Cobaugh DJ, et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:1-22.
304. Beriain Rodríguez M, Gómez Cortés B, Benito Fernández J, Mintegi Raso S. Ingesta accidental de superwarfarinas. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:503-6.

305. Federici S, Claudet I, Laporte-Turpin E, Marcoux MO, Cheuret E, Marechal K. Intoxication severe par le chloralose chez un nourrisson. *Arch Pediatr*. 2006;13:364-6.
306. Manoguerra AS, Erdman AR, Booze LL, Christianson G, Wax PM, Scharman EJ, et al. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43:553-70.
307. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Nelson LS, Woolf AD, Booze LL, et al. Elemental mercury exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:1-21.
308. Graff GR, Stark J, Berkenbosch JW, Holcomb GW, 3rd, Garola RE. Chronic lung disease after activated charcoal aspiration. *Pediatrics*. 2002;109:959-61.
309. Ardagh M, Flood D, Tait C. Limiting the use of gastrointestinal decontamination does not worsen the outcome from deliberate self-poisoning. *N Z Med J*. 2001;114:423-5.
310. Dillon C, Gee P. Gastrointestinal decontamination in paediatric exploratory ingestions. *N Z Med J*. 2002;115:260-2.
311. Green JP, McCauley W. Bowel perforation after single-dose activated charcoal. *Cjem*. 2006;8:358-60.
312. Amigó M, Nogué S, Miró O. Carbón activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores asociados a las reacciones adversas. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:243-249.
313. Arnold TC, Willis BH, Xiao F, Conrad SA, Carden DL. Aspiration of activated charcoal elicits an increase in lung microvascular permeability. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37:9-16.
314. Donoso A, Linares M, León J, Rojas G, Valverde C, Ramírez M, et al. Activated charcoal laryngitis in an intubated patient. *Pediatr Emerg Care*. 2003;19:420-1.
315. Nobre LF, Marchiori E, Carrao AD, Zanetti G, Mano CM. Pulmonary instillation of activated charcoal: early findings on computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:642-3; author reply 643.
316. Godambe SA, Mack JW, Chung DS, Lindeman R, Lillehei CW, Colin AA. Iatrogenic pleuropulmonary charcoal instillation in a teenager. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:490-3.
317. Bairral BQ, Saito M, Morrone N. Activated charcoal bronchial aspiration. *J Bras Pneumol*. 2012;38:533-4.
318. Gutiérrez-Cía I, Obón-Azuara B, Villanueva-Anadón B, Montoiro-Allué R. Insuficiencia respiratoria secundaria a broncoaspiración accidental de carbono activado. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:598.
319. Lee AG, Wagner FM, Chen MF, Serrick C, Giaid A, Shennib H. A novel charcoal-induced model of obliterative bronchiolitis-like lesions: implications of chronic nonspecific airway inflammation in the development of posttransplantation obliterative bronchiolitis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:822-7.
320. Burillo-Putze G, Munne Mas P, Pinillos Echeverría MA, Avilés Amat J. Broncoaspiración de carbón activado. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:77.
321. Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. *Crit Care Med*. 2004;32:88-93.

322. Osterhoudt KC, Durbin D, Alpern ER, Henretig FM. Risk factors for emesis after therapeutic use of activated charcoal in acutely poisoned children. *Pediatrics*. 2004;113:806-10.
323. Eizember FL, Tomaszewski CA, Kerns WP, 2nd. Acupressure for prevention of emesis in patients receiving activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:775-80.
324. Eroglu A, Kucuktulu U, Erciyes N, Turgutalp H. Multiple dose-activated charcoal as a cause of acute appendicitis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:71-3.
325. Chan JC, Saranasuriya C, Waxman BP. Bezoar causing small bowel obstruction after repeated activated charcoal administration. *Med J Aust*. 2005;183:537.
326. Sing KSW, Everett DH, Haul RAW, Moscou L, Pierotti RA, Rouquérol J, et al. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure Appl. Chem*. 1985;57:603-19.
327. Brunauer S, Emmett PH, Teller E. Adsorption of gases in multimolecular layers. *J Am Chem Soc*. 1938;60:309-25.
328. Brunauer S, Deming LS, Deming WE, Teller E. On a theory of the van der Waals adsorption of gases. *J Am Chem Soc*. 1940;62:1723-32.
329. Rouquerol J, Avnir D, Fairbridge CW, Everett DH, Haynes JH, Pernicone N, et al. Recommendations for the characterization of porous solids. *Pure Appl. Chem*. 1994;66:1739-58.
330. Rouquerol F, Rouquerol J, Sing K. *Adsorption by Powders and Porous Solids*. London Academic Press; 1999.
331. Gregg SJ, Sing KSW. *Adsorption, surface area, and porosity*. 2nd ed. London; New York: Academic Press; 1982.
332. Rodríguez-Reinoso F, Linares-Solano A. In: *Chemistry and Physics of Carbon*, vol. 21. Thrower PA (eds.). New York: Marcell Dekker Inc. ; 1998.
333. Sing KSW. The use of physisorption for the characterization of microporous carbons. *Carbon*. 1989;27:5-11.
334. Cazorla-Amorós D, Alcañiz-Monge J, Linares-Solano A. Characterization of activated carbon fibers by CO₂ adsorption. *Langmuir*. 1996;12:2820-24.
335. Salvador F, Sánchez-Jiménez C, Sánchez-Montero MJ, Salvador A. A review of application of the BET equation to experimental data: the C parameter. *Studies in Surface Science and Catalysis*. 2002;144:379-86.
336. Dubinin MM. Fundamentals of the theory of adsorption in micropores of carbon adsorbents: Characteristics of their adsorption properties and microporous structures. *Carbon*. 1989;27:457-67.
337. Chen SG, Yang RT. Theoretical basis for the potential theory adsorption isotherms. The Dubinin-Radushkevich and Dubinin-Astakhov equations. *Langmuir*. 1994;10:4244-49.
338. Stoeckli HF, Ballerini L. Evolution of microporosity during activation of carbon. *Fuel*. 1991;70:557-59.
339. Evans R, Marconi UMB, Tarazona PJ. Capillary condensation and adsorption in cylindrical and slit-like pores. *J Chem Soc, Faraday Trans 2*. 1986;82:1763-87.
340. Seaton NA, Walton JPRB, Quirke N. A new analysis method for the determination of the pore size distribution of porous carbons from nitrogen adsorption measurements. *Carbon*. 1989;27:853-61.

341. Balbuena PB, Lastoskie C, Keith EF, Quirk N. *Fundamentals of Adsorption*. Tokyo: Kodansha; 1993, p. 53.
342. Olivier JP, Conklin WB, Szombathelyi MV. *Characterization of Porous Solid III*. Amsterdam: Elsevier; 1994, p. 81.
343. Ravikovitch PI, Vishnyakov A, Russo R, Neimark AV. Unified approach to pore size characterization of microporous carbonaceous materials from N₂, Ar, and CO₂ adsorption isotherms. *Langmuir*. 2000;16:2311-20.
344. Oscick J. *Adsorption*. Chichester: Ellis Horwood Limited; 1982.
345. Parfitt GD, Rochester CH. *Adsorption from solution at the solid/liquid interface*. London: Academic Press; 1983.
346. Moreno-Castilla C. Adsorption of organic molecules from aqueous solutions on carbon materials. *Carbon*. 2004;42:83-94.
347. Terzyk AP. Molecular properties and intermolecular forces-factors balancing the effect of carbon surface chemistry in adsorption of organics from dilute aqueous solutions. *J Colloid Interface Sci*. 2004;275:9-29.
348. Franz M, Arafat H, Pinto N. Effect of chemical surface heterogeneity on the adsorption mechanism of dissolved aromatics on activated carbon. *Carbon*. 2000;38:1807-1819.
349. Terzyk AP, Rychlicki G, Biniak S, Łukaszewicz JP. New correlations between the composition of the surface layer of carbon and its physicochemical properties exposed while paracetamol is adsorbed at different temperatures and pH. *J Colloid Interface Sci*. 2003;257:13-30.
350. Giles CH, MacEwan TH, Nakhwa SN, Smith D. Studies in adsorption. Part XI: A system of classification of solution adsorption isotherms, and its use in diagnosis of adsorption mechanisms and in measurement of specific surface area of solids. *J Chem Soc* 1960;111:3973-93.
351. Langmuir I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. *J Am Chem Soc*. 1918;38:2221-2295.
352. Jain JS, Snoeyink VL. Adsorption from bisolute systems on active carbon. *J WPCF*. 1973;45:2463-2479.
353. Jossens L, Prausnitz JM, Fritz W, Schlunder EU, Myers AL. Thermodynamics of multi-solute adsorption from dilute aqueous solutions. *Chem Eng Sci*. 1978;33:1097-1106.
354. Wurster DE, Alkhamis KA, Matheson LE. Prediction of adsorption from multicomponent solutions by activated carbon using single-solute parameters. *AAPS PharmSciTech*. 2000;1:79-93.
355. Alkhamis KA, Wurster DE. Prediction of adsorption from multicomponent solutions by activated carbon using single-solute parameters. Part II - Proposed equation. *AAPS PharmSciTech*. 2002;3:53-60.
356. Freundlich H. Over the adsorption in solution. *Z Phys Chimie*. 1906;57:384-470.
357. Radke CJ, Prausnitz JM. Thermodynamics of multisolite adsorption from dilute liquid solutions. *AIChE J*. 1972;18:761-768.
358. Redlich O, Peterson DLA. A useful adsorption isotherm. *J Phys Chem*. 1959;63:1024-1029.
359. Toth J. State equations of the solid-gas interface layers. *Acta Chim Acad Sci Hung*. 1971;69:311-317.

360. Parker Jr. GR. Optimum isotherm equation and thermodynamic interpretation for aqueous 1,1,2-trichloroethene adsorption isotherms on three adsorbents. *Adsorption*. 1995;1:113-132.
361. Jaroniec M, Marczewski AW. Physical adsorption of gases on energetically heterogeneous solids I. Generalized Langmuir equation and its energy distribution. *Monatshefte für Chemie*. 1984;115:997-1012.
362. Fritz W, Schlunder EU. Competitive adsorption of two dissolved organics onto activated carbon—I: Adsorption equilibria. *Chem Eng Sci*. 1981;36:731-741.
363. Khan AR, Al-Waheab IR, Al-Haddad A. A generalized equation for adsorption isotherms for multi-component organic pollutants in dilute aqueous solution. *Environ Tech*. 1996;17:13-23.
364. Khan AR, Al-Bahri TA, Al-Haddad A. Adsorption of phenol based organic pollutants on activated carbon from multi-component dilute aqueous solutions. *Water Research*. 1997;31:2102-2112.
365. Dhaouadi H, M'Henni F. Textile mill effluent decolorization using crude dehydrated sewage sludge. *Chemical Engineering Journal*. 2008;138:111-119.
366. Dhaouadi H, M'Henni F. Vat dye sorption onto crude dehydrated sewage sludge. *Journal of Hazardous Materials*. 2009;164:448-458.
367. Van Vliet BM, Weber Jr. WJ, Hozumi H. Modeling and prediction of specific compound adsorption by activated carbon and synthetic adsorbents. *Water Res*. 1980;14:1719-1728.
368. Elovich SY, Larinov OG. Theory of adsorption from solutions of non electrolytes on solid (I) equation adsorption from solutions and the analysis of its simplest form, (II) verification of the equation of adsorption isotherm from solutions. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk*. 1962;2:209-216.
369. Kiselev AV. Vapor adsorption in the formation of adsorbate molecule complexes on the surface. *Kolloid Zhur*. 1958;20:338-348.
370. Temkin MI. Adsorption equilibrium and the kinetics of processes on nonhomogeneous surfaces and in the interaction between adsorbed molecules. *Zh. Fiz. Chim*. 1941;15:296-332.
371. Fowler RH, Guggenheim EA. *Statistical Thermodynamics*. London: Cambridge University Press; 1939, pp. 431-450.
372. Hill TL. Localized and mobile adsorption and adsorption. *J Chem Phys*. 1946;14:441.
373. de Boer JH. *The Dynamical Character of Adsorption*. Oxford: Oxford University Press; 1953.
374. Demiral H, Demiral E, Tumsek F, Karabacakoglu B. Adsorption of chromium(VI) from aqueous solution by activated carbon derived from olive bagasse and applicability of different adsorption models. *Chem Eng J*. 2008;144:188-196.
375. Khan AR, Ataullah R, Al-Haddad A. Equilibrium adsorption studies of some aromatic pollutants from dilute aqueous solutions on activated carbon at different temperatures. *J Colloid Interface Sci*. 1997;194:154-165.
376. Hamdaoui O, Naffrechoux E. Modeling of adsorption isotherms of phenol and chlorophenols onto granular activated carbon: Part I. Two-parameter models and

- equations allowing determination of thermodynamic parameters. *J Hazard Mater.* 2007;147:381-394.
377. Hamdaoui O, Naffrechoux E. Modeling of adsorption isotherms of phenol and chlorophenols onto granular activated carbon: Part II. Models with more than two parameters. *J Hazard Mater.* 2007;147:401-411.
378. Dotto GL, García Vieira ML, Oliveira Gonçalves J, Almeida Pinto LA. Remoção dos corantes azul brilhante, amarelo crepúsculo e amarelo tartrazina de soluções aquosas utilizando carvão ativado, terra ativada, terra diatomácea, quitina e quitosana: estudos de equilíbrio e termodinâmica. *Quim Nova.* 2011;34:1193-1199.
379. Piccin JS, Dotto GL, Pinto LAA. Adsorption Isotherms and thermochemical data of FD&C Red N° 40 binding by chitosan. *Braz J Chem Eng.* 2011;28:295-304.
380. Ahmad MA, Rahman NK. Equilibrium, kinetics and thermodynamic of Remazol Brilliant Orange 3R dye adsorption on coffee husk-based activated carbon. *Chem Eng J.* 2011;170:154-161.
381. Vázquez I, Rodríguez-Iglesias J, Marañón E, Castrillón L, Álvarez M. Removal of residual phenols from coke wastewater by adsorption. *J Hazard Mater.* 2007;147:395-400.
382. Richard D, Delgado ML, Schweich D. Adsorption of complex phenolic compounds on active charcoal: Adsorption capacity and isotherms. *Chemical Engineering Journal.* 2009;148:1-7.
383. Zhou B, Gao Q, Wang H, Duan E, Guo B, Zhu N. Preparation, characterization, and phenol adsorption of activated carbons from oxytetracycline bacterial residue. *J Air Waste Manag Assoc.* 2012;62:1394-1402.
384. Boudy V, Voute N, Pradeau D, Chaumeil JC. Adsorption of an ionizable drug onto microspheres: experimental and modeling studies. *Int J Pharm.* 2002;239:13-22.
385. Dale EW, Khoulood AA, Lloyd EM. Prediction of the adsorption of diazepam by activated carbon in aqueous media. *J Pharm Sci.* 2003;92:2008-2016.
386. Bonenfant D, Mimeault M, Niquette P, Hausler R. Adsorption study of a commonly used antidepressant drug, fluoxetine hydrochloride, onto a crosslinked beta-cyclodextrin-carboxymethylcellulose polymer. *Water Sci Technol.* 2012;66:224-230.
387. Behnamfard A, Salarirad MM. Equilibrium and kinetic studies on free cyanide adsorption from aqueous solution by activated carbon. *J Hazard Mater.* 2009;170:127-133.
388. Quesada I, Julcour C, Jáuregui UJ, Wilhelm AM, Delmas H. Comparative adsorption of levodopa from aqueous solution on different activated carbons. *Chemical Engineering Journal.* 2009;152:183-188.
389. Valente Nabais JM, Ledesma B, Laginhas C. Removal of amitriptyline from simulated gastric and intestinal fluids using activated carbons. *J Pharm Sci.* 2011;100:5096-9.
390. Hoegberg LC, Angelo HR, Christophersen AB, Christensen HR. Effect of ethanol and pH on the adsorption of acetaminophen (paracetamol) to high surface activated charcoal, in vitro studies. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:59-67.
391. Hoegberg LC, Angelo HR, Christophersen AB, Christensen HR. The effect of food and ice cream on the adsorption capacity of paracetamol to high surface activated charcoal: in vitro studies. *Pharmacol Toxicol.* 2003;93:233-7.

392. Yamamoto K, Onishi H, Ito A, Machida Y. In vitro and in vivo evaluation of medicinal carbon granules and tablet on the adsorption of acetaminophen. *Int J Pharm.* 2007;328:105-11.
393. Mestre AS, Pires J, Nogueira JMF, Carvalho AP. Activated carbons for the adsorption of ibuprofen. *Carbon.* 2007;45:1979-1988.
394. Cho HH, Huang H, Schwab K. Effects of solution chemistry on the adsorption of ibuprofen and triclosan onto carbon nanotubes. *Langmuir.* 2011;27:12960-7.
395. Guedidi H, Reinert L, Lévêque JM, Soneda Y, Bellakhal N, Duclaux L. The effect of the surface oxidation of activated carbon, the solution pH and the temperature on adsorption of ibuprofen. *Carbon.* 2013;54:432-443.
396. Terzyk AP. Describing adsorption of paracetamol from aqueous solution on carbons while utilizing the most widespread isotherm models--the impact of surface carbonyl and basic groups. *J Colloid Interface Sci.* 2002;247:507-10.
397. Terzyk AP, Pacholczyk A, Wisniewski M, Gauden PA. Enhanced adsorption of paracetamol on closed carbon nanotubes by formation of nanoaggregates: carbon nanotubes as potential materials in hot-melt drug deposition-experiment and simulation. *J Colloid Interface Sci.* 2012;376:209-16.
398. Rey-Mafull CA, Tacoronte JE, Garcia R, Tobella J, Llópiz JC, Iglesias A, et al. Comparative study of the adsorption of acetaminophen on activated carbons in simulated gastric fluid. *Springerplus.* 2014;3:48.
399. Gutman EM. Empiricism or self-consistent theory in chemical kinetics? *J Alloys Compd.* 2007;434-435:779-782.
400. Doğan M, Alkan M, Demirbaş Ö, Özdemir Y, Özmetin C. Adsorption kinetics of maxilon blue GRL onto sepiolite from aqueous solutions. *Chem Eng J.* 2006;124:89-101.
401. Xu Z, Cai J, Pan B. Mathematically modeling fixed-bed adsorption in aqueous systems. *J Zhejiang Univ-Sci A (Appl Phys & Eng).* 2013;14:155-176.
402. Knudsen M. Die Gesetze der Molekularströmung und der inneren Reibungsströmung der Gase durch Röhren. *Ann Phys.* 1909;28:75-130.
403. Choy KKH, Porter JF, McKay G. Film-pore diffusion models - analytical and numerical solutions. *Chem. Eng. Sci.* 2004;59:501-512.
404. Quek SY, Al-Duri B. Application of film-pore diffusion model for the adsorption of metal ions on coir in a fixed-bed column. *Chem Eng Process.* 2007;46:477-485.
405. Ponnusami V, Rajan KS, Srivastava SN. Application of film-pore diffusion model for methylene blue adsorption onto plant leaf powders. *Chem Eng J.* 2010;163:236-242.
406. Crank J. *The mathematics of diffusion.* 2nd ed. Oxford Oxford University Press; 1975.
407. Choy KKH, McKay G. Sorption of cadmium, copper, and zinc ions onto bone char using Crank diffusion model. *Chemosphere.* 2005;60:1141-1150.
408. Peel RG, Benedek A, Crowe CM. A branched pore kinetic model for activated carbon adsorption. *AIChE J.* 1981;27:26-32.
409. Yang XY, Al-Duri B. Application of branched pore diffusion model in the adsorption of reactive dyes on activated carbon. *Chemical Eng J.* 2001;83:15-23.
410. Matsui Y, Ando N, Sasaki H, Matsushita T, Ohno K. Branched pore kinetic model analysis of geosmin adsorption on super-powdered activated carbon. *Water Res* 2009;43:3095-3103.

411. Lee VKC, McKay G. Comparison of solutions for the homogeneous surface diffusion model applied to adsorption systems. *Chemical Eng J* 2004;98:255-264.
412. Zhang Q, Crittenden J, Hristovski K, Hand D, Westerhoff P. User-oriented batch reactor solutions to the homogeneous surface diffusion model for different activated carbon dosages. *Water Res.* 2009;43:1859-1866.
413. Yang XY, Otto SR, Al-Duri B. Concentration-dependent surface diffusivity model (CDSDM): numerical development and application. *Chemical Eng J.* 2003;94:199-209.
414. Choong TSY, Wong TN, Chuah TG, Idris A. Film-pore-concentration-dependent surface diffusion model for the adsorption of dye onto palm kernel shell activated carbon. *J Colloid Interface Sci.* 2006;301:436-440.
415. Garcia-Reyes RB, Rangel-Mendez JR. Adsorption kinetics of chromium(III) ions on agro-waste materials. *Bioresour Technol.* 2010;101:8099-8108.
416. Yuh-Shan H. Citation review of Lagergren kinetic rate equation on adsorption reactions. *Scientometrics.* 2004;59:171-177.
417. Yang X, Al-Duri B. Kinetic modeling of liquid-phase adsorption of reactive dyes on activated carbon. *J Colloid Interface Sci.* 2005;287:25-34.
418. Ho YS, McKay G. A comparison of chemisorption kinetic models applied to pollutant removal on various sorbents. *Process Saf Environ Prot.* 1998;76:332-340.
419. Nadeem M, Mahmood A, Shahid SA, Shan SS, Khalid AM, McKay G. Sorption of lead from aqueous solution by chemically modified carbon adsorbents. *J Hazard Mater.* 2006;138:604-613.
420. El-Khaiary MI. Kinetics and mechanism of adsorption of methylene blue from aqueous solution by nitric-acid treated water-hyacinth. *J Hazard Mater.* 2007;147:28-36.
421. Plazinski W, Rudzinski W, Plazinska A. Theoretical models of sorption kinetics including a surface reaction mechanism: a review. *Adv Colloid Interface Sci.* 2009;152:2-13.
422. Kumar KV, Sivanesan S. Pseudo second order kinetics and pseudo isotherms for malachite green onto activated carbon: Comparison of linear and non linear regression methods. *J Hazard Mater.* 2006;136:721-726.
423. Aharoni C, Tompkins FC. Kinetics of Adsorption and Desorption and the Elovich Equation. In: Eley HPDD and Paul BW (eds). *Advances in Catalysis.* New York: Academic Press; 1970, pp. 1-49.
424. Wu F-C, Tseng R-L, Juang R-S. Characteristics of Elovich equation used for the analysis of adsorption kinetics in dye-chitosan systems. *Chem Eng J.* 2009;150:366-373.
425. Chien SH, Clayton WR. Application of Elovich equation to the kinetics of phosphate release and sorption in soils. *Soil Sci Soc Am J.* 1980;44:265-268.
426. Weber WC, Morris JC. Kinetics of adsorption on carbon from solution. *Journal of the Sanitary Engineering Division. Proceeding of the American Society of Civil Engineers.* 1963;89:31-59.
427. Doğan M, Özdemir Y, Alkan M. Adsorption kinetics and mechanism of cationic methyl violet and methylene blue dyes onto sepiolite. *Dyes Pigm.* 2007;75:701-713.
428. Kumar KV, Porkodi K. Mass transfer, kinetics and equilibrium studies for the biosorption of methylene blue using *Paspalum notatum*. *J Hazard Mater.* 2007;146:214-226.

429. Sun Q, Yang L. The adsorption of basic dyes from aqueous solution on modified peat-resin particle. *Water Res.* 2003;37:1535-1544.
430. Bohart GS, Adams EQ. Some aspects of the behavior of charcoal with respect to chlorine. *J Am Chem Soc.* 1920;42:523-544.
431. Wolborska A. Adsorption on activated carbon of p-nitrophenol from aqueous solution. *Water Res.* 1989;23:85-91.
432. Wolborska A, Pustelnik P. A simplified method for determination of the breakthrough time of an adsorbent layer. *Water Res.* 1996;30:2643-2650.
433. Hutchins RA. New method simplifies design of activated carbon systems. *Am J Chem Eng.* 1973;80:133-138.
434. Balci B, Keskinan O, Avci M. Use of BDST and an ANN model for prediction of dye adsorption efficiency of Eucalyptus camaldulensis barks in fixed-bed system. *Expert Syst Appl.* 2011;38:949-956.
435. Han R, Ding D, Xu Y, Zou W, Wang Y, Li Y, et al. Use of rice husk for the adsorption of congo red from aqueous solution in column mode. *Bioresour Technol.* 2008;99:2938-2946.
436. Maji SK, Pal A, Pal T, Adak A. Modeling and fixed bed column adsorption of As(III) on laterite soil. *Sep Purif Technol.* 2007;56:284-290.
437. Ayoob S, Gupta AK, Bhakat PB. Analysis of breakthrough developments and modelling of fixed bed adsorption system for As(V) removal from water by modified calcined bauxite (MCB). *Sep Purif Technol* 2007;52:430-438.
438. Bhakat PB, Gupta AK, Ayoob S. Feasibility analysis of As(III) removal in a continuous flow fixed bed system by modified calcined bauxite (MCB). *J Hazard Mater.* 2007;139:286-292.
439. Jusoh A, Shiung LS, Ali N, Noor M. A simulation study of the removal efficiency of granular activated carbon on cadmium and lead. *Desalination.* 2007;206:9-16.
440. Yang T, Lua AC. Textural and chemical properties of zinc chloride activated carbons prepared from pistachio-nut shells. *Mater Chem Phys.* 2006;100:438-444.
441. Taty-Costodes VC, Fauduet H, Porte C, Ho Y-S. Removal of lead (II) ions from synthetic and real effluents using immobilized *Pinus sylvestris* sawdust: Adsorption on a fixed-bed column. *J Hazard Mater.* 2005;123:135-144.
442. Thomas HC. Heterogeneous ion exchange in a flowing system. *J Am Chem Soc.* 1944;66:1664-1666.
443. Cooney DO. Adsorption design for wastewater treatment. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, Lewis Publishers; 1999.
444. Brauch V, Schlünder EU. The scale-up of activated carbon columns for water purification, based on results from batch tests-II: Theoretical and experimental determination of breakthrough curves in activated carbon columns. *Chem Eng Sci.* 1975;30:539-548.
445. McKay G. Analytical solution using a pore diffusion model for a pseudoirreversible isotherm for the adsorption of basic dye on silica. *AIChE J.* 1984;30:692-697.
446. Ko DCK, Porter JF, McKay G. Optimised correlations for the fixed-bed adsorption of metal ions on bone char. *Chem Eng Sci.* 2000;55:5819-5829.

447. Aksu Z, Gönen F. Biosorption of phenol by immobilized activated sludge in a continuous packed bed: prediction of breakthrough curves. *Process Biochem.* 2004;39:599-613.
448. Yoon YH, Nelson JH. Application of gas adsorption kinetics I. A theoretical model for respirator cartridge service life. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1984;45:509-516.
449. Hamdaoui O. Dynamic sorption of methylene blue by cedar sawdust and crushed brick in fixed bed columns. *J Hazard Mater.* 2006;138:293-303.
450. Wang YH, Lin SH, Juang RS. Removal of heavy metal ions from aqueous solutions using various low-cost adsorbents. *J Hazard Mater.* 2003;102:291-302.
451. Araneda C, Basualto C, Sapag J, Tapia C, Cotoras D, Valenzuela F. Uptake of copper (II) ions from acidic aqueous solutions using a continuous column packed with microcapsules containing a β -hydroxyoximic compound. *Chem Eng Res Des.* 2011;89:2761-2769.
452. Yan G, Viraraghavan T, Chen M. A new model for heavy metal removal in a biosorption column. *Adsorpt Sci Technol.* 2001;19:25-43.
453. Senthilkumar R, Vijayaraghavan K, Thilakavathi M, Iyer PVR, Velan M. Seaweeds for the remediation of wastewaters contaminated with zinc (II) ions. *J Hazard Mater.* 2006;136:791-799.
454. Lim AP, Aris AZ. Continuous fixed-bed column study and adsorption modeling: Removal of Cadmium (II) and lead (II) ions in aqueous solution by dead calcareous skeletons. *Biochem Eng J.* 2014;87:50-61.
455. Saadi Z, Saadi R, Fazaeli R. Fixed-bed adsorption dynamics of Pb (II) adsorption from aqueous solution using nanostructured γ -alumina. *J Nanostructure Chem.* 2013;3:1-8.
456. Valencia JS, Castellar GC. Predicción de las curvas de ruptura para la remoción de plomo (II) en disolución acuosa sobre carbón activado en una columna empacada. *Rev Fac Ing Univ Antioquia.* 2013;66:141-158.
457. Rojas HA, Guerrero DC, Vásquez OY, Valencia JS. Application of the Bohart and Adams model in the removal of mercury from mine drainage by adsorption with activated carbon. *Información Tecnológica.* 2012;23:21-32.
458. Srivastava VC, Prasad B, Mishra IM, Mall ID, Swamy MM. Prediction of breakthrough curves for sorptive removal of phenol by bagasse fly ash packed bed. *Ind Eng Chem Res.* 2008;47:1603-1613.
459. Lee VKC, Porter JF, McKay G. Development of fixed-bed adsorber correlation models. *Ind Eng Chem Res.* 2000;39:2427-2433.
460. Salman JM, Njoku VO, Hameed BH. Batch and fixed-bed adsorption of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid onto oil palm frond activated carbon. *Chem Eng J.* 2011;174:33-40.
461. Lin D, Zhou S, Bing L, Lingfang Y, Lu L, Xiuzhen Y. Adsorption of Cr(VI) and phosphate on Mg–Al hydrotalcite supported kaolin clay prepared by ultrasound-assisted coprecipitation method using batch and fixed-bed systems. *Ind Eng Chem Res.* 2014;53:7746-7757.
462. Escudero C, Poch J, Villaescusa I. Modelling of breakthrough curves of single and binary mixtures of Cu(II), Cd(II), Ni(II) and Pb(II) sorption onto grape stalks waste. *Chem Eng J* 2013;217:129-138.

463. Malkoc E, Nuhoglu Y, Abali Y. Cr(VI) adsorption by waste acorn of *Quercus ithaburensis* in fixed beds: Prediction of breakthrough curves. *Chem Eng J* 2006;119:61-68.
464. Anumol T, Sgroi M, Park M, Roccaro P, Snyder SA. Predicting trace organic compound breakthrough in granular activated carbon using fluorescence and UV absorbance as surrogates. *Water Res* 2015;76:76-87.
465. Rakić V, Rac V, Krmar M, Otman O, Auroux A. The adsorption of pharmaceutically active compounds from aqueous solutions onto activated carbons. *J Hazard Mater*. 2015;282:141-149.
466. Mestre AS, Pires RA, Aroso I, Fernandes EM, Pinto ML, Reis RL, et al. Activated carbons prepared from industrial pre-treated cork: sustainable adsorbents for pharmaceutical compounds removal. *Chem Eng J*. 2014;253:408-417.
467. Yaghmaeian K, Moussavi G, Alahabadi A. Removal of amoxicillin from contaminated water using NH₄Cl-activated carbon: Continuous flow fixed-bed adsorption and catalytic ozonation regeneration. *Chem Eng J*. 2014;236:538-544.
468. Cabrera-Lafaurie WA, Román FR, Hernández-Maldonado AJ. Removal of salicylic acid and carbamazepine from aqueous solution with Y-zeolites modified with extraframework transition metal and surfactant cations: Equilibrium and fixed-bed adsorption. *J Environ Chem Eng* 2014;2:899-906.
469. Rivera-Utrilla J, Sánchez-Polo M, Ferro-García MA, Prados-Joya G, Ocampo-Pérez R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere* 2013;93:1268-1287.
470. Aguzzi C, Viseras C, Cerezo P, Salcedo I, Sánchez-Espejo R, Valenzuela C. Release kinetics of 5-aminosalicylic acid from halloysite. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;105:75-80.
471. Kyzas GZ, Lazaridis NK, Deliyanni EA. Oxidation time effect of activated carbons for drug adsorption. *Chem Eng J*. 2013;234:491-499.
472. Moussavi G, Alahabadi A, Yaghmaeian K, Eskandari M. Preparation, characterization and adsorption potential of the NH₄OH-induced activated carbon for the removal of amoxicillin antibiotic from water. *Chem Eng J*. 2013;217:119-128.
473. Jafari M, Aghamiri SF, Khaghanic G. Batch adsorption of cephalosporins antibiotics from aqueous solution by means of multi-walled carbon nanotubes. *World Applied Sciences Journal*. 2011;14:1642-1650.
474. Putra EK, Pranowo R, Sunarso J, Indraswati N, Ismadji S. Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: Mechanisms, isotherms and kinetics. *Water Res*. 2009;43:2419-2430.
475. Essandoh M, Kunwar B, Pittman Jr CU, Mohan D, Mlsna T. Sorptive removal of salicylic acid and ibuprofen from aqueous solutions using pine wood fast pyrolysis biochar. *Chem Eng J*. 2015;265:219-227.
476. Mansouri H, Carmona RJ, Gomis-Berenguer A, Souissi-Najar S, Ouederni A, Ania CO. Competitive adsorption of ibuprofen and amoxicillin mixtures from aqueous solution on activated carbons. *J Colloid Interface Sci*. 2015;449:252-260.
477. Behera S, Oh S, Park H. Sorptive removal of ibuprofen from water using selected soil minerals and activated carbon. *Int J Environ Sci Technol* 2012;9:85-94.

478. Mestre AS, Bexiga AS, Proença M, Andrade M, Pinto ML, Matos I, et al. Activated carbons from sisal waste by chemical activation with K_2CO_3 . Kinetics of paracetamol and ibuprofen removal from aqueous solution. *Bioresour Technol.* 2011;102:8253-60.
479. Dubey SP, Dwivedi AD, Sillanpää M, Gopal K. *Artemisia vulgaris*-derived mesoporous honeycomb-shaped activated carbon for ibuprofen adsorption. *Chem Eng J* 2010;165:537-544.
480. Mestre AS, Pires J, Nogueira JMF, Parra JB, Carvalho AP, Ania CO. Waste-derived activated carbons for removal of ibuprofen from solution: role of surface chemistry and pore structure. *Bioresour Technol.* 2009;100:1720-1726.
481. Ferreira RC, Couto Junior OM, Carvalho KQ, Arroyo PA, Barros MASD. Effect of solution pH on the removal of paracetamol by activated carbon of dende coconut mesocarp. *Chem Biochem Eng Q.* 2015;29:47-53.
482. Couto Junior OM, Matos I, Fonseca IM, Arroyo PA, Silva EA, Barros MASD. Influence of water hardness on column adsorption of paracetamol by biomass of babassu coconut shell. *Chemical and Molecular Engineering.* 2015;2.
483. Galhetas M, Mestre AS, Pinto ML, Gulyurtlu I, Lopes H, Carvalho AP. Carbon-based materials prepared from pine gasification residues for acetaminophen adsorption. *Chem Eng J.* 2014;240.
484. Ribeiro AVFN, Belisário M, Galazzi RM, Balthazar DC, Godoi Pereira M, Ribeiro JN. Evaluation of two bioadsorbents for removing paracetamol from aqueous media. *Electron J Biotechnol.* 2011;24(6). [:http://dx.doi.org/10.2225/vol14-issue6-fulltext-8](http://dx.doi.org/10.2225/vol14-issue6-fulltext-8).
485. Ruiz B, Cabrita I, Mestre AS, Parra JB, Pires J, Carvalho AP, et al. Surface heterogeneity effects of activated carbons on the kinetics of paracetamol removal from aqueous solution. *Appl Surf Sci* 2010;256:5171-5175.
486. El-Shafey EI, Al-Lawati HAJ, Al-Hussaini AY. Adsorption of fexofenadine and diphenhydramine on dehydrated and activated carbons from date palm leaflets. *Chemistry and Ecology.* 2014;30:765-783.
487. Aleixandre A, Puerro M. Absorción y distribución de los fármacos. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A (eds). Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica.* 18ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008, pp. 13-35.
488. Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez J (eds). *Farmacología Humana.* 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008, pp. 57-85.
489. Kukanich B, Papich MG. Plasma profile and pharmacokinetics of dextromethorphan after intravenous and oral administration in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004;27:337-41.
490. Noh JS, Schwarz JA. Effect of HNO_3 treatment on the surface acidity of activated carbons. *Carbon.* 1990;28:675-682.
491. Bandosz TJ, Jagiello J, Schwarz JA. Comparison of methods to assess surface acidic groups on activated carbons. *Anal Chem.* 1992;64:891-5.
492. Dried J. In: *Activated Carbon... a fascinating material: Some thoughts on activated carbon.* Capelle A, de Vooy F (eds.). Amersfoort, the Netherlands: Norit N.V.; 1983.
493. Marchon B, Carrazza J, Heinemann H, Somorjai GA. TPD and XPS studies of O_2 , CO_2 , and H_2O adsorption on clean polycrystalline graphite. *Carbon.* 1988;26:507-14.

494. Otake Y, Jenkins RG. Characterization of oxygen-containing surface complexes created on a microporous carbon by air and nitric acid treatment. *Carbon*. 1993;31:109-21.
495. Vinke P, van der Eijk M, Verbree M, Voskamp AF, van Bekkum H. Modification of the surfaces of a gas-activated carbon and a chemically activated carbon with nitric acid, hypochlorite, and ammonia. *Carbon*. 1994;32:675-86.
496. Zhuang QL, Kyotani T, Tomita A. DRIFT and TK/TPD analyses of surface oxygen complexes formed during carbon gasification. *Energy Fuels*. 1994;8:714-8.
497. Zielke U, Hüttinger KJ, Hoffman WP. Surface-oxidized carbon fibers: I. Surface structure and chemistry. *Carbon*. 1996;34:983-98.
498. Park SH, McClain S, Tian ZR, Suib SL, Karwacki C. Surface and bulk measurements of metals deposited on activated carbon. *Chem Mater*. 1997;9:176-83.
499. Zawadzki J. In: *Chemistry and Physics of Carbon*, vol. 21. Thrower PA (eds.). first ed. New York: Marcel Dekker; 1988.
500. Figueiredo JL, Pereira MFR, Freitas MMA, Órfão JJM. Modification of the surface chemistry of activated carbons. *Carbon*. 1999;37:1379-89.
501. Figueiredo JL, Mahata N, Pereira MFR, Sánchez Montero MJ, Montero J, Salvador F. Adsorption of phenol on supercritically activated carbon fibres: Effect of texture and surface chemistry. *J Colloid Interface Sci*. 2011;357:210-214.
502. Do DD. *Adsorption Analysis: Equilibria and Kinetics*. London: Imperial College Press; 1998, Vol. 2, p. 252.
503. Klamt A, Schuurmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J Chem Soc, Perkin Trans 2*. 1993;2:799-805.
504. Jyotsna G, Krishna K, Chitra R, Vinod K. Removal of lead (II) by adsorption using treated granular activated carbon: Batch and column studies. *J Hazard Mater*. 2005;125:211-220.
505. Mondal MK. Removal of Pb(II) ions from aqueous solution using activated tea waste: Adsorption on a fixed-bed column. *J Environ Manage*. 2009;90:3266-3271.
506. Dwivedi CP, Sahu JN, Mohanty CR, Moham BR, Meikap BC. Column performance of granular activated carbon packed bed for Pb(II) removal. *J Hazard Mater*. 2008;156:596-603.

