

ORIGINAL

Disponibilidad en España de «one pill killers» y otros medicamentos altamente tóxicos en la infancia[☆]

Lidia Martínez-Sánchez^{a,b}, Raquel Aguilar-Salmerón^{b,c,*}, Núria Pi-Sala^{b,d},
Maria Àngels Gispert-Ametller^{b,e}, Milagros García-Peláez^{b,f},
Antoni Broto-Sumalla^{b,g}, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez^{b,h}
y Santiago Nogué-Xarau^{b,i}

^a Servicio de Urgencias, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^b Grupo de Trabajo Red de Antídotos, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria-Societat Catalana de Farmàcia Clínica, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España

^d Servicio de Farmacia, Clínica Girona, Girona, España

^e Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España

^f Servicio de Farmacia, Hospital ASEPEYO Sant Cugat, Sant Cugat del Vallès, España

^g Servicio de Farmacia, Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

^h Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Unidad de Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 9 de septiembre de 2019; aceptado el 17 de febrero de 2020

Disponible en Internet el 10 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Intoxicación;
Grave;
Mortal;
Pediatría;
Ingesta;
Emergencia
toxicológica

Resumen

Objetivo: Elaborar un listado de medicamentos altamente tóxicos en la infancia (MAT), comercializados en España, diferenciando aquellos que alcanzan la dosis letal para un niño de 10 kg con la ingesta de 1-3 unidades.

Método: Se definió MAT como aquellos capaces de producir intoxicaciones graves o letales en niños menores de 8 años. Se consideró toxicidad grave la correspondiente al grado 3 en la clasificación *Poisoning Severity Score* y la categoría «major effects» en las publicaciones de la *American Association of Poison Control Centers*. Se realizó una revisión bibliográfica de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers* y de *PubMed* entre enero 2000 y febrero 2019 (palabras clave: «severe», «fatal», «life-threatening», «poisoning», «child», «pediatric», «toxicological emergency»). Además, se realizó un estudio observacional retrospectivo de menores de 8 años que consultaron en un servicio de urgencias pediátrico por sospecha de intoxicación farmacológica entre julio 2012 y junio 2018.

[☆] Este trabajo se ha presentado previamente en la 24.^a Reunión de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, celebrada en Murcia en abril de 2019, y en las XXII Jornadas Nacionales de Toxicología Clínica, celebradas en Córdoba en octubre de 2018 (premio a la mejor comunicación de investigación en toxicología clínica).

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: raguilar.girona.ics@gencat.cat (R. Aguilar-Salmerón).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.012>

1695-4033/© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Se seleccionaron los principios activos responsables comercializados en España y se determinó la dosis letal o la dosis altamente tóxica. Se calculó el número de unidades necesarias para alcanzarla en niños de 10 kg

Resultados: Se identificaron 7 grupos de MAT: analgésicos; psicofármacos y medicamentos neuromusculares; anticatarrales descongestivos-antitusígenos-antihistamínicos-antiasmáticos; medicamentos cardiovasculares; antimicrobianos; preparados tópicos y otros medicamentos. En 29 principios activos, la ingesta de una única unidad podría causar la muerte en un lactante de 10 kg de peso, en 13 podría causarla la ingesta de 2 unidades y en 10 la ingesta de 3 unidades.

Conclusión: Existen numerosos MAT comercializados en España, algunos de ellos disponibles en presentaciones potencialmente letales con pocas unidades.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Poisoning;
Severe;
Lethal;
Paediatrics;
Ingestion;
Toxicology emergency

Availability in Spain of “one pill killers” and other highly toxic drugs in infants

Abstract

Objective: To prepare a list of highly toxic drugs in infants (HTDs) marketed in Spain, comparing those that reach the lethal dose in a child of 10 kg with the ingestion of 1 to 3 units.

Method: HTDs are defined as those capable of causing severe or lethal poisoning in children less than 8-year-old. Severe poisoning is considered as that corresponding to Grade 3 in the *Poisoning Severity Score* classification and to the “major effects” category in publications in the *American Association of Poison Control Centers*. A literature review was carried out on the annual reports of the *American Association of Poison Control Centers*, as well as in PubMed, between January 2000 and February 2019 (Keywords “severe”, “fatal”, “life-threatening”, “poisoning”, “child”, “paediatric”, “toxicological emergency”). An observational, retrospective study was also conducted on infants less than 8-year-old that were seen in a Paediatric Emergency Department due to suspected drug poisoning between July 2012 and June 2018.

The active ingredients responsible marketed in Spain were selected, and the lethal or highly toxic doses were determined. The number of units (pills) necessary to reach this dose in children of 10 kg was calculated.

Results: A total of 7 HTD groups were identified: analgesics; psychotropics and other medication used in neurological disorders; catarrh decongestants – cough – antihistamine – asthma drugs; cardiovascular drugs; antibiotics, topical preparations, and other drugs. In 29 active ingredients, the ingestion of a single pill could cause death in 10 kg infant, in another 13, the ingestion of 2 pills could cause death, as well as the ingestion of 3 pills in 10 cases.

Conclusion: There are numerous HTDs marketed in Spain, some of which are available in potentially fatal presentations with few pills.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los medicamentos son las sustancias más frecuentemente implicadas en las intoxicaciones infantiles. Según el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (GTI-SEUP), el 59,2% de los menores de 7 años que consultan en un servicio de urgencias pediátricas (SUP) por sospecha de intoxicación, lo hacen tras el contacto con un medicamento¹.

Desde su puesta en marcha en el año 2008, el Observatorio toxicológico del GTI-SEUP no ha reportado ninguna intoxicación farmacológica mortal en niños². No obstante, existen casos mortales recogidos en la bibliografía internacional, destacando la aportación de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' National*

Poison Data System (NPDS) y las publicaciones sobre mortalidad pediátrica de causa toxicológica^{3,4}. Algunas de estas defunciones se produjeron tras la ingesta de pequeñas cantidades del medicamento (uno o 2 comprimidos o tragos)⁵⁻⁹. Estos hechos han justificado la definición del término anglosajón «one pill killer» o «one pill can kill», que hace referencia a aquellos medicamentos en los que la ingesta de un único comprimido o cucharadita es suficiente para alcanzar la dosis letal (DL) en un niño de 10 kg^{10,11}.

El aumento de la esperanza de vida y el mayor arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de patologías crónicas motivan que una parte considerable de la población tome medicación de forma habitual. A pesar de que la industria farmacéutica ha incorporado cierres de seguridad en medicamentos de uso pediátrico, los fármacos dirigidos

a la población adulta, con una mayor cantidad de principio activo por unidad, representan un importante peligro para los más pequeños. Este riesgo es aún mayor cuando la medicación se almacena fuera de su envase original¹², ya sea en un pastillero o en los novedosos sistemas personalizados de dispensación de medicamentos, que resultan muy atractivos por su moderno diseño y carecen de mecanismos de seguridad para niños.

Se han descrito casos de toxicidad amenazante para la vida, e incluso mortales, tras la ingesta de diversos productos y medicamentos de venta libre en farmacias, como los ungüentos que contienen alcanfor^{13,14} o metilsalicilato^{9,15}. Las familias no los consideran verdaderos medicamentos y las medidas de seguridad son aún menores. Existe, por tanto, un largo camino que recorrer en la prevención de las intoxicaciones pediátricas no intencionadas por fármacos.

Los objetivos de este estudio son:

- 1 Elaborar un listado de medicamentos altamente tóxicos en la infancia (MAT) que se encuentran comercializados en España.
- 2 Elaborar un listado de medicamentos, comercializados en España, que alcanzan la DL para un niño de 10 kg con la ingesta de 1-3 unidades.

Pacientes y métodos

Definiciones

- MAT: Medicamentos capaces de producir intoxicaciones graves o letales en niños menores de 8 años. Se consideró toxicidad grave aquella amenazante para la vida o causante de secuelas permanentes. Corresponde a un grado 3 en la clasificación *Poisoning Severity Score* (PSS), desarrollada y validada por la *European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists*¹⁶ y a la categoría «major effects» en las publicaciones de la *American Association of Poison Control Centers*.
- «One pill Killer» o medicamento potencialmente mortal tras la ingesta de pocas unidades: Medicamento capaz de provocar la muerte de un lactante de 10 kg tras la ingesta de 1-3 unidades. Para las presentaciones sólidas se consideró una unidad a un comprimido, cápsula, parche, etc. Para las presentaciones líquidas o semisólidas, se consideró como unidad el volumen correspondiente a una cucharadita de postre (5 mL o 5 g).

Identificación de los medicamentos altamente tóxicos en la infancia

Se realizó mediante una revisión sistemática de la literatura. De forma adicional, se hizo un estudio observacional de los pacientes atendidos por sospecha de intoxicación en un SUP.

Revisión bibliográfica

La revisión bibliográfica constó de 2 partes diferenciadas:

1. Revisión de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS* desde el año 2000 al 2017. Se seleccionaron los casos mortales por

intoxicación tras ingesta de un único medicamento en pacientes menores de 8 años, siempre que este hubiera sido catalogado como indudable o probablemente responsable de la muerte.

2. Revisión de la literatura en *PubMed* de artículos publicados desde el año 2000 hasta febrero de 2019, utilizando las palabras clave: «severe», «fatal», «life-threatening», «poisoning», «child», «pediatric», «toxicological emergency». La revisión fue realizada por 3 de las autoras, con experiencia en la revisión de literatura médica, que seleccionaron, entre todos los artículos obtenidos, aquellos escritos en inglés, francés o castellano sobre intoxicaciones pediátricas por un medicamento. Se accedió al texto completo de los artículos seleccionados y su lectura detallada permitió detectar aquellos que incluían casos de intoxicaciones altamente tóxicas o letales tras la ingesta de un único medicamento en niños menores de 8 años. Se excluyeron las publicaciones de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS* así como las revisiones sobre el tema que no incluían la información clínica necesaria para comprobar los criterios de selección.

Estudio observacional

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes menores de 8 años que consultaron en un SUP por sospecha de intoxicación farmacológica, entre julio de 2012 y junio de 2018. Se revisó el episodio de urgencias en la historia clínica informatizada y se seleccionaron aquellos que presentaron toxicidad grave o letal tras la ingesta de un único medicamento.

El SUP en el que se realizó el estudio pertenece a un hospital urbano materno-infantil de tercer nivel y recibe anualmente unas 100.000 visitas pediátricas. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

Una vez identificados todos los MAT, se comprobó su comercialización en España mediante la consulta al Centro de Información *On-line* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Identificación de los medicamentos potencialmente mortales con la ingesta de pocas unidades

Para determinar la DL pediátrica de cada uno de los MAT, se consultó la literatura revisada, las bases de datos *Poisindex* y *Toxbase*, así como los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS*. La DL corresponde a la mínima dosis ingerida (cantidad ingerida por unidad de peso en kg) que ha producido la muerte en niños, cuando los casos reportados aportan datos suficientes para calcularla: unidades y dosis del medicamento ingerido, edad y/o peso del niño. En ausencia de información disponible, la DL se extrapola (DL extrapolada = DLE) de la mínima dosis causante del fallecimiento en adultos (cantidad ingerida por unidad de peso en kg), recogida en *Poisindex* o *Toxbase* o a partir de los casos reportados en dichas bases considerando un peso medio de 75 kg para un varón y de 60 kg para una mujer.

En los MAT que causaron fallecimientos, pero de los que no se disponía de datos que permitiesen calcular la DL en

Tabla 1 Medicamentos responsables de casos mortales en niños menores de 8 años según los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS 2000-2017*^a. N (número de casos mortales incluidos) = 146 casos

Grupo farmacológico y principio activo	Número de casos (% del total)
Medicamentos analgésicos	83 (56,8%)
Opiáceos	68 (46,6%)
Metadona	35 (24%)
Oxicodona	15 (10,3%)
Morfina	10 (6,8%)
Buprenorfina	5 (3,4%)
Fentanilo	2 (1,4%)
Hidromorfona	1 (0,7%)
Analgésicos menores	15 (10,3%)
Paracetamol	9 (6,2%)
Ácido acetilsalicílico	6 (4,1%)
Medicamentos antihistamínicos, antitusivos, anticatarrales y antiasmáticos	23 (15,8%)
Difenhidramina	13 (8,9%)
Clorfeniramina + hidrocodona^b	3 (2%)
Benzonatato	3 (2%)
Dextrometorfano	1 (0,7%)
Difenhidramina + bromfeniramina^b	1 (0,7%)
Prometazina	1 (0,7%)
Doxilamina	1 (0,7%)
Medicamentos cardiovasculares	15 (10,3%)
Flecainida	5 (3,4%)
Nifedipino	4 (2,7%)
Diltiazem	2 (1,4%)
Clonidina	2 (1,4%)
Digoxina	1 (0,7%)
Propafenona	1 (0,7%)
Psicofármacos y medicamentos neuromusculares	14 (9,6%)
Antidepresivos	11 (7,5%)
Bupropion	5 (3,4%)
Amipriptilina	3 (2%)
Desipramina	1 (0,7%)
Imipramina	1 (0,7%)
Sertralina	1 (0,7%)
Antipsicóticos y antiepilépticos	3 (2%)
Clorpromazina	1 (0,7%)
Haloperidol	1 (0,7%)
Carbamazepina	1 (0,7%)
Medicamentos antimicrobianos	3 (2,0%)
Isoniazida	2 (1,4%)
Hidroxicloroquina	1 (0,7%)
Preparados tópicos	2 (1,4%)
Lidocaína 2%	2 (1,4%)
Otros medicamentos	6 (4,1%)
Atropina-difenoxilato	2 (1,4%)
Colchicina	1 (0,7%)
Hidrato de cloral	1 (0,7%)
Hierro	1 (0,7%)
Metformina	1 (0,7%)

^a Se incluyen los casos mortales por intoxicación tras ingesta de un único medicamento, siempre que este hubiera sido catalogado como indudable o probablemente responsable de la muerte. Información extraída de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS 2000-2017*.

^b Ingestión de un único medicamento compuesto por diferentes principios activos.

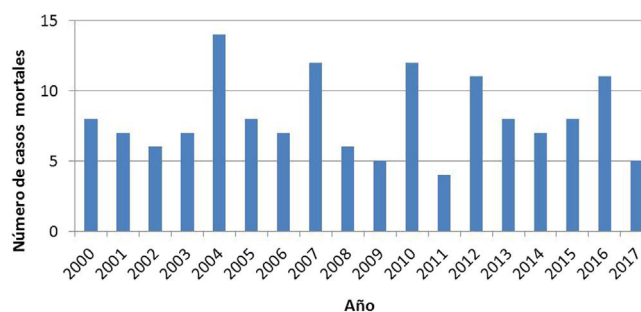


Figura 1 Número de casos anuales mortales en menores de 8 años tras la ingesta de un único medicamento (considerado indudable o probablemente responsable de la muerte), reportados por los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS*.

niños ni adultos, así como en aquellos para los que no se encontraron casos letales en la revisión de la literatura, pero sí graves (PSS 3), se determinó la dosis causante de toxicidad grave o dosis altamente tóxica (DAT). La DAT corresponde a la mínima dosis ingerida (cantidad ingerida por unidad de peso en kg) que ha producido toxicidad grave en niños.

Finalmente, se calculó el número de unidades (de la presentación más concentrada disponible en España) necesarias para alcanzar la DL, DLE o DAT en niños de 10 kg, y se seleccionaron como «one pill killers» o «medicamentos potencialmente mortales con la ingesta de pocas unidades» aquellos en los que esta se alcanza con 1-3 unidades.

Resultados

Revisión bibliográfica

La revisión de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS* publicados desde el año 2000 detectó 146 casos mortales en menores de 8 años tras la ingesta de un único medicamento considerado indudable o probablemente causante de la muerte. Los medicamentos más frecuentemente implicados fueron los opiáceos (68 casos; 46,6%), seguidos de los antihistamínicos, ya fuera de forma aislada, ya formando parte de un medicamento anticatarral (19 casos; 13%). La *tabla 1* recoge todos los principios activos implicados. La *figura 1* muestra la evolución del número de casos mortales por año.

La revisión en *PubMed* detectó 109 artículos que incluían casos de intoxicaciones altamente tóxicas o letales tras la ingesta de un único medicamento en niños menores de 8 años. De estos, 73 fueron publicaciones de caso clínico o series de casos, 13 revisiones de la literatura con inclusión de casos, 21 estudios observacionales retrospectivos y 2 estudios observacionales prospectivos. Los opiáceos fueron los medicamentos que motivaron mayor número de publicaciones (n = 24), seguidos de los medicamentos cardiovasculares (n = 15) y los antidepresivos (n = 14). La *tabla 2* recoge todos los principios activos implicados.

De todos los principios activos causantes de intoxicaciones letales o graves en menores de 8 años hallados mediante la revisión bibliográfica (informes anuales y *PubMed*), se descartaron 9 por no hallarse comercializados en España: benzonatato, desimipramina, difenoxilato-atropina,

Tabla 2 Medicamentos responsables de casos mortales o graves en niños menores de 8 años reportados en revistas científicas citadas en *PubMed*^a

Grupo farmacológico y principio activo

Psicofármacos y medicamentos neuromusculares (28)

Antidepresivos (14)

Amipriptilina^b
Bupropion
Citalopram
Desimipramina^b
Escitalopram
Imipramina^b
Fluoxetina
Paroxetina
Sertralina^b
Vilazodona

Antipsicóticos (5)

Clorpromazina^b
Clozapina
Haloperidol
Olanzapina
Risperidona
Tioridazina^b
Ziprasidona

Antiepilépticos (5)

Carbamazepina
Lamotrigina
Valproato sódico

Otros medicamentos neuromusculares (4)

Baclofeno
Fampridina
Rivastigmina
Tolperisona

Medicamentos analgésicos (27)

Opiáceos (24)

Buprenorfina-naloxona
Codeína^b
Fentanilo^b
Hidrocodona^b
Hidromorfona^b
Metadona^b
Morfina^b
Oxicodona^b
Propoxifeno^b
Tapentadol
Tramadol

Analgésicos menores (3)

Paracetamol^b
Ácido acetilsalicílico^b

Preparados tópicos (15)

Alcanfor^b
Anestésicos tópicos (benzocaína; dibucaína; lidocaína^b)
Apraclonidina
Bencidamina
Imidazolinas
Metilsalicilato^b
Podofilotoxina

Medicamentos cardiovasculares (15)

Amlodipino

Tabla 2 (continuación)

Clonidina^b
Digoxina^b
Diltiazem
Flecainida
Isradipina
Nifedipino^b
Propafenona
Propranolol
Verapamilo

Medicamentos antimicrobianos (6)

Cloroquina^b
Dapsona
Isoniazida
Quinina^b y quinidina^b

Medicamentos antihistamínicos, antitusivos, anticatarrales y antiasmáticos (6)

Benzonatato^b
Difenhidramina^b
Dextrometorfano^b
Efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina^b
Prometazina^b
Teofilina

Otros medicamentos (16)

Antigotosos (6)

Colchicina^b

Sulfonilureas (4)

Glibencamida
Glipizida^b
Metformina

Otros (6)

Difenoxilato-atropina^b
Hidrato de cloral^b
Hierro
Potasio^b

^a Se incluyen los artículos que reportan casos mortales y/o graves (PSS 3) por intoxicación tras ingesta de un único medicamento en menores de 8 años, publicados entre enero de 2000 y febrero de 2019, y citados en *PubMed*. Se excluyen las publicaciones de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS*. Algunas publicaciones pueden incluir casos de varios grupos farmacológicos.

^b Las publicaciones reportan casos letales.

hidrocodona, isradipina, propoxifeno, tioridazina, tolperisona y vilazodona.

Estudio observacional

En el periodo revisado, 579 pacientes menores de 8 años consultaron por sospecha de intoxicación medicamentosa, lo que corresponde al 0,09% de los 609.690 pacientes atendidos en ese periodo. En 2 casos se produjo toxicidad grave tras la ingesta de un solo medicamento, siendo los fármacos implicados el clometiazol y el dextrometorfano. Los 2 casos tuvieron lugar en el año 2016. La [tabla 3](#) muestra sus principales características.

Esta revisión de la casuística en un SUP permitió añadir el clometiazol al listado de MAT, que no había sido detectado como tal mediante la revisión bibliográfica.

Tabla 3 Casos de intoxicaciones graves (PSS 3) en niños menores de 8 años tras la ingesta de un solo medicamento o producto sanitario, atendidos en un SUP

Edad	Sexo	Peso	Principio activo (grupo farmacológico)	Cantidad ingerida	Lugar de la exposición	Clínica	Medidas requeridas	Secuelas al alta
10 meses	F	9,5 kg	Clometiazol cápsulas 192 mg (psicofármaco)	Envase abierto, cantidad desconocida	Domicilio de familiar	Parada cardiorrespiratoria a la llegada del SEM	RCP básica con buena respuesta. IOT y ventilación asistida.	No
2 años	M	15 kg	Dextrometorfano gotas orales 15 mg/ml (antitusivo)	Máximo 15 mg/kg	Domicilio	Depresión neurológica y respiratoria	Oxigenoterapia. Naloxona en BIC	No

BIC: bomba de infusión continua; F: femenino; IOT: intubación orotraqueal; M: masculino; RCP: reanimación cardiopulmonar; SEM: Sistema de Emergencias Médicas; SUP: servicio de urgencias pediátricas.

Tabla 4 Medicamentos altamente tóxicos en la infancia que se encuentran disponibles en España*Medicamentos analgésicos*

Ácido acetilsalicílico

Opiáceos

Paracetamol

Medicamentos anticatarrales descongestivos, antitusígenos, antihistamínicos y antiasmáticos

Antitusígenos opiáceos: codeína y dextrometorfano

Antihistamínicos

Descongestivos simpaticomiméticos

Imidazolinas descongestivas

Teofilina

Medicamentos antimicrobianos

Antimaláricos: cloroquina, hidroxicloroquina, quinina

Dapsona

Isoniazida

Medicamentos cardiovasculares

Antagonistas de los canales del calcio

Betabloqueantes

Clonidina

Digoxina

Flecainida

Propafenona

Psicofármacos y medicamentos neuromusculares

Antidepresivos

Antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina y valproato

Antipsicóticos clásicos y atípicos

Baclofeno

Clometiazol

Fampridina

Rivastigmina

Preparados tópicos

Anestésicos locales: benzocaína, dibucaína y lidocaína

Alcanfor

Apraclonidina

Bencidamina

Metilsalicilato

Podofilotoxina

Otros medicamentos

Colchicina

Hidrato de cloral

Hierro

Potasio

Sulfonilureas: glibenclamida, glipizida y metformina

Medicamentos altamente tóxicos y medicamentos potencialmente mortales con la ingesta de pocas unidades, comercializados en España

El listado de MAT comercializados en España se muestra en la [tabla 4](#). Pueden clasificarse en 7 grandes grupos: analgésicos; psicofármacos y medicamentos neuromusculares; anticatarrales descongestivos-antitusígenos-antihistamínicos-antiasmáticos; medicamentos cardiovasculares; antimicrobianos; preparados tópicos y otros medicamentos.

Se calculó la dosis potencialmente letal para 66 principios activos ([tabla 5](#)). Se encontró información suficiente

en la literatura y/o bases de datos consultadas, para calcular la DL pediátrica en 30 de estos principios activos. Para el resto, se calculó la DLE y/o la DAT. El 78,8% (52/66) de los principios activos identificados cumplieron los requisitos de «one pill killers» o «medicamentos potencialmente mortales con la ingesta de pocas unidades». En 29 de ellos la ingesta de una única unidad podría causar la muerte en un lactante de 10 kg de peso, en 13 principios activos podría causarla la ingesta de 2 unidades, y en 10 principios activos la ingesta de 3. Entre los grupos farmacológicos implicados se encuentran: medicamentos antiarrítmicos, antiasmáticos, antidiabéticos, antihipertensivos, antipsicóticos, opiáceos y preparados tópicos (analgésicos, anestésicos y anticongestivos).

Tabla 5 Dosis potencialmente letales de los medicamentos altamente tóxicos disponibles en España y número de unidades necesarias para alcanzarla en un lactante de 10 kg de peso

Grupo terapéutico	Principio activo	Dosis mínima letal (DL) (mg/kg)	Dosis mínima letal extrapolada (DLE) (mg/kg)	Dosis altamente tóxica (DAT) (mg/kg)	Dosis letal/DAT absoluta para un niño de 10 kg (mg)	Presentación/es con dosis máxima disponible/s (mg) en España	N.º unidades ^b potencialmente letales
<i>Analgésicos</i>							
Opiáceos	Buprenorfina-naloxona ^a	0,4			4	Comprimidos bucales 8 mg	1
	Fentanilo ^a	0,42			4,2	Parche 100 mcg/h (23, 12 mg)	1
	Hidromorfona ^a	0,3			3	Comprimidos liberación prolongada 32 mg	1
	Metadona ^a	0,5-1			10	Comprimidos 40 mg Solución oral 5 mg/mL frasco 20 mL (5 mL = 25 mg)	1
	Morfina ^a	12			120	Comprimidos liberación prolongada 200 mg	1
	Oxicodona ^a	1,2			12	Comprimidos liberación prolongada 80 mg Solución oral 10 mg/mL frasco 30 mL (5 mL = 50 mg)	1
	Tapentadol	ND		10	100	Comprimidos liberación prolongada 250 mg	1
	Tramadol ^a	ND	38		380	Comprimidos liberación prolongada 400 mg Gotas orales 100 mg/mL frasco 30 mL (5 mL = 500 mg)	1
<i>Antihistamínicos, antitusivos, anticatarrales y antiasmáticos</i>							
Antiasmáticos	Teofilina ^a	ND		8,4	84	Comprimido 300 mg liberación prolongada	1
Antihistamínicos	Prometazina ^a	17			170	Crema 2% (20 mg/g) tubo 60g (5 g = 100 mg)	2
Antitusivos	Difenhidramina ^a	12			120	Comprimidos 50 mg	3
	Codeína ^a	4			40	Comprimidos 30 mg	2
	Dextrometorfano	ND		38	380	Jarabe 15 mg/5 ml frasco 200 mL (5 mL = 15 mg)	25 (126 mL)

Tabla 5 (continuación)

Grupo terapéutico	Principio activo	Dosis mínima letal (DL) (mg/kg)	Dosis mínima letal extrapolada (DLE) (mg/kg)	Dosis altamente tóxica (DAT) (mg/kg)	Dosis letal/DAT absoluta para un niño de 10 kg (mg)	Presentación/es con dosis máxima disponible/s (mg) en España	N.º unidades ^b potencialmente letales
<i>Antimicrobianos</i>							
	Cloroquina ^a	27			270	Comprimidos 155 mg	2
	Dapsona	ND	16	10	160	Comprimidos 100 mg (ME)	2
	Hidroxicloroquina ^a	ND		20	200	Comprimidos 200 mg	1
	Isoniazida ^a	ND		80	800	Comprimidos 300 mg	3
	Quinina	ND		60	600	Cápsulas 325 mg (FM)	2
	Quinidina	300			3.000	Cápsulas liberación prolongada 300 mg	10
<i>Fármacos cardiovasculares</i>							
Antiarrítmicos	Flecainida ^a	7,8			78	Comprimidos 100 mg	1
	Propafenona	ND		15	150	Comprimido 300 mg	1
Antihipertensivos	Clonidina	ND		0,01	0,1	Comprimidos 0,15 mg	1
	Propranolol ^a	ND	29		290	Comprimidos 40 mg	8
	Sotalol	ND	45		450	Comprimidos 80 mg	6
	Amlodipino	ND	1	0,3	10	Comprimido 10 mg	1
	Diltiazem ^a	15			150	Comprimido 300 mg liberación prolongada	1
	Nifedipino ^a	15			150	Cápsula 60 mg oros	3
	Verapamilo ^a	15			150	Comprimido 240 mg liberación prolongada	1
Digitálicos	Digoxina ^a	0,4			4	Comprimidos 0,25 mg Solución oral 0,05 mg/mL frasco 60 mL (5 mL = 0,25 mg)	16

Tabla 5 (continuación)

Grupo terapéutico	Principio activo	Dosis mínima letal (DL) (mg/kg)	Dosis mínima letal extrapolada (DLE) (mg/kg)	Dosis altamente tóxica (DAT) (mg/kg)	Dosis letal/DAT absoluta para un niño de 10 kg (mg)	Presentación/es con dosis máxima disponible/s (mg) en España	N.º unidades ^b potencialmente letales
<i>Psicofármacos y fármacos neuromusculares</i>							
Anticolinesterásicos	Rivastigmina	ND		0,6	6	Comprimidos 6 mg Solución oral 2 mg/mL frasco 120 mL (5 mL = 10 mg) Parche 13,3 mg	1
Antidepresivos	Bupropion	ND	70	48	700	Comprimido 300 mg	3
	Citalopram	ND		10	100	Comprimidos 30 mg	4
	Sertralina ^a	13			130	Comprimidos 100 mg Solución oral 20 mg/mL frasco 60 mL (5 mL = 100 mg)	2
Antipsicóticos y otros psicofármacos	Amitriptilina ^a	15			150	Comprimidos 75 mg	2
	Imipramina ^a	15			150	Comprimidos 50 mg	3
	Clometiazol	ND		143	1430	Comprimidos 192 mg	8
	Clorpromazina ^a	20			200	Solución oral 40 mg/mL frasco 30 mL (5 mL = 200 mg)	1
	Clozapina ^a	ND	35		350	Comprimidos 200 mg	2
	Doxilamina ^a	1			10	Comprimidos 25 mg	1
	Haloperidol	ND		1,5	15	Solución oral 20 mg/ml frasco 30 mL (5 mL = 100 mg)	1
Olanzapina	ND		4,2	42	Comprimidos 20 mg	3	
Risperidona	ND		0,2	2	Comprimidos 6 mg Suspensión oral 1 mg/ml frasco 100 mL (5 mL = 5 mg)	1	
Ziprasidona	ND		3	30	Comprimidos 80 mg	1	

Tabla 5 (continuación)

Grupo terapéutico	Principio activo	Dosis mínima letal (DL) (mg/kg)	Dosis mínima letal extrapolada (DLE) (mg/kg)	Dosis altamente tóxica (DAT) (mg/kg)	Dosis letal/DAT absoluta para un niño de 10 kg (mg)	Presentación/es con dosis máxima disponible/s (mg) en España	N.º unidades ^b potencialmente letales
Antiepilépticos	Ácido valproico	ND		750	7.500	Solución oral 200 mg/mL frasco 40 mL (5 mL = 1.000 mg)	8
	Carbamazepina ^a	100			1.000	Comprimidos 400 mg	3
	Lamotrigina	ND	53	80	530	Comprimidos 200 mg	3
Miorrelajantes	Baclofeno	ND	15	12,5	150	Comprimidos 25 mg	6
Otros fármacos SNC	Fampridina	ND		2,3	23	Comprimidos liberación prolongada 10 mg	3
<i>Otros medicamentos</i>							
Antidiabéticos	Glibenclamida ^a	0,1			1	Comprimidos 5 mg	1
	Glipizida ^a	0,1			1	Comprimidos 5 mg	1
	Metformina	ND		550	5.550	Comprimidos 1.000 mg	6
Antigotosos	Colchicina ^a	0,5			5	Comprimidos 1 mg	5
Sedantes e hipnóticos	Hidrato de cloral ^a	70			700	Solución oral 100 mg/mL frasco 50 mL (FM) (5 mL = 500 mg)	2
Suplementos minerales y electrolitos	Hierro elemento ^a	ND	60		600	Comprimidos 105 mg hierro elemental (325 mg Fe ²⁺)	6
	Potasio elemento ^a	190			1900	Comprimidos liberación retardada (1080 mg citrato potásico = 390 mg potasio elemento)	5

Tabla 5 (continuación)

Grupo terapéutico	Principio activo	Dosis mínima letal (DL) (mg/kg)	Dosis mínima letal extrapolada (DLE) (mg/kg)	Dosis altamente tóxica (DAT) (mg/kg)	Dosis letal/DAT absoluta para un niño de 10 kg (mg)	Presentación/es con dosis máxima disponible/s (mg) en España	N.º unidades ^b potencialmente letales
<i>Preparados tópicos</i>							
Analgésicos	Bencidamina	70			700	Granulado 500 mg solución vaginal	2
	Salicilato de metilo ^a	490 (0,5 ml)			4.900	Aceite de gaulteria (metilsalicilato 98%) frasco 30 mL (5 mL = 4.900 mg)	1
Anestésicos locales	Benzocaína	ND		10	100	Pomada hemorroidal 60 mg/g tubo 50 g (5 g = 300 mg) Aerosol bucal 50 mg/mL solución 5 mL (5 mL = 2.500 mg)	1
	Cincocaína = dibucaína	ND		12,5	125	Pomada rectal 5 mg/g tubo 30 g (5 g = 25 mg)	5
	Lidocaína ^a	ND		50	500 (25 mL sol 2%)	Parche 5% (700 mg lidocaína) Aerosol bucal 150 mg/mL solución 60 mL (5 mL = 750 mg)	1

Tabla 5 (continuación)

Grupo terapéutico	Principio activo	Dosis mínima letal (DL) (mg/kg)	Dosis mínima letal extrapolada (DLE) (mg/kg)	Dosis altamente tóxica (DAT) (mg/kg)	Dosis letal/DAT absoluta para un niño de 10 kg (mg)	Presentación/es con dosis máxima disponible/s (mg) en España	N.º unidades ^b potencialmente letales
Citotóxicos	Podofilotoxina	ND		250	2.500	Solución tópica 25% frasco 10 mL (FM) (5 mL = 1.250 mg)	2
Imidazolinas	Apraclonidina	ND		2,5	25	Colirio 5 mg/mL frasco 5 mL (5 mL = 25 mg)	1
	Nafazolina	ND		0,4	4	Gotas nasales 0,05% frasco 35 mL (5 mL = 2,5 mg) Colirio 0,5 mg/mL frasco 10 mL (5 mL = 2,5 mg)	2
	Oximetazolina	ND		0,8	8	Gotas nasales 0,5 mg/mL frasco 10 mL (5 mL = 2,5 mg)	3
	Xilometazolina	ND		0,4	4	Gotas nasales 0,5 mg/mL frasco 10 mL (5 mL = 2,5 mg)	2
	Rubefaciente	Alcanfor ^a	30			300	Solución cutánea 10 g frasco 100 mL (5 mL = 500 mg) Barra nasal 396,7 mg

FM: fórmula magistral; ME: medicamento extranjero disponible en España; ND: información no disponible en la bibliografía consultada

^a Casos letales descritos en niños.

^b En presentaciones líquidas y semisólidas, una unidad corresponde a 5 mL y a 5 g, respectivamente.

Discusión

Existen numerosos MAT que se encuentran comercializados en España. Es destacable que muchos de estos medicamentos están incluidos dentro de los grupos farmacológicos más frecuentes en las consultas por sospecha de intoxicación no intencionada en los SUP españoles. Así, según datos del GTI-SEUP, los psicofármacos están implicados en el 24,5% de las consultas por exposición no intencionada a medicamentos, los anticatarrales en el 16,2% y los analgésicos en el 15,4%¹⁷.

La revisión de los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS* muestra que, en EE. UU., opiáceos y antihistamínicos son los principales responsables de mortalidad por intoxicación medicamentosa en menores de 8 años. En Reino Unido, Anderson et al.³ revisaron los datos recogidos por el Servicio Nacional de Información Toxicológica (NPIS) entre 2008 y 2014, así como datos de mortalidad de la Oficina Nacional de Estadística (2001-2013). Detectaron 28 casos mortales en menores de 5 años, siendo la metadona responsable en 16 (57%). El hierro tuvo también un papel destacado, causando un fallecimiento y 13 de los 69 casos graves (PSS 3).

En Australia, Pilgrim et al. detectaron, a través de la revisión del Sistema Nacional de Información Forense (2003-2013), 19 casos mortales por intoxicación medicamentosa no intencionada en menores de 16 años. Los opiáceos de prescripción fueron responsables de 10 casos, y de 6 los psicofármacos⁴.

En España, los informes sobre patrones de mortalidad recogen 30 muertes en niños hasta 14 años por envenenamiento accidental tras exposición a sustancias nocivas entre los años 2008 a 2016 (12 casos en menores de 5 años), si bien no aportan datos sobre el tóxico implicado¹⁸. Es destacable que el Observatorio toxicológico del GTI-SEUP no ha reportado ningún caso mortal. Esto puede ser debido a que el Observatorio recoge exclusivamente los casos de intoxicación que consultan en los SUP participantes los días 13, 14 y 15 de cada mes.

Algunos de los casos mortales por opiáceos reportados en los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS* tuvieron lugar tras la ingesta de un único comprimido de metadona^{5,6}, buprenorfina-naloxona⁷ u oxycodona⁸. Cabe destacar los casos letales debidos a un mal uso del fármaco, como la administración de un comprimido de oxycodona 30 mg a un niño de 7 años y 48 kg de peso con dolor dental que no respondía a ibuprofeno⁸. También se han descrito casos mortales en niños obesos tras la prescripción de codeína para controlar el dolor postoperatorio o como antitusivo¹⁹. Dos niñas de 1 y 4 años fallecieron tras ingerir un parche de fentanilo que ya había sido usado^{20,21}.

En España, todos los analgésicos opiáceos comercializados alcanzan la DL para un niño de 10 kg con tan solo una unidad, excepto la codeína que precisa 2 comprimidos de 30 mg

En la revisión realizada, el grupo de psicofármacos y el de medicamentos neuromusculares fue el que generó mayor número de publicaciones con casos graves o letales. Además, causaron el 9,5% de los fallecimientos reportados en los informes anuales de la *American Association of Poison Control Centers' NPDS*. Estos se produjeron, en su mayoría, en lactantes y preescolares que presentaron convulsiones

y toxicidad cardiovascular, tras la ingesta no intencionada de pastillas de bupropion o amitriptilina^{20,22-24}. En 3 casos, se trató de homicidios ya que los cuidadores habían administrado de forma voluntaria sertralina o amitriptilina para calmar al niño^{25,26}. Algunos de los psicofármacos o medicamentos neuromusculares altamente tóxicos son de uso casi exclusivo en población adulta y los pediatras no están familiarizados con ellos. Es el caso de la rivastigmina o clometiazol, utilizados en el Alzheimer o estados confusionales seniles. Se ha descrito fallo respiratorio en el contexto de un síndrome colinérgico en un niño de 3 años que ingirió 1-2 pastillas de rivastigmina²⁷. Aunque no se han hallado referencias bibliográficas previas, uno de los pacientes atendidos en el SUP del estudio presentó toxicidad grave, con parada cardiorrespiratoria, tras la ingesta de un número desconocido de cápsulas de clometiazol.

Los medicamentos para tratar los síntomas del resfriado común se utilizan frecuentemente en pediatría, pese a la ausencia de evidencia científica, y son uno de los grupos farmacológicos que más participan en las intoxicaciones no intencionadas¹⁷. En una extensa revisión de casos llevada a cabo por Dart et al., se detectaron 99 casos mortales probablemente relacionados con un producto anticatarral en menores de 6 años, siendo la seudodefdrina, difenhidramina y dextrometorfano los principios activos más frecuentemente implicados²⁸. Dicho estudio pone de manifiesto que, en la mayoría de los casos, el medicamento fue administrado por un adulto, ya fuera con finalidad terapéutica o en el contexto de un maltrato. También es remarcable la participación de productos que combinan varios principios activos con alta capacidad tóxica^{8,25,29}. El dextrometorfano, en una presentación pediátrica, fue responsable de uno de los casos graves atendidos en el SUP del estudio.

Algunos preparados tópicos, pese a la inocuidad que en general se les supone, están incluidos dentro de los medicamentos altamente tóxicos en la infancia. Es el caso de los anestésicos locales como lidocaína, dibucaína y benzocaína. Se ha descrito toxicidad neurológica grave y mortal tras el uso inadecuado de lidocaína viscosa (administración repetida de dosis superiores a las prescritas para controlar las molestias de la erupción dentaria) así como tras una única ingesta³⁰. La dibucaína, comercializada en España como componente de una pomada antihemorroidal, destaca por su cardiotoxicidad^{30,31}. Se ha producido metahemoglobinemia grave tras la ingesta de preparados tópicos con benzocaína³⁰.

Otros preparados tópicos causantes de intoxicaciones graves en menores de 8 años son aquellos que contienen alcanfor o metilsalicilato¹³⁻¹⁵, imidazolininas³², apraclonidina³³, benzydamina³⁴ o podofilotoxina³⁵.

Los antiarrítmicos y algunos antihipertensivos (antagonistas de los canales del calcio, betabloqueantes y clonidina) destacan no solo por su capacidad de producir intoxicaciones graves y letales en la infancia, sino también por precisar para ello pequeñas cantidades del fármaco^{32,36,37}. En España se encuentran comercializadas presentaciones de flecainida, propafenona, clonidina, amlodipino, diltiazem y verapamilo que alcanzan la DL para un niño de 10 kg con un solo comprimido y son, por tanto, *one pill killers*.

Por su ubicuidad en los domicilios, cabe destacar también las sulfonilureas, que pueden provocar hipoglucemia

grave con aparición de convulsiones y coma^{23,38}, así como el hierro^{3,39}.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Debido al diseño del estudio, basado en una revisión bibliográfica, pueden haberse producido casos que no hayan sido reportados en las fuentes consultadas, en el periodo incluido, o que no respondieran a las palabras clave seleccionadas. Por tanto, puede haberse infravalorado la toxicidad de algún medicamento. La ausencia de información (tanto en los casos clínicos revisados como en los incluidos en las monografías de *Poisindex* y *Toxbase*) ha hecho imposible, en algunos casos, determinar la DL. La extrapolación de datos a partir de población adulta puede resultar inexacta por las diferencias cinéticas y dinámicas de los medicamentos en diferentes edades.

En conclusión, este trabajo pone de manifiesto que en España existen medicamentos altamente tóxicos para los niños, algunos de ellos disponibles en presentaciones potencialmente letales con pocas unidades. Para reducir el riesgo, es importante difundir esta información entre los profesionales sanitarios que prescriben y dispensan estos medicamentos, así como los que atienden a los pacientes expuestos. Puede ser especialmente útil implementar estrategias en las oficinas de farmacia, donde se puede hacer educación sanitaria a las familias a las que se dispensa un MAT. Teniendo en cuenta la importancia de la educación sanitaria, a nivel autonómico y con el apoyo de la Administración Pública, se ha elaborado un material audiovisual que puede visualizarse en las salas de espera de centros de atención sanitaria⁴⁰.

Por otro lado, sería de gran interés la existencia de un registro nacional de casos graves o mortales por intoxicación medicamentosa no intencionada. Una estrecha relación de este registro con la AEMPS facilitaría la creación de alertas, la concienciación sobre el uso de algunos medicamentos y productos sanitarios, así como la difusión de medidas de seguridad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mintegi S, Fernández A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, et al. Emergency visits for childhood poisoning: A 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Ped Emerg Care*. 2006;22:334–8.
- Santiago P, Bilbao N, Martínez-Indart L, Mintegi S, Azkunaga B, Intoxications Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Epidemiology of acute pediatric poisonings in Spain. A prospective multicenter study from the Spanish Society of Pediatric Emergency Medicine. *Eur J Emerg Med*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000661>.
- Anderson M, Hawkins L, Eddleston M, Thompson JP, Vale JA, Thomas SHL. Severe and fatal pharmaceutical poisoning in young children in the UK. *Arch Dis Child*. 2016;101:653–6.
- Pilgrim JL, Jenkins EL, Baber Y, Caldicott D, Drummer OH. Fatal acute poisonings in Australian children (2003–13). *Addiction*. 2017;112:627–39.
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol*. 2016;54:924–1109.
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol*. 2015;53:962–1147.
- Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, 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*. 2014;52:1032–283.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2011;49:910–41.
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, et al. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2002;20:391–452.
- Koren G. Medications which can kill a toddler with one tablet or teaspoonful. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31:407–13.
- Matteucci MJ. One pill can kill: Assessing the potential for fatal poisonings in children. *Pediatr Ann*. 2005;34:964–8.
- Wang GS, Hoppe JA, Brou L, Heard KJ. Medication organizers (pill minders) increase the risk for unintentional pediatric ingestions. *Clin Toxicol*. 2017;55:897–901.
- Love JN, Sammon M, Smereck J. Are one or two dangerous? Camphor exposure in toddlers. *J Emerg Med*. 2004;27:49–54.
- Khine H, Weiss D, Graber N, Hoffman RS, Esteban-Cruciani N, Avner JR. A cluster of children with seizures caused by camphor poisoning. *Pediatrics*. 2009;123:1269–72.
- Davis JE. Are one or two dangerous? Methyl salicylate exposure in toddlers. *J Emerg Med*. 2007;32:63–9.
- Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:205–13.
- Zubiaur O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la SEUP. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:244–7.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Patrones de mortalidad en España. (Internet) [consultado 18 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/mortalidad.htm>.
- Friedrichsdorf SJ, Nugent AP, Strobl AQ. Codeine-associated pediatric deaths despite using recommended dosing guidelines: Three case reports. *J Opioid Manag*. 2013;9:151–5.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JI, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2008;46:927–1057.
- Teske J, Weller JP, Larsch K, Tröger HD, Karst M. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med*. 2007;121:147–51.
- Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2017;55:1072–254.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JI, Rumack BH, Giffin SI. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2010;48:979–1178.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JI, Rumack BH, Giffin SI. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2009;47:911–1084.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 Annual Report of the American

- Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003;21:353-421.
26. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, et al. 2000 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2001;19:337-95.
 27. Raucci U, Vanacore N, Cecchetti C, Russo MS, Rossi R, Pirozzi N. Transient cardiac effects in a child with acute cholinergic syndrome due to rivastigmine poisoning. *J Emerg Med.* 2014;47:21-5.
 28. Dart RC, Paul IM, Bond GR, Winston DC, Manoguerra AS, Palmer RB, et al. Pediatric fatalities associated with over the counter (nonprescription) cough and cold medications. *Ann Emerg Med.* 2009;53:411-7.
 29. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2005;23:589-666.
 30. Curtis LA, Dolan TS, Seibert HE. Are one or two dangerous? Lidocaine and topical anesthetic exposures in children. *J Emerg Med.* 2009;37:32-9.
 31. Nelsen J, Holland M, Dougherty M, Bernad J, Stork C, Marraffa J. Severe central nervous system and cardiovascular toxicity in a pediatric patient after ingestion of an over-the-counter local anesthetic. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25:670-3.
 32. Eddy O, Howell JM. Are one or two dangerous? Clonidine and topical imidazolines exposure in toddlers. *J Emerg Med.* 2003;25:297-302.
 33. Rangan C, Everson G, Cantrell FL. Central alpha-2 adrenergic eye drops: Case series of 3 pediatric systemic poisonings. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24:167-9.
 34. Ballesteros S, Ramón MF, Martínez-Arrieta R. Ingestions of benzydamine-containing vaginal preparations. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47:145-9.
 35. Kumar M, Shanmugham A, Prabha S, Adhisivam B, Narayanan P, Biswal N. Permanent neurological sequelae following accidental podophyllin ingestion. *J Child Neurol.* 2012;27:209-10.
 36. Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med.* 2004;26:309-14.
 37. Ranniger C, Roche C. Are one or two dangerous? Calcium channel blocker exposure in toddlers. *J Emerg Med.* 2007;33:145-54.
 38. Glatstein M, Garcia-Bournissen F, Scolnik D, Koren G. Sulfonylurea intoxication at a tertiary care paediatric hospital. *Can J Clin Pharmacol.* 2010;17:e51-6.
 39. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2018;56:1213-415.
 40. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Medicaments altament tòxics a l'edat pediàtrica [consultado 18 Nov 2019]. Disponible en: http://videosalut.gencat.cat/medicaments/123811_medicaments-altaments-toxics-per-als-infants-capsula.