



URGENCIAS POR INTOXICACIÓN Tóxicos Industriales

Coordinadores
Antonio Dueñas-Laita
Guillermo Burillo Putze

➤ ÁCIDO FLUORHÍDRICO

MÓDULO 1

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Ácido fluorhídrico

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez,
Luis María Domínguez Boada

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El ácido fluorhídrico, también llamado hidrof fluorhídrico, un ácido industrial muy peligroso por su capacidad de causticar y producir hipocalcemia e hipomagnesemia. Además de estar en forma líquida, puede también ser un gas y se denomina fluoruro de hidrógeno (HF).

El ácido fluorhídrico (Figura 1) es utilizado en o para la:

- Industria química.
- Industria del vidrio.
- Fabricación de chips semiconductores.
- Refinado de metales.
- Decapante y limpia polvo.
- Limpia manchas de óxidos y limpia metales.
- Otros.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El ácido fluorhídrico es un irritante cutáneo y respiratorio. Tras la exposición cutánea tiene una potente acción:

- Penetrante.
- Corrosiva.

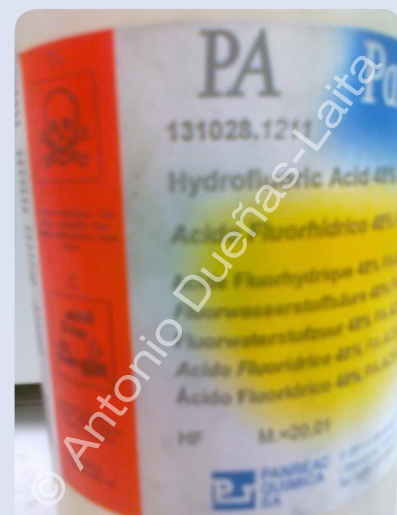
Dicha acción genera la destrucción celular y tisular de la zona afectada.

En los tejidos, además, el ion flúor se une al calcio y magnesio generando hipocalcemia e hipomagnesemia sistémicas muy severas.

Cualquier quemadura puede ser mortal, considerándose factores de riesgo la:

- Vía de exposición.
- Duración de la exposición.
- La concentración (a más concentración, más riesgo).
- Superficie corporal afectada (ATENCIÓN: hay riesgo sistémico de hipocalcemia o hipomagnesemia si la superficie corporal afectada es superior al 2,5%).

Figura 1. Envase comercial de ácido fluorhídrico.



> CUADRO CLÍNICO

Exposición cutánea (la más habitual)

- Quemadura de piel y mucosas (Figura 2), con dolor inmediato (concentraciones altas).
 - Enrojecimiento, inflamación, piel blanquecina (“típico” en la parte distal de los dedos), con dolor progresivo.
 - Hipocalcemia e hipomagnesemia severas con arritmias secundarias (Figura 3).

Figura 2 Quemadura por ácido fluorhídrico con resultado de muerte por hipocalcemia (Cortesía del Dr. R. S. Hoffman).



Inhalación

- Disnea y asfixia.
- Edema de glotis.
- Broncoespasmo o neumonitis.
- Edema pulmonar no cardiogénico horas después de su exposición.

Ingesta

- Náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Erosiones o ulceraciones en boca, estómago o esófago.
- Gastritis hemorrágica.
- Hipocalcemia e hipomagnesemia severa (arritmias secundarias).

Toxicidad sistémica

- Por cualquier vía se podrá producir toxicidad sistémica grave.
- Hipocalcemias e hipomagnesemias severas: debilidad, parada respiratoria, hipotensión, arritmias cardíacas y muerte.



Figura 3. Arritmia maligna asociada a la hipomagnesemia e hipocalcemia.

- Arritmias ventriculares (prolongación QTc, Torsade de Pointe, etc.).
- Hiperpotasemia.

El pronóstico de las exposiciones a ácido fluorhídrico es malo por su alta morbi-mortalidad. Va a precisar, en la mayoría de los casos, de ingreso en hospital o en una UCI (24-48 horas en casos moderados o graves) y monitorización constante.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de una exposición a ácido fluorhídrico será preciso realizar inicialmente y repetir con la frecuencia que el caso sugiera:

- Hemograma.
- Bioquímica general, incluyendo calcio y magnesio.
- Gasometría arterial.
- ECG (valorar QTc y presencia de arritmias).

Opcionalmente, en función de la vía de exposición y la clínica del paciente, puede ser necesario solicitar:

- Endoscopia esofagogástrica (si el ácido se ingirió).
- Radiografía de tórax (si inhalación).
- Radiografía de abdomen (si ingesta).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basará en la:

- Historia clínica.
- Historia laboral (tipo de industria y puesto de trabajo).
- Hallazgos típicos (color “blanquecino” en dedos).

Hay que tener en cuenta que con concentraciones bajas los síntomas pueden tardar horas en aparecer.

Por otro lado, es necesario conocer que:

- El ácido fluorhídrico no se determina en la práctica clínica habitual.
- El flúor sérico no es útil para valorar exposiciones agudas.

En algunos casos será necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras quemaduras químicas.

> TRATAMIENTO

En cualquier caso, es necesario priorizar la atención a la función respiratoria, arritmias e hipocalcemia. En muchos casos será necesario monitorizar de forma continua el ECG (hasta excluir trastornos electrolíticos) y una observación mínima de 24 horas.

Exposición cutánea

- Retirar ropas contaminadas (con medidas de protección para personal sanitario).
- Lavar con abundante agua (15 minutos).

- Lesiones eritematosas: aplicar tópicamente gel de glucobionato cálcico al 2,5% (no comercializado en muchos países) masajeando durante 10 minutos.
- Quemaduras con escaras o necrosis: inyección subcutánea de gluconato cálcico al 5-10% (0,5 ml/cm² bajo el tejido lesionado). Se puede repetir cada 1-2 horas.
- Afectación moderada/severa de manos o pies: infusión intraarterial (radial, tibial posterior o femoral) de gluconato cálcico (solución mezcla de 10 ml de gluconato cálcico al 5-10% y 40 ml de suero glucosado, se infunde en 4 horas). Si el dolor no cede, se puede repetir la infusión (Figura 4).
- No emplear cloruro cálcico para inyección subcutánea o intraarterial, causa vasoespasmo y necrosis tisular.
- Consulta posterior, si se precisa, con cirugía plástica.
- Si el paciente reuniese criterios para derivar a la Unidad de Quemados (superficie corporal afectada superior al 10%-20%), se hará previa consulta telefónica a la misma.
- NUNCA intente una neutralización química.

Inhalación

- Oxígeno terapia.
- Broncodilatadores nebulizados (salbutamol).
- Corticoides iv (metil-prednisolona).
- Intubación endotraqueal (si precisa) o ventilación no invasiva (tipo CPAP o BiPAP).
- Algunos aconsejan nebulización de gluconato cálcico al 2,5%.

Ingestión

- Medidas generales de soporte vital con especial atención a mantener la vía aérea permeable (intubación precoz si hay edema).
- La dilución inmediata con leche podría tener interés por su contenido en calcio. Para proceder a la dilución, el paciente tiene que poder tragar y la deglución no producirle tos.
- No inducir el vómito o administrar carbón activado. También está contraindicada la administración de “neutralizantes” del pH tipo bicarbonato sódico.
- Valorar aspiración con sonda nasogástrica para evitar manifestaciones sistémicas.



Figura 4. Preparados comerciales de gluconato cálcico y magnesio utilizados en el tratamiento del ácido fluorhídrico.

- Dieta absoluta (nada por boca) y fluidoterapia parenteral.
- Antieméticos potentes (adultos: ondansetrón, 8 mg/8 h iv).
- Analgesia con opiáceos, si precisa (adultos: morfina, 10 mg cada 6 horas).
- Omeprazol iv u oral (solo en casos leves).
- El tratamiento quirúrgico debe ser valorado siempre en casos graves.
- Valorar corticoides y antibióticos para reducir el riesgo de secuelas en forma de estenosis, si el paciente tiene lesiones grado III en la endoscopia.

Toxicidad sistémica

- Anticiparse a la aparición de hipocalcemia e hipomagnesemia, añadiendo 20 ml de gluconato cálcico al 10% y 1-2 g de sulfato magnésico al primer litro de suero.
- Hipocalcemia: cloruro cálcico iv lento 10 ml al 10%, repetidos si es necesario.
- Hipomagnesemia: sulfato magnésico iv lento (adulto 1,5 g repetidos si es necesario).
- La hiperpotasemia podría requerir hemodiálisis.
- Resto del tratamiento será sintomático.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ AMIANTO

MÓDULO 2

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Amianto

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez
Marta Ruiz Mambrilla, Eva Elisa Álvarez León

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

En España, el amianto y el asbesto se consideran sinónimos, aunque hay algunas diferencias entre ambos:

- Amianto: mineral que se presenta en forma de fibras blancas y flexibles de aspecto sedoso.
- Asbesto: mineral de fibras duras y rígidas.

La composición de ambos es bastante similar, contienen básicamente silicato de cal, alúmina y hierro.

Estas fibras no producen intoxicaciones agudas sino que su inhalación durante muchos años puede producir asbestosis, mesotelioma y cáncer de pulmón. La asbestosis es una fibrosis intersticial difusa del pulmón.

La inhalación de fibras de amianto puede proceder de:

- Materiales de construcción (tejas, baldosas, azulejos, productos de papel, cemento con asbesto) (Figura 1).
- Herramientas o instrumentos resistentes a la fricción (embrague de automóviles, frenos, componentes de la transmisión).
- Materias textiles termo-resistentes.
- Envases y paquetería.
- Revestimientos.
- Equipos de protección individual de bomberos.
- Pinturas de fibra.



Figura 1. Material de construcción con fibra de amianto.

El empleo de asbesto está prohibido o regulado en muchos países, pero no siempre un trabajador es consciente de que ha estado inhalando fibras de amianto o asbesto en su puesto de trabajo.

> MECANISMO DE ACCIÓN

Las fibras de asbesto o amianto, tras su inhalación, penetran hasta la vía respiratoria inferior y allí causan una respuesta inflamatoria que se asocia al establecimiento progresivo de una fibrosis pulmonar (asbestosis). La morfología de este material determina su fácil penetración hasta zonas subpleurales y esta característica hace que la enfermedad pleural sea una manifestación frecuente.

Por su mecanismo de acción, se considera que el riesgo de lesiones por exposición laboral al asbesto o amianto está incrementado si:

- Existe una exposición a niveles ambientales elevados de asbesto y, fundamentalmente, si el tiempo de exposición es prolongado (mínimo 5-6 años, habitualmente 15-20 años).
- El tabaquismo incrementa la probabilidad de desarrollar fibrosis y, sobre todo, de malignidad (mesotelioma o cáncer de pulmón).
- Son de especial riesgo trabajos como la minería, industria textil, construcción y los bomberos.

> CUADRO CLÍNICO

La exposición al amianto o asbesto produce asbestosis o neoplasias malignas. La descripción de este segundo grupo de patología escapa del objetivo de este curso de formación.

La asbestosis es una fibrosis pulmonar intersticial difusa que causa insuficiencia respiratoria crónica progresiva y afectación pleural de distinta intensidad. Puede cursar, entre otros, con:

- Disnea progresiva.
- Tos no productiva.
- Taquipnea.
- Crepitantes secos bibasales y espiratorios.
- Cianosis en dedos.
- Acropaquias.

Los cánceres de pulmón asociados a la exposición al amianto son:

- Mesotelioma (más frecuente en fumadores), que afecta a pleura o peritoneo.
- Carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma.

Por otro lado, entre las complicaciones asociadas a la exposición al amianto o sus patologías específicas se han descrito:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Incremento del riesgo de aparición de cánceres extra-pulmonares (digestivos, riñón, cerebro, vejiga y laringe).
- Incrementa la morbimortalidad por procesos benignos y malignos.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La valoración y/o diagnóstico (ver más adelante) de la asbestosis o las neoplasias asociadas a la exposición al amianto se basa en la clínica y en las exploraciones complementarias convencionales, no existiendo biomarcadores específicos de asbesto en sangre u orina. Lógicamente en toda sospecha de patología pulmonar por este material habrá que valorar/solicitar:

- Gasometría.
- Espirometría.
- Lavado broncoalveolar.
- Radiografía de tórax (Figura 2).
- TAC torácico.

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asbestosis se va a basar en una historia de exposición a amianto/asbesto durante los últimos 40 años (recuerde que en ocasiones el trabajador desconoce que ha estado expuesto a este material) y en los hallazgos típicos en las exploraciones complementarias:

- Radiografía de tórax:
 - Imagen de predominio basal y periférico, a menudo con forma “en puercoespín” alrededor de la silueta cardiaca. No se acompaña de adenopatías mediastínicas o hiliares, ni se asocia a calcificaciones parenquimatosas.
 - Derrame pleural, calcificaciones pleurales y otras lesiones pleurales.
- TAC torácico:
 - Más sensible que la radiografía de tórax y adelanta el diagnóstico de asbestosis o mesotelioma (Figura 3).
- Lavado broncoalveolar (BAL), broncoaspirado o esputo:
 - Hallazgo de cuerpos ferruginosos (confirma una exposición laboral, pero no quiere decir que haya enfermedad).



Figura 2. Carcinoma pulmonar asociado a derrame pleural por amianto.

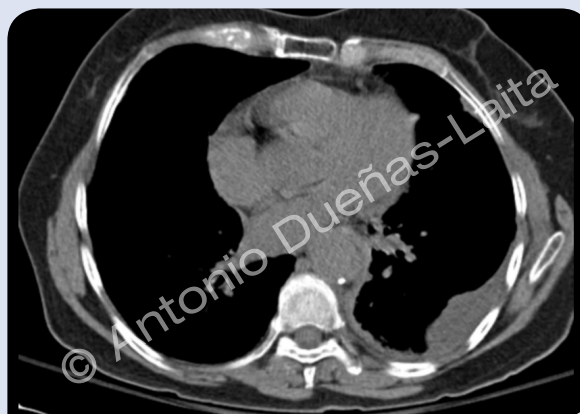


Figura 3. TAC torácico de mesotelioma con alteraciones pleurales (Gentileza del Dr. Félix del Campo).

- Espirometría:
 - Patrón restrictivo con descenso de volúmenes pulmonares.
 - Reducción de la capacidad de difusión.

En algunos casos será necesario realizar el diagnóstico diferencial entre la asbestosis y otra patología laboral como:

- Silicosis.
- Neumoconiosis del trabajador del carbón.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Fibrosis pulmonar idiopática.
- Beriliosis.
- Fibrosis por radiación.

> TRATAMIENTO

El mejor y esencial tratamiento de la asbestosis sería la prevención. Ello incluye la medición ambiental y controles anuales de los trabajadores, así como medidas de autoprotección de los trabajadores. Lógicamente dicha política ha de incluir el abandono del hábito tabáquico por su papel en la aparición del mesotelioma.

Una vez desarrollada la asbestosis no existe un tratamiento antidótico o curativo de la misma. El único tratamiento es el sintomático y paliativo de la insuficiencia respiratoria por la fibrosis pulmonar que dicho proceso conlleva.

Si se produjese un accidente laboral en el que hubiese una contaminación cutánea accidental reciente con amianto, sería necesario seguir los siguientes pasos:

- Retirada inmediata de las ropas.
- Lavado prolongado con agua de la superficie corporal.
- Sumergir en agua todo material contaminado para evitar su dispersión en forma de polvo.
- Medidas de protección de vía aérea para personal interviniente y el paciente.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ ARSÉNICO

MÓDULO 3

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Arsénico

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Octavio Pérez Luzardo

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El arsénico (As) es un elemento químico clasificado como no metálico o metaloide, con propiedades tanto de metal como de no metal. El As se puede encontrar en tres estados de oxidación:

- Elemental (0).
- Trivalente (+3 o -3).
- Pentavalente (+5).

El As se encuentra en raras ocasiones en estado puro, siendo los principales compuestos de As de tipo inorgánico y orgánico. Las principales formas de arsénico son:

- Arsenate.
- Arsina.
- Arsenita.
- Melarsoprol.
- Pentóxido de arsénico.
- Tiacetarsamida.
- Trióxido de arsénico.

El arsénico inorgánico está combinado con oxígeno e hidrógeno, (arsenita, arsenato, ácido arsenoso, ácido arsénico, trióxido de arsénico o arsénico blanco, pentóxido de arsénico) o puede estar en combinación con cloro, azufre, galio, indio, cobre, zinc u oro. Mientras que el arsénico orgánico se combina con carbono e hidrógeno, como el melarsoprol y otros. Los organismos marinos pueden tener cantidades elevadas de formas orgánicas atóxicas de arsénico (arsenobetaina y arsenoazucars).

Los compuestos de arsénico inorgánico se consideran más tóxicos para el ser humano que los orgánicos. Una de las formas más tóxicas de arsénico es gaseosa y se denominada arsina -AsH_3 (hidrógeno arseniado o arsenamida).

El arsénico es utilizado como rodenticida, conservante de madera, herbicida o fungicida, en compuestos para la fabricación del vidrio y en múltiples productos comerciales e industriales. La arsina se produce en el fundido y refinado de metales, galvanizado, e industria de microelectrónica entre otras.

Se han descrito intoxicaciones agudas tras accidentes o en intentos de suicidio, y la toxicidad crónica se observa en trabajadores de industrias con valores ambientales elevados de este elemento. Ingestas de 100-300 mg de trióxido de arsénico pueden ser mortales.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El arsénico inhibe las reacciones enzimáticas con grupos sulfhídricos del metabolismo celular y produce una inducción de estrés oxidativo. Además, es capaz de producir alteraciones de la expresión genética y transducción de la señal celular, estando considerado como carcinógeno. De todas las formas de arsénico, las inorgánicas trivalentes son las más letales.

Desde un punto de vista toxicocinético, se absorbe principalmente en el intestino, aunque la absorción cutánea e inhalatoria es posible.

> MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la intoxicación aguda pueden aparecer minutos o muchas horas después de la exposición a arsénico. En cualquier caso, es una intoxicación potencialmente mortal, aunque el paciente permanezca inicialmente sin apenas síntomas.

Las manifestaciones clínicas difieren si es arsénico o gas arsina.

Arsénico

En la intoxicación aguda por arsénico habrá:

- **Síntomas gastrointestinales:** gastroenteritis hemorrágica (el trióxido de arsénico es cáustico y se pega a la mucosa gástrica), aunque pueden aparecer simplemente sensaciones en los labios, constricción faríngea, náuseas, vómitos, sed intensa, dolor abdominal y diarrea acuosa.
- **Efectos cardiopulmonares:** miocardiopatía congestiva, anomalías en la conducción, prolongación del intervalo QT con taquicardia ventricular polimorfa, edema agudo de pulmón cardiogénico o no cardiogénico, hipotensión y muerte. Todo ello en poco tiempo o tras varios días de evolución.
- **Efectos neurológicos:** puede producirse típicamente delirio, desorientación, agitación, encefalopatía, calambres musculares, convulsiones, disestesias dolorosas, debilidad muscular, parálisis, insuficiencia respiratoria neuromuscular y coma. Asimismo, es posible la



Figura 1. Líneas de Mees-Aldrich tres meses después de una intoxicación aguda por arsénico.

aparición de una neuropatía periférica sensitivomotora semanas después de la ingestión de sobredosis.

- **Otros síntomas:** aparición de líneas blancas en las uñas (líneas de Mees-Aldrich) meses después de la intoxicación aguda o crónica (Figura 1). También es posible observar pancitopenia, rabdomiolisis, acidosis metabólica, aplasia medular, pérdida del cabello, descamación cutánea en palmas y plantas del pie.
- La muerte se puede producir en pocas horas o días.

Arsina

En el caso de la intoxicación aguda por arsina:

- Al carecer de efecto irritante, no produce síntomas de forma inmediata y casi no se percibe olor alguno salvo, en algunos casos, un olor a ajo en el ambiente.
- Tras 2-24 horas aparece una “hemólisis grave”, cuyos síntomas tempranos son dolor de cabeza, debilidad, disnea, dolor abdominal, hemoglobinuria (orinas oscuras) e ictericia.
- La oliguria y la insuficiencia renal pueden aparecer 1-3 días después de la intoxicación.

Por otro lado, la exposición crónica laboral a arsénico puede generar:

- Fatiga, gastroenteritis, leucopenia, anemia, elevación de las transaminasas, hipertensión portal no cirrótica, neuropatía periférica sensitivomotora, insuficiencia vascular periférica, líneas de Mees-Aldrich, etc.
- Asimismo, se han descrito alteraciones cutáneas 3-7 años después de comenzar una exposición (hipopigmentación e hiperpigmentación “en gotas”, hiperqueratosis palmo-plantar, etc.), y cáncer de pulmón en los que inhalan crónicamente arsénico.
- Se ha descrito también un incremento del riesgo de neoplasias en la vejiga, piel, riñón e hígado.

En las intoxicaciones agudas o crónicas es necesario vigilar durante años la posible aparición de neoplasias pulmonares, cutáneas o de otras localizaciones.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración diagnóstica y seguimiento de una intoxicación aguda o crónica por arsénico, será preciso valorar la solicitud de las siguientes exploraciones complementarias:

- Hemograma.
- Bioquímica general con perfil renal, hepático, CPK, Ca y Mg.
- Sistemático y sedimento de orina.
- Arsénico en sangre y orina (la arseniuria puede verse falsamente elevada hasta 1.700 microg/L, durante 3 días, por el consumo de pescado).
- Arsénico en sangre completa – difícil de valorar- (normal < 5 microg/L),
- Arsénico orina (< 50 microg/L, < 100 microg/g creatinina).
- ECG.
- Rx de tórax.
- Hacer “siempre” Rx simple y en bipedestación de abdomen (algunos compuestos de arsénico son radiopacos).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la historia de exposición laboral y los hallazgos típicos antes descritos. En el caso de ingesta accidental o suicida de trióxido de arsénico se verá una imagen radiopaca en radiografía de abdomen (Figura 2).

La cuantificación de arsénico en orina (ojo no confundir con formas no tóxicas de As por consumo de pescado) y sangre confirmará exposiciones recientes.

Por otro lado, en algunas ocasiones será necesario realizar el diagnóstico diferencial entre la intoxicación por arsénico:

- Intoxicaciones por otros metales.
- Melanosis y queratosis no tóxicas.

> TRATAMIENTO

Si el paciente llega en una situación crítica o semicrítica, las medidas habituales de soporte vital y la monitorización del constantes y ECG (vigilar QT) serán prioritarias. Por otro lado, hay que saber que cualquier intoxicación por arsénico precisará con toda probabilidad de traslado a una



Figura 2. Masa radiopaca de trióxido de arsénico en el estómago de un paciente.



Figura 3. Restos radiopacos de arsénico posteriormente extraídos por colonoscopia.

UVI. En segundo lugar, será necesario mantener muy bien hidratado al paciente para evitar la rhabdomiólisis, aconsejándose que parte de los líquidos sean bicarbonato.

Entre las medidas de descontaminación digestiva, para tratar a estos pacientes, estarán:

- Lavado gástrico. Solicitar después una radiografía de abdomen, el trióxido de arsénico se adhiere a la mucosa gástrica y es radiopaco.
- Carbón activado en dosis única (tiene poca afinidad por el arsénico) y posteriormente poner una aspiración nasogástrica continua.
- En los casos en que se objetive la presencia de arsénico en el estómago, como una masa radiopaca, el tratamiento puede ser la cirugía (gastrotomía urgente) para extraer la masa del tóxico potencialmente mortal.
- En algunos casos, se ha realizado endoscopia (colonoscopia) para extraer restos radiopacos presentes en el colon (Figura 3).

El tratamiento antidótico se sustentará en:

- El antidoto de elección es el dimercaprol o BAL (*British anti-Lewisite*) o 2,3-dimercaptopropanol: dosis: 3-5 mg/Kg por vía intramuscular (no intravenoso) cada 4-6 horas, inicialmente (5 días) y luego cada 8-12 horas durante 7 días o hasta que desaparezcan los síntomas o arseniurias inferiores a 200 microg/L. En ocasiones, la toxicidad local del antidoto.
- Su administración no debe demorarse (no esperar a recibir niveles de arsénico) y se aconseja su empleo en los pacientes sintomáticos o asintomáticos que han tomado una dosis tóxica o si se cuantifican arseniurias superiores a 200 mg/l.
- En los países donde se disponga de DMPS, 2,3-dimercaptopropanol sulfonato iv puede usarse como buena alternativa o bien el ácido dimercaptosuccínico, DMSA (succímero) o la penicilamina orales.
- La quelación no se ha probado eficaz en la prevención o tratamiento de neuropatía por arsénico.

Ninguno de estos antidotos parece eficaz en la intoxicación por arsina, en la que lo que debe hacerse es transfundir sangre completa para evitar la hemólisis o realizar incluso una exanguinotransfusión.

Se deberá tratar sintomáticamente:

- Shock e hipotensión.
- Arritmias (en las que no se aconseja administrar antiarrítmicos tipo IA, IC y III, pues el arsénico prolonga el intervalo QT).
- Coma.
- Insuficiencia renal (hemodiálisis).

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ CADMIO

MÓDULO 4

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Cadmio

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Celina Llanos Jorge

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El cadmio (Cd) es un metal transicional del grupo IIB de la tabla periódica. Habitualmente está combinado con otros elementos formando:

- Óxido de cadmio.
- Cloruro de cadmio.
- Sulfato de cadmio.
- Otros.

Tiene un amplio uso industrial, existiendo riesgo de exposición laboral en:

- Fabricación de pilas de níquel-cadmio y otros productos.
- Minería o refinado del zinc, cobre y plomo.

Los desechos industriales de cadmio pueden contaminar el medio ambiente por largo tiempo. En los alimentos podemos encontrarlo en el marisco, hígado, riñones de animales y aguas, entre otros.

El mayor incidente alimentario con cadmio se produjo en 1950 en Japón, donde una mina de zinc (Figura 1) liberó grandes cantidades de cadmio que contaminó el arroz y otros alimentos. Los campesinos de la zona desarrollaron la denominada enfermedad de Itai-Itai.



Figura 1. Mina de zinc a cielo abierto.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El cadmio a nivel respiratorio y digestivo es un potente irritante y, a la vez, es un conocido nefrotóxico. Se sabe que inhalado es 60 veces más tóxico que ingerido. Tiene una semivida en el organismo humano de 5-10 años, donde se acumula durante largo tiempo en hígado y riñón.

Por otro lado, es un carcinógeno humano del grupo 1 de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la Organización Mundial de la Salud.

Los riesgos de patología asociada a exposición crónica por cadmio se incrementan por:

- Falta de medidas de autoprotección.
- Déficits alimentarios.

> CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos van a variar mucho en función de la vía de exposición.

Vía tópica

- Irritante conjuntival y cutáneo.

Inhalación aguda

- La clínica puede tardar en aparecer de 12 a 36 horas.
- Dolor torácico, tos, sibilancias, esputo sanguinolento.
- Disnea, dolor de garganta, fiebre de los metales, cefalea, mareo.
- Traqueobronquitis, neumonitis química, edema pulmonar no cardiogénico.

Inhalación crónica

- Incremento de riesgo de cáncer de pulmón.

Ingesta oral aguda (intento autolítico)

- Náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales.
- Sensación de quemazón, shock, insuficiencia renal aguda.

Ingesta crónica con alimentos

- Pigmentación amarilla del esmalte dental.
- Tubulopatía proximal con proteinuria y alteraciones glomerulares.
- Acúmulo de cadmio en huesos.
- Enfermedad de Itai-Itai: osteomalacia y osteopenia (Figura 2), sobre todo en mujeres multiparas posmenopáusicas, con mucha tendencia a fracturas patológicas dolorosas, mialgias, dolores de espalda, piernas y pecho, trastornos renal (atrofia túbulo renal) con proteinuria, glucosuria y aminoaciduria.

En todos los casos, tener en cuenta que las lesiones crónicas renales o pulmonares son irreversibles.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de exposiciones agudas o crónicas a cadmio se valorará la solicitud de alguna de las siguientes exploraciones complementarias:

- Hemograma.
- Bioquímica con electrolitos, glucosa, función renal, Ca, P, PTH, 25- hidroxicolecalciferol (estos últimos si sospecha osteopenia).
- Gasometría (si inhalación).
- Pulsioximetría (si inhalación).
- Niveles de cadmio:
 - Cd en orina (24 h): normal < 3 mcg/g creatinina (< 26,7 mmol/g creatinina).
 - Cd sangre total: normal < 5 mcg/L (< 44,5 nmol/L).
- Marcadores de daño renal
 - Beta-2-microglobulina en orina: normal < de 300 mcg/g creatinina.
- ECG.
- Rx de tórax (si inhalación).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hará en función de la historia de exposición laboral y la aparición de clínica respiratoria (tras inhalación) o gastroenteritis (tras ingesta masiva). La cuantificación de Cd en sangre u orina tras la exposición aguda confirma el diagnóstico.

En determinadas situaciones habrá que hacer el diagnóstico diferencial con:

- Otras neumopatías laborales.
- Nefropatías no tóxicas.
- Trastornos del metabolismo óseo.

> TRATAMIENTO

Será variable en función de la vía de exposición.

Inhalación aguda

- Separación del paciente de la atmósfera contaminada.

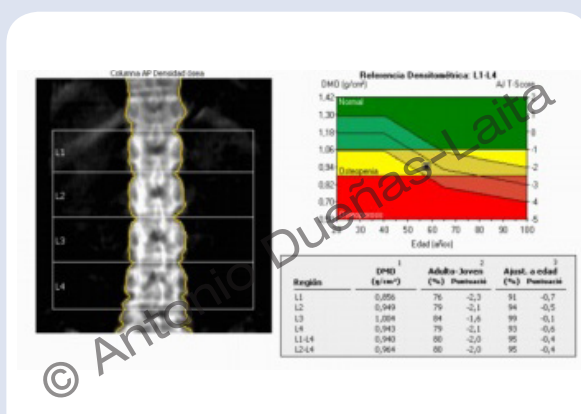


Figura 2. Osteopenia por exposición a cadmio.

- Oxigenoterapia, broncodilatadores nebulizados (salbutamol), y corticoides (metil-prednisolona) intravenosos si precisa (Figura 3).
- La codeína es eficaz para la tos irritativa.
- La administración rutinaria de antibióticos no debe hacerse, salvo por una sospecha de complicación infecciosa.

Ingesta aguda

- Valorar si se puede hacer lavado gástrico (hasta 2 h posingesta).
- Valorar carbón activado en dosis única.

Contaminación cutánea

- La descontaminación (lavado de superficie corporal) debe iniciarse inmediatamente.
- La retirada de la ropa y la descontaminación temprana con agua abundante sobre los ojos y piel es el mejor método para prevenir o reducir las lesiones.

El resto del tratamiento es sintomático en todos los casos. Aunque existen quelantes del cadmio, no se aconseja hoy en día su empleo ni en las formas agudas y mucho menos en las crónicas.



Figura 3. Insuficiencia respiratoria en trabajador que ha inhalado cadmio.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ ETILENGLICOL Y OTROS GLICOLES

MÓDULO 5

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Etilenglicol y otros glicoles

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Lissette Travería Becker

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El etilenglicol es un producto químico de amplio uso industrial como intermediario de síntesis, disolvente y típicamente como anticongelante.

Otros glicoles análogos son también absorbibles por vía oral y su toxicidad es parecida:

- Dietilenglicol.
- Trietilenglicol.
- Tetraetilenglicol.

Sin embargo, los polietilenglicoles y el propilenglicol se absorben muy mal por vía digestiva, por lo que se necesitan dosis masivas o administración parenteral importante para inducir realmente intoxicaciones agudas.

La causa más frecuente de intoxicación aguda es la ingesta accidental de líquido anticongelante a base de etilenglicol (Figura 1). En ocasiones, este producto es un adulterante de bebidas alcohólicas o es ingerido por pacientes alcohólicos como un sustituto del etanol (tiene un sabor dulce agradable). Sin embargo, son menos frecuentes los accidentes laborales por etilenglicol u otros glicoles. Al no exponerse el trabajador por vía oral, el cuadro es muy leve.



Figura 1. Envase de anticongelante elaborado con etilenglicol.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El etilenglicol y sus análogos son sustancias poco tóxicas *per se*, la toxicidad viene marcada por la acción de sus metabolitos. Se metaboliza en el hígado a través de la enzima alcohol aldehído deshidrogenasa a ácido glicólico, ácido glioxílico y ácido oxálico.

Estos tres ácidos son los responsables de la *acidosis metabólica* con hueco aniónico (*anion gap*) elevado que produce su ingesta. El ácido oxálico que se forma, junto con el calcio, precipita en forma de cristales insolubles de oxalato cálcico (*muy nefrotóxicos*).

Los efectos depresores sobre el SNC quizás estén mediados a través de receptores GABA.

> CUADRO CLÍNICO

Inicialmente, tras su ingesta oral, y durante varias horas, puede haber solo manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos, gastritis) y neurológicas (borrachera idéntica a la del alcohol etílico).

- Al principio puede haber incremento del *osmolgap*, pero sin acidosis metabólica.

Posteriormente (4-12 horas post ingesta):

- Depresión del nivel de consciencia, hipotonía, hiporreflexia, pudiendo llegar al coma convulsivo.
- Acidosis metabólica intensa ($\text{pH} < 7$) con *anion gap*, hiperventilación.
- Insuficiencia renal (en general reversible), por necrosis y/o depósito en la luz tubular renal de cristales de oxalato cálcico.
- En algunos pacientes se presentan estados de hipotensión y shock, trastornos del ritmo y conducción cardíaca, hipocalcemia (tetania ocasional), hipomagnesemia y pancreatitis biológica.
- Los pacientes pueden fallecer por coma profundo, severidad de acidosis metabólica, fracaso renal o trastornos del ritmo cardíaco.

Como complicaciones del cuadro se han descrito:

- Edema pulmonar.
- Edema cerebral.
- Insuficiencia renal grave.
- Muerte.

El pronóstico de los intoxicados es variable:

- La ingesta de pequeñas cantidades suele tener buen pronóstico, si se toman las medidas terapéuticas adecuadas.
- La ingesta masiva tiene mal pronóstico o puede dejar secuelas neurológicas irreversibles.
- Se debe de ingresar para su valoración cualquier paciente que refiera haber ingerido etilenglicol, con una observación mínima de 12 horas.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de exposiciones agudas orales a etilenglicol u otros glicoles se valorará la solicitud las siguientes exploraciones complementarias:

- Hemograma.
- Bioquímica general, incluyendo glucosa, electrolitos, calcio sérico e iónico, magnesio, perfil renal y hepático.

- Coagulación.
- Gasometría y lactato.
- Osmolaridad medida.
- Cuerpos cetónicos en sangre y orina.
- Sistemático y sedimento urinario (búsqueda de cristales de oxalato cálcico).
- Visualización de orina con lámpara de Wood.
- Pulsioximetría.
- Control diuresis.
- Radiografía de tórax (si sospecha de broncoaspiración).
- TAC craneal (si precisa).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una intoxicación aguda se basará:

- 1º) En la sospecha de ingesta de productos que contenga algún glicol.
- 2º) Una clínica y exploración iniciales compatibles: ebriedad y acidosis metabólica (no láctica) con *anion* y *osmol gap* elevados.
- 3º) Hallazgos analíticos compatibles con este tipo de tóxicos. Entre ellos estarían:
 - Cristales (cuboidales o alargados) de oxalato cálcico e hipurato en sedimento urinario (no siempre se ven o tardan en aparecer y hay falsos positivos y negativos).
 - Fluorescencia de la orina al exponerla a lámpara de Wood (ya que el etilenglicol lleva fluoresceína). Sin embargo, puede haber falsos negativos y positivos.
 - Medición de niveles de etilenglicol en sangre:
 - No suelen estar disponibles en la analítica de rutina hospitalaria, pero sí en laboratorios de referencia.
 - Niveles superiores a 50 mg/dL (0,5 g/L) están asociados a grave toxicidad y por encima de 20 mg/dL (0,2 g/L) son ya tóxicos.
 - Los resultados pueden ser bajos o negativos, si el etilenglicol ya se ha metabolizado, en cuyo caso el *anion gap* estará elevado.

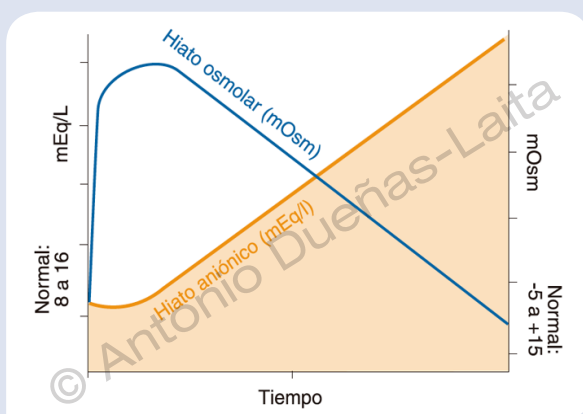


Figura 2. Relación recíproca del anion gap y osmol gap en el curso del tiempo tras una intoxicación por etilenglicol.

Hay que tener en cuenta que en el curso temporal de la intoxicación por etilenglicol el *osmol-gap* va descendiendo y el *anion gap* aumentando, existiendo una relación inversa (Figura 2). En ausencia de disponibilidad de cuantificación de niveles de etilenglicol un *anion* y *osmol gap* normales y ausencia de sintomatología, excluyen una ingesta preocupante.

En el diagnóstico diferencial de una intoxicación aguda por etilenglicol y otros glicoles habrá que tener en cuenta:

- Acidosis láctica.
- Cetoacidosis alcohólica.
- Cetoacidosis diabética.
- Intoxicación por depresores del SNC.
- Intoxicación por metanol, cianuro, sulfhídrico y otros tóxicos industriales.
- Otras causas de acidosis metabólica.

> TRATAMIENTO

La intoxicación aguda por etilenglicol u otros glicoles, es lo suficientemente grave como para que se inicie el tratamiento a la mayor brevedad posible ante la sola sospecha fundada de su ingesta. Las bases del tratamiento son la disminución de la absorción digestiva, la alcalinización del plasma, el empleo de antidotos, la hemodiálisis y las medidas generales de soporte. Se deben de realizar todas ellas, sin excepción, si el paciente cumple criterios. El paciente requerirá una UVI en prácticamente todos los casos. Las medidas terapéuticas potencialmente utilizables serían las siguientes:

- **Aspirado gástrico** con sonda nasogástrica (si ha transcurrido poco tiempo desde la ingesta del líquido).
- El lavado gástrico no está indicado si ha transcurrido más de 1 hora desde la ingesta.
- El carbón activado no está indicado por ser ineficaz (no adsorbe el etilenglicol).
- **Alcalinización**, si existe acidosis metabólica con un pH inferior a 7,2:
 - Corregirla con bicarbonato sódico 1 M, hasta que pH se mantenga >7,20.
 - La dosis de bicarbonato necesarias pueden superar los 1.000 mEq/24 horas, su administración obliga a un control estricto de K.
 - Hacer una hidratación estándar y no forzar una hipervolemia ni intentar la diuresis forzada.
- **Tratamiento antidótico** con fomepizol (primera elección) o alternativamente (si no dispone de él) con etanol. Para administrar alguno de ellos el paciente debe de reunir los siguientes criterios clínicos:
 - Síntomas extradigestivos: trastornos nivel de consciencia y/o
 - Acidosis metabólica (Exceso de base < - 5 mmol/L, y/o anion gap > 30 mEq/L) o
 - Osmol gap (hueco osmolar) > 15 mOsm/L o
 - Etilenglicol > 0'2 g/L (20 mg/dL) o
 - Cristales de oxalato cálcico en el sedimento urinario.
 - El tratamiento se suspenderá si la concentración de etilenglicol es inferior a 0,2 g/L (20 mg/dL) o el paciente tiene un *osmol gap* < 15 mOsm.
 - La ausencia de niveles plasmáticos de etilenglicol no exime del empleo del alguno de los antidotos y el resto de medidas sintomáticas (alcalinización, hemodiálisis).
- **Tratamiento con hemodiálisis** (HD). Para su indicación, el paciente debe de reunir los siguientes criterios clínicos (Figura 3):

- Síntomas extradigestivos: trastornos de consciencia, convulsiones, deterioro de signos vitales, insuficiencia renal, y/o
- Acidosis metabólica (exceso de base ≤ 10 mmol/L, y/o anion gap > 35 mEq/L) refractaria o con pH $< 7,1$ o
- *Osmol gap* (hueco osmolar) > 20 mOsm/L o
- Fracaso renal o
- Etilenglicol $> 0,5$ g/L
- El tratamiento se suspenderá si etilenglicol $< 0,2$ g/L o hueco osmolar permite calcular que metanol es $< 0,2$ g/L o *osmol gap* < 15 mOsm o *anion gap* < 35 mEq/L. La duración oscila entre 4 y 8 horas.
- La extracción del etilenglicol y, sobre todo, del ácido glicocólico es esencial para disminuir la neurotoxicidad y nefrotoxicidad.
- Medidas generales de soporte:
 - Medidas de soporte respiratorio (intubación y ventilación mecánica): muchos pacientes graves hacen insuficiencia respiratoria (por coma y/o broncoaspiración).
 - Medidas preventivas de enclavamiento (restricción hidrosalina, cama a 45° , cabeza en semiflexión, dexametasona): el edema cerebral es una complicación frecuente.
 - La posible indicación de una TC craneal, de un Doppler o de colocación de un sensor de PIC, no puede retrasar el inicio de los antidotos ni de la hemodiálisis.
 - Gluconato o cloruro cálcico si hipocalcemia.
 - Sulfato magnésico si hipomagnesemia.
- Otras medidas:
 - Administración de piridoxina (B_6): 100 mg/iv/6 h (para que haya suficiente cofactor para convertir el glioxilato en una glicina no tóxica).
 - Administración de tiamina (B_1): 100 mg/im/12 durante 24 horas (estimula la conversión de glioxilato en a alfa-hidoxi-beta-cetoadipato, una glicina no tóxica).
 - No es necesario la administración de ácido fólico, como se hace en la intoxicación por metanol, pues aquí no hay lesión ocular.



Figura 3. Aparato de hemodiálisis utilizado para el tratamiento de la intoxicación aguda por etilenglicol.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ CIANURO

MÓDULO 6

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Cianuro

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Sebastián Matos Castro

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El cianuro (CN) se puede encontrar en tres formas:

- Sólida como sal.
- Líquida en solución de alguna de sus sales.
- En forma de gas como cianuro de hidrógeno (CNH).

En este Programa de Formación nos referimos fundamentalmente a las formas que pueden encontrarse en la industria o ambiente laboral.

El cianuro de hidrógeno (CNH) o ácido cianhídrico, también llamado ácido prúsico, metanonitrilo o formonitrilo se utilizó como insecticida y rodenticida en los años cuarenta y fue el gas utilizado en las cámaras de exterminio nazi (gas Zyklon B) durante la segunda Guerra Mundial. La disolución de cianuro de hidrógeno (CNH) en agua forma el ácido cianhídrico.

El cianuro de hidrógeno puro es:

- Un líquido incoloro.
- Altamente volátil.
- Hierve a 26 °C lo que le hace convertirse en gas con gran facilidad.
- Puede tener un ligero olor a almendras amargas.
- Se produce en grandes cantidades por la industria y en la síntesis química, utilizándose en la fabricación de tintes, explosivos, producción de plásticos, extracción y refinado de metales, laboratorios, fotografía y manufactura de materiales.

Por otro lado, existen muchas sales de cianuro:

- Cianuro de amonio.
- Cianuro de calcio.
- Cianuro de potasio.
- Cianuro de sodio.
- Ferricianuro de potasio o azul de Prusia (apenas tóxico, ver más adelante).
- Oxicianuro de cobalto.
- Oxicianuro de cobre.
- Oxicianuro de mercurio.
- Oxicianuro de oro.
- Oxicianuro de plata.

El fármaco nitroprusiato a altas y/o dosis prolongadas genera concentraciones tóxicas de cianuro (CN).

Pero realmente es la inhalación de humo de incendios la principal causa de intoxicación por cianuro en los países desarrollados, causando miles de muertos en todo el mundo cada año.

El cianuro en el humo de los incendios proviene fundamentalmente de la combustión de materiales sintéticos:

- Poliuretanos.
- Acrílicos.
- Nylon.
- Plásticos.
- Poliacrilonitrilo.
- Melamina.
- Poliamida.
- Resinas.
- En menor medida de materias naturales como lana, seda, algodón, papel, madera.

La intoxicación por cianuro de hidrógeno o ácido cianhídrico “puro” en forma de gas es difícil de ver en el momento actual. Aunque se ha intentado, al menos en dos ocasiones, atentados terroristas con dicho gas en Japón y en 1995 la primera agresión terrorista a Torres Gemelas, como parte de lo que se denomina una bomba sucia.

Con sales de cianuro ingerido, también es difícil ver casos de intentos autolíticos. Algunas de las sales de cianuro son extraordinariamente tóxicas por vía oral, pero otras como el ferricianuro férrico (azul de Prusia) ingerido no libera CN y es, por tanto, prácticamente atóxico (Figura 1).

> MECANISMO DE ACCIÓN

El cianhídrico cuando se inhala se absorbe rápidamente. Concentraciones en el ambiente tan bajas como 150-200 ppm pueden ser mortales. Las concentraciones consideradas inmediatamente peligrosas para la salud (IDLH) son de 50 ppm.



Figura 1. Sal de cianuro (parte inferior izquierda imagen) con la que se quiso realizar un intento autolítico.

Tras su absorción va a producir hipoxia celular por impedir la utilización de oxígeno y va a inducir una acidosis láctica al interferir con la fosfolirilización oxidativa por inhibir la citocromo oxidasa mitocondrial, como consecuencia de ello habrá manifestaciones a nivel del SNC, aparato cardiovascular y metabólicas.

Aunque existe una buena correlación entre las manifestaciones clínicas y las concentraciones sanguíneas de cianuro (tóxicas a partir de 40 mmol/L y potencialmente mortales a partir de 100 mmol/L), esta técnica analítica no se encuentra disponible en la gran mayoría de centros sanitarios, por lo que el diagnóstico de intoxicación por cianuro en las víctimas de incendios debe realizarse por criterios clínicos y con la ayuda de análisis más asequibles, aunque menos específicos, como el ácido láctico, con el que el nivel de cianuro tiene una estrecha relación.

> CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la inhalación de cianhídrico son variables en función de la cantidad inhalada y el tiempo de exposición, pudiendo haber desde casos asintomáticos hasta la muerte en escasos minutos. Los signos y síntomas de la intoxicación pura por cianuro son muy similares a los que se generan por otras causas tóxicas de hipoxia tisular:

- La sintomatología comienza “rápidamente”, antes de 1 minuto tras la inhalación del gas y algo después desde la ingesta de una sal.
- Inicialmente los pacientes tendrán taquipnea y taquicardia, acompañada de cefalea, confusión, mareo, debilidad, zumbidos y náuseas/vómitos.
- Conforme progresa el cuadro los pacientes hiperventilan, sufren hipotensión arterial y una depresión miocárdica.
- Finalmente aparecen arritmias, estupor, coma y convulsiones que culminan en una parada cardiorrespiratoria y muerte.

En resumen, este tóxico puede producir manifestaciones clínicas a nivel de distintos aparatos y sistemas (Tabla 1).

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la intoxicación por cianuro.

Alteraciones neurológicas	Alteraciones cardiovasculares	Alteraciones metabólicas
■ Confusión	■ Hipotensión	■ Acidosis metabólica láctica
■ Convulsiones	■ Arritmias	
■ Coma	■ Angor	
	■ Infarto	
	■ Parada cardiaca	

Clínicamente los enfermos pueden llegar en distintas situaciones que trataremos de describir a continuación:

- **Casos asintomáticos:** en dicha situación practique una gasometría, y si no hay acidosis metabólica puede descartar la intoxicación; de todos modos, tome las constantes clínicas, haga un ECG y si son normales puede darle el alta si han pasado más de 2 horas desde la exposición.

Si constata acidosis metabólica, solicite un ácido láctico, vuelva a tomar las constantes y repita el equilibrio ácido base. Es muy probable que el enfermo comience con clínica más florida.

- **Pacientes sintomáticos con taquipnea y ansiedad:** Es el modo más frecuente de presentación, debido a la ansiedad que crea la exposición a un tóxico potencialmente mortal. Tome las constantes, practique una gasometría y haga un ECG, y si todo es normal proceda al alta si ha pasado más de 2 horas desde la exposición. Si constata acidosis metabólica pida un lactato y piense que sí tiene una intoxicación real por cianuro.
- **Pacientes sintomáticos con taquipnea, acidosis metabólica, trastornos de conducta-conciencia (cefalea, agitación, estupor, coma, convulsiones) y alteraciones cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, shock):** Es un caso grave que debe tratar de forma rápida y contundente.
- **Pacientes en paro cardiorrespiratorio:** el paciente es encontrado en parada cardiorrespiratoria o la presenta poco después de ser visto.

Se consideran factores de riesgo en la intoxicación por gas cianuro el tiempo de permanencia en el lugar del accidente, las concentraciones de tóxicos inhaladas por el paciente (peor pronóstico en espacios cerrados), la existencia previa de cardiopatía isquémica, neumopatías, anemia y el ser anciano o niño.

En función de la complejidad y gravedad del cuadro pueden surgir complicaciones del tipo de la rhabdomiolisis, síndrome coronario agudo, encefalopatía hipóxica y muerte.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A nivel extrahospitalario pueden ser útiles la:

- Pulsioximetría convencional.
- Pulxicoximetría (técnica que mide SatO_2 , COHb y MetHb). Será de ayuda para distinguir la intoxicación por CNH de la intoxicación por monóxido de carbono, pues en la primera la carboxihemoglobina (COHb) será normal.
- Ácido láctico (algunos Sistemas de Emergencias extrahospitalarios son capaces de cuantificarlo). Dicha técnica que ayudará en la toma de decisiones terapéuticas, pues sugiere la presencia un cianuro alto y la necesidad de utilizar un antídoto eficaz.

A nivel hospitalario para la valoración de casos moderados-graves será necesario valorar solicitar una analítica, extrayendo la muestra “antes” (Figura 2) de administrar el antídoto de elección. En dicha analítica se contemplará:

- Hemograma.
- Bioquímica general con CPK (puede haber rhabdomiolisis).
- Es esencial pedir un lactato (ácido láctico ≥ 10 mmol/L indica más de $40 \mu\text{mol/L}$ de cianuro y necesidad de tratamiento antidótico para el CN).
- Troponina.
- Gasometría arterial.
- Cooximetría (medición de COHb y MetHb).
- Monitorización por pulsoximetría.
- ECG con 12 derivaciones y monitorizar según los casos el ECG y tensión arterial.
- Radiografía de tórax es casi obligada.

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en:

- Historia clínica (sospecharlo si es una persona que trabajando en una industria o laboratorio donde se utilice cianuro).
- Es muy típica la pérdida de conciencia casi inmediata.
- Lactato muy elevado (una intoxicación real por gas cianhídrico ha de cursar con acidosis metabólica hiperlactacidémica).

El CNH no se determina de forma habitual en los hospitales, por tanto hay que sospechar y decidir por la clínica antes de tener resultados analíticos específicos. También es posible determinar la concentración de tiocianatos en sangre u orina, pero habitualmente tampoco está disponible esta técnica con carácter de urgencia en los hospitales. Hay que insistir en que la presencia de una analítica con una acidosis metabólica y un lactato muy elevado (ácido láctico ≥ 10 mmol/L indica más de $40 \mu\text{mol/L}$ de cianuro) nos deberá hacer sospechar del cianuro.

A la hora de establecer un diagnóstico diferencial, habrá que hacerlo con:

- Coma metabólico o estructural.
- Convulsiones.
- Intoxicación por ácido sulfhídrico o monóxido de carbono.
- Toxicidad de fármacos.

> TRATAMIENTO

Será preciso que los bomberos con equipo autónomo de respiración (nunca lo deberá hacer la policía, guardia civil, técnicos o sanitarios sin EPI) saquen a la víctima del lugar contaminado a un lugar seguro. Aunque el cianuro es muy volátil, será necesario valorar si hace falta la utilización de equipos de protección individual (EPI) y la descontaminación de las víctimas para evitar contaminación secundaria de los sanitarios intervinientes (Figura 3). En lugar seguro, se aplicarán las medidas de soporte vital y de reanimación cardiopulmonar que fuesen precisas.



Figura 2. En la intoxicación por cianuro es aconsejable sacar las muestras de sangre para analítica "antes" de administrar hidroxocobalamina.

El tratamiento básico consiste en administrar oxígeno a la más alta concentración posible (100%), de forma continua y lo más precoz posible, acompañado del antídoto de primera elección, la hidroxocobalamina. La administración inmediata de hidroxocobalamina se hará en los enfermos en los que se sospeche intoxicación por cianuro. Los criterios actuales de administración de hidroxocobalamina son:

- Que tenga alteraciones neurológicas (confusión, coma, agitación, convulsiones) y además presenta “una” de las siguientes tres circunstancias:
 - Bradipnea (< 12 rpm) o parada respiratoria o cardiorrespiratoria.
 - Shock o hipotensión.
 - Lactato ≥ 8 mmol/L o acidosis láctica.

La máxima eficacia de la hidroxocobalamina se ha visto en pacientes que han inhalado el gas, están en coma y tienen hipotensión. Su dosis inicial intravenosa es de 5 g a pasar en 15 min en adultos o 70 mg/Kg de peso en niños (Tabla II).

Puede repetirse la dosis una vez (5 g más) si persiste sintomatología o inestabilidad hemodinámica. Hay grupos que aconsejan administrar un total de 10 g en los pacientes que están en parada cardiorrespiratoria y se inician las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

La hidroxocobalamina es un antídoto seguro, que si se administra erróneamente no conlleva riesgos para el paciente. Las reacciones adversas son leves:

- Es típica una coloración rosácea de piel y color vino tinto de orina (Figura 4) que persiste varios días.
- Puede elevar unas horas la tensión arterial.
- Se pueden producir interferencias analíticas con GOT, bilirrubina total, creatinina, magnesio, hierro y otros analitos cuantificados con determinadas técnicas analíticas.

Si se puede, es mejor sacar una muestra para analítica (en el medio extrahospitalario u hospitalario) antes de la administración de la hidroxocobalamina.

Otros antídotos para el cianuro (nitritos o EDTA dicobalto) no se aconsejan en la intoxicación por este gas tóxico:



Figura 3. Bomberos con equipos de protección individual (EPI) evacuando en un simulacro a una víctima contaminada con cianuro en una forma que persiste en su superficie corporal.

Tabla 2. Cálculo dosis inicial pediátrica y del adulto de hidroxicobalamina.

Peso (Kg)	Dosis* (mg)	Volumen** (ml)	ml/h a pasar en 15 min en bomba***
5	350	14	56
10	700	28	112
15	1.050	42	168
20	1.400	56	224
25	1.750	70	280
30	2.100	84	336
35	2.450	98	392
40	2.800	112	448
45	3.150	126	504
50	3.500	140	560
55	3.850	154	616
60	4.200	168	672
65	4.550	182	728
70	4.900	196	784
>70 o adultos	5.000	200	800

*La dosis inicial es de 70 mg/Kg, puede administrarse una segunda dosis dependiendo de la gravedad y respuesta clínica.

**Cada ml de la solución reconstituida contiene 25 mg de hidroxicobalamina.

***Recuerde que hay que diluir el contenido de 5 g en 200 ml de cloruro sódico al 0,9% (suero fisiológico). Información acorde con bomba volumétrica Alaris® GP Plus GuardRails. Los datos no tienen por qué corresponder con otra marca comercial.

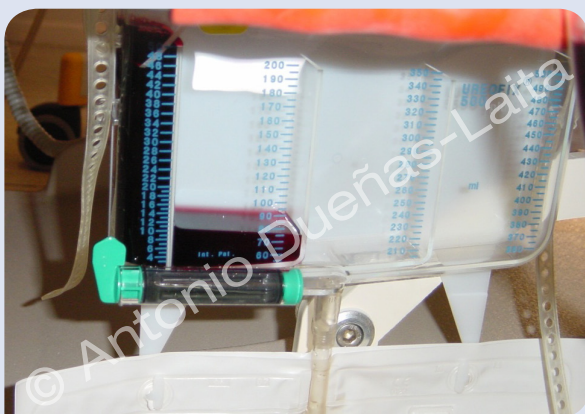


Figura 4. Color vino tinto de la orina típico tras la administración intravenosa de hidroxicobalamina.

- Los agentes metahemoglobinizantes como los nitritos de amilo y sódico. Estas sustancias generarían la formación de metahemoglobina, la cual se uniría al CN formando cianometahemoglobina. Aunque los nitritos han sido usados desde los años 30 en la intoxicación por cianuro (*Cyanide antidote kit* – nitritos y tiosulfato), hoy en día se consideran de segunda elección por la Agencia Europea del Medicamento.
- Una segunda opción terapéutica es el empleo de donantes de azufre, como el tiosulfato sódico ($S_2O_3Na_2$), el cual facilitaría la unión del CN al azufre a través de la rodanasa, formando una sustancia menos tóxica, el tiocianato. El tiosulfato es, pues, una posibilidad de tratamiento en las víctimas de cianuro, pero tiene el inconveniente de que el proceso enzimático es muy lento, no siendo rentable clínicamente su uso como primera opción en intoxicados de este tóxico.
- Por último, estarían los fármacos que contienen cobalto (Co): el edetato dicobáltico (EDTA- Co_2). El EDTA- Co_2 por sus efectos secundarios (hipotensión, arritmias, convulsiones, vómitos, reacciones alérgicas y otros) está desaconsejado también su empleo en estos pacientes, aunque si no se dispone de hidroxicobalamina sería una opción a dosis de 600 mg/iv en 10 min (300 mg si pesa menos de 35 Kg), repetible una sola vez a los 30 min (solo 300 mg o 150 mg si pesa menos 35 Kg), si el paciente evoluciona mal.

Si a pesar de las anteriores medidas la evolución es mala, añadir tiosulfato sódico, 50 mL de una solución al 20% disuelta en 100 mL de suero fisiológico a pasar en 10 min.

Finalmente, el tratamiento sintomático de la acidosis metabólica, las convulsiones, la hipotensión y otras complicaciones será esencial.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ PARAQUAT Y DIQUAT

MÓDULO 7

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Paraquat y diquat

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Ignacio Herranz Duarte, Marta Ruiz Mambrilla

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El paraquat y el diquat son bipyridilos con efecto herbicida (Figura 1) no selectivo de elevada eficacia, bajo coste y ausencia de acumulación en el medio ambiente. Los principales derivados son:

- Paraquat.
- Dicloruro de paraquat.
- Bis metilsulfato de paraquat.
- Diquat.
- Diquatdibromuro.

El paraquat fue introducido en los años 60 y tiene diversos nombres comerciales y, al menos, dos formas diferentes de presentación:

- Gránulos que contienen un 2,5% de paraquat y 2,5% de diquat.
- Líquido concentrado al 20-40%.
- En España el producto más empleado es el paraquat al 20% para preparar “aerosoles”.

El diquat está disponible comercialmente en soluciones acuosas al 15-25% y en gránulos solubles en agua al 2,5%.

La mayoría de las intoxicaciones mortales son debidas a la utilización de paraquat con fines suicidas. Dosis orales de 10-20 ml de paraquat al 20% (2-4 g) pueden llegar a producir la muerte.



Figura 1. El área amarilla es una zona donde se ha utilizado paraquat como herbicida.

Su mortalidad por dicha vía supera el 80% de los casos, considerándose una de las sustancias más tóxicas que existen.

La exposición cutánea o la inhalación son mucho menos tóxicas, pues prácticamente no se absorbe, aunque puede irritar la piel o la vía aérea. También se han descrito casos muy esporádicos de intoxicación por administración subcutánea, intramuscular, intravenosa y vaginal.

La patología crónica por exposición a paraquat está mal tipificada, siendo el riesgo laboral aparentemente escaso.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción más probable de toxicidad humana de estos herbicidas está relacionado con la:

- Formación de radicales libres (O_2^- , HO_2^-).
- Depleción de la superóxidodismutasa.
- Depleción de NADPH.
- Destrucción de la estructura celular.
- Anulación de la funcionalidad celular.

Se sabe que el efecto tóxico aumenta en presencia de oxígeno. Por otro lado, el paraquat y diquat tienen una clara e intensa acción irritante en piel y mucosas, pudiendo llegar a ulcerar.

La absorción digestiva es baja (menos del 10%) pero rápida y suficiente para causar la muerte. Los principales datos toxicocinéticos de paraquat son:

- t_{max} = 2-4 horas.
- $t_{1/2}$ = 5 horas (fase rápida) y 120 horas (fase lenta).

Cuando el paraquat es ingerido en presencia de alimentos en el estómago, disminuye su biodisponibilidad, reduciendo el riesgo.

El paraquat se acumula en pulmón, riñón, corazón, hígado y músculo. Sin embargo, el diquat con es captado por el pulmón, no induciendo fibrosis pulmonar. Asimismo, el paraquat no es metabolizado sino reducido a un radical libre muy inestable que, a su vez, es reoxidado a un radical superóxido. La reducción del paraquat se va a asociar también a una oxidación del NADPH.

> CUADRO CLÍNICO

La exposición cutánea u ocular puede producir irritación, úlceras y opacidad corneal.

Pero el cuadro más grave lo puede producir la ingesta oral de tan solo 30-50 mg/Kg (equivalente a uno o dos sorbos de la preparación comercial más habitual en nuestro medio), siendo en general el pronóstico de cualquier ingesta muy malo. La clínica puede desarrollarse en tres fases.

Fase primera (horas)

- Náuseas, vómitos, diarrea.
- Dolor orofaríngeo, epigástrico o abdominal.
- Hemorragia o perforación gástrica.
- “Ingesta masiva” o fase hiperaguda (> 55 mg/Kg de paraquat): shock cardiogénico, edema pulmonar, lesiones hepáticas o renales, muerte (12-24 horas).
- Forma subaguda (ingestas < 30 mg/Kg), en la que puede detectarse una leve afectación hepática, renal y pulmonar, que pueden mejorar progresivamente y llegar a curar sin secuelas.

Fase segunda (se inicia a los 2-5 días)

- Insuficiencia renal (necrosis tubular) potencialmente reversible al cabo de 2-3 semanas. La insuficiencia renal es más acusada con el diquat.
- Lesión hepática moderada y corresponde a una necrosis centrolobulillar.

Fase tercera (se inicia a los 5-10 días)

- Insuficiencia respiratoria hipoxémica e infiltrado pulmonar bilateral que evolucionan rápidamente a una fibrosis pulmonar gravísima que conduce a la muerte en 4 semanas. Esto no ocurre con el diquat.

En general, la aparición de hipopotasemia e hipotermia han sido descritos como predictores independientes de muerte. También la presencia de úlceras esófago-gástricas o de insuficiencia renal son marcadores clínicos de mal pronóstico. Entre las complicaciones descritas de la intoxicación por paraquat están:

- Causticación digestiva (Figura 2).
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia respiratoria.
- Fallo multiórgano.
- Muerte.

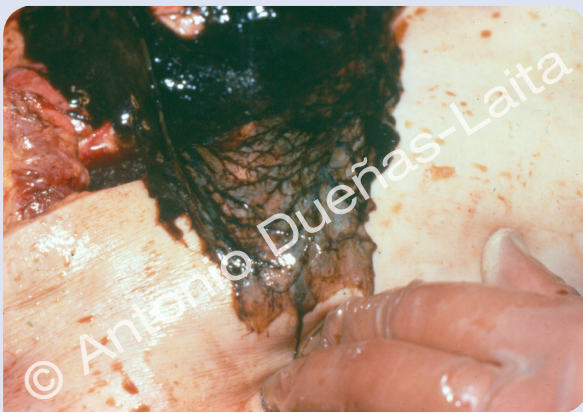


Figura 2. Causticación gástrica por paraquat (gentileza del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid).

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de una ingesta de este tipo de herbicidas se deberá realizar inicialmente y repetir si se precisa:

- Analítica:
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucosa, electrolitos, función renal y hepática.
 - Gasometría arterial.
 - Coagulación.
 - Sistemático y sedimento de orina.
 - Niveles de paraquat en sangre y/o detección de orina.
 - Se deberá ir repitiendo la analítica cada 12-24 horas hasta que se considere preciso.
- ECG.
- Pulsioximetría.
- Endoscopia esófago-gástrica.
- Radiografía de tórax (diariamente).
- Radiografía de abdomen en decúbito supino y bipedestación.
- Otras, si precisa (TAC toraco-abdominal).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basará en la historia clínica: intentar identificar el producto utilizado y la actividad del paciente, vía de exposición, cantidad, presencia de alimentos y síntomas. Los hallazgos iniciales típicos, (depilación lengua, lesión descamativa o escaras en labios o mucosa oral) también podrán orientar hacia la ingesta de estos productos, si el paciente no lo ha confesado.

El paraquat se puede medir en plasma y orina en algunos hospitales, pero no es lo habitual. Existen dos tipos de técnicas:

- Test en orina con ditionito sódico (*sodium dithionite*): permite cualitativamente confirmar la presencia o no de paraquat en la orina de una persona expuesta. Un mL de una solución al 1% de ditionito sódico (disponible habitualmente en los laboratorios de hematología), se añade a 10 mL de orina. El viraje a un color azul indica ingesta de paraquat. Un test negativo con buena función renal, practicado entre las 2 y las 10 horas de una supuesta ingesta de paraquat descarta al menos una dosis tóxica.
- Medicación de los niveles en plasma: esta cuantificación es de sumo interés al estar bien establecida una curva pronóstica en función de los resultados (Figura 3).

En ocasiones, habrá que hacer el diagnóstico diferencial de la ingesta o exposición a paraquat o diquat con:

- Ingesta de otros herbicidas (glifosato) o insecticidas organofosforados, carbamatos u organoclorados.
- Ingesta de cáusticos.
- Hemorragia digestiva.
- Perforación gástrica o esofágica.

> TRATAMIENTO

Se debe de ingresar todo paciente ante solo la sospecha de haber ingerido una mínima cantidad de paraquat o diquat. Ingestas de paraquat al 20% de 10-20 ml en adultos o 4-5 ml en niños pueden producir la muerte. Para el diquat al 20%, en el adulto, se precisan 30-60 ml para que sea mortal.

El tratamiento ha de ser temprano y agresivo en una UVI, ya que tiene una altísima mortalidad. Éste se basará en los siguientes pilares:

- Aspiración gástrica (aún a riesgo de riesgo de perforación) y carbón activado (100 g) a dosis repetidas (24 horas).
- La contaminación de piel y mucosas habrá de ser lavada con agua abundante.
- Tratar convencionalmente la causticación digestiva, si existe.
- Hemoperfusión con carbón activado (2 sesiones tempranas de 6 horas). Si se comienza dentro de las 2 horas posteriores a la ingesta, su eficacia es máxima.
- Tratar la insuficiencia respiratoria aguda con intubación y ventilación mecánica, pero con la FiO_2 más baja posible (hasta llevar al paciente a una PaO_2 de unos 60 mm), ya que el oxígeno agrava las reacciones de peroxidación lipídica pulmonar. Se podrá recurrir a CPAP y PEEP como alternativa.
- Ciclofosfamida 15 mg/Kg iv 2 días en suero glucosalino a pasar en 2 horas más 1 g/día de metilprednisolona iv en glucosalino 3 días iv y luego continuar con dexametasona 10 mg/8 horas iv 14 días o hasta que la $PaO_2 > 80$ mm.
- Valorar trasplante pulmonar tardío.
- Medidas sintomáticas y de soporte serán esenciales:
 - Reponer pérdidas de líquidos.
 - Hemodiálisis para la insuficiencia renal.
 - Tratar convulsiones.
 - Tratar otras complicaciones.

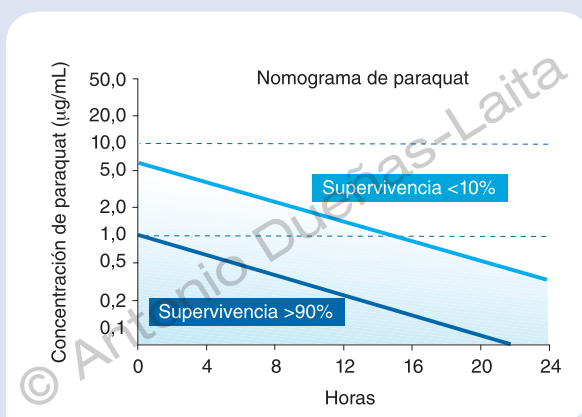


Figura 3. Porcentaje de supervivencia en la intoxicación por paraquat en función de los niveles plasmáticos y el tiempo transcurrido.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ HUMO DE INCENDIOS

MÓDULO 8

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Humo de incendios

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Fernando Ayuso Baptista

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El humo de un incendio es una mezcla de partículas carbonáceas suspendidas en aire caliente y gases tóxicos. La intoxicación por humo es la principal causa de morbimortalidad en los incendios. Más del 80% de las muertes son debidas al humo (Figura 1) y a quemaduras en la vía aérea y no a las quemaduras corporales o politrauma.

Los gases que puede contener el humo de un incendio son:

- Ácido cianhídrico.
- Acroleína.
- Aldehídos.
- Amoníaco.
- Clorhídrico.
- Fosgeno.
- Monóxido de carbono.
- Óxido de azufre.
- Óxidos de nitrógeno.

El monóxido de carbono (CO) y fundamentalmente el ácido cianhídrico (CNH), son los que van a provocar la anoxia tisular, que puede llevar a la muerte del paciente. En la Tabla I se resume el mecanismo de acción de cada uno de los gases que componen el humo.



Figura 1. El humo de los incendios es la principal causa de morbimortalidad.

Tabla 1. Composición del humo de incendios y mecanismo de acción.

Gases tóxicos no irritantes de la vía aérea	Gases tóxicos irritantes de la vía aérea
■ Cianuro	■ Ácido clorhídrico
■ Monóxido de carbono	■ Acroleína
	■ Aldehídos
Gases asfixiantes simples	■ Amoniaco
■ Dióxido de carbono	■ Benceno
	■ Formaldehído
Partículas	■ Fosgeno
■ Hollines de carbón	■ Óxidos nitrosos

La inhalación de humo de incendios representa la principal causa de intoxicación por cianuro (CN) en los países desarrollados y provoca miles de muertos en todo el mundo cada año. El cianuro proviene fundamentalmente de la combustión de materiales sintéticos como:

- Acrílicos.
- Melamina.
- Nylon.
- Plásticos.
- Poliacrilonitrilo.
- Poliamida.
- Poliuretanos.
- Resinas.
- En menor medida, de materias naturales como lana, seda, algodón, papel, madera.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El humo va a generar daño por diferentes mecanismos. En conjunto va a ser un síndrome por inhalación de gases tóxicos (CO, CN), privación de oxígeno y daño térmico.

En primer lugar, existe una lesión térmica por temperatura elevada que puede provocar lesiones en la vía aérea de tipo inflamatorio, ulcerativo o necrótico. También la obstrucción e irritación de la vía aérea por los gases irritantes actuará generando, en mayor o menor medida, inflamación, broncoespasmo y excepcionalmente pueden inducir edema agudo de pulmón no cardiogénico. Por otro lado, habrá una hipoxia por empobrecimiento del oxígeno respirado con:

- O₂ del 15-18% produce disnea de esfuerzo.
- O₂ del 10-14% produce disnea de reposo.
- O₂ 6-8% provoca pérdida de consciencia y la muerte en 6-8 minutos.

Pero fundamentalmente la toxicidad sistémica grave de CO y CN producirá una intoxicación aguda inmediata y muy grave que generará daños por los siguientes mecanismos:

- Inhibición de la respiración celular a nivel de la citocromo oxidasa mitocondrial.
- Disminución del transporte de oxígeno, por formación de carboxihemoglobina (COHb).
- Depresión respiratoria central.

Finalmente, la presencia de partículas (hollines) es poco tóxica, pero podría incrementar las resistencias de la vía aérea y, a la vez, constituye un buen marcador clínico de la inhalación de humo.

> CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es extraordinariamente variable en función de la duración de la exposición al humo, concentraciones en éste de los distintos tóxicos y su temperatura. Se pueden dar las siguientes manifestaciones:

- **Alteraciones neurológicas:** cefalea, debilidad muscular, confusión, convulsiones, coma.
- **Alteraciones cardiovasculares:** taquicardia, síndrome coronario agudo (angor, infarto), arritmia, hipotensión, parada cardiorrespiratoria.
- **Alteraciones respiratorias:** rinorrea, tos, dolor de garganta o cuello, estridor laríngeo, disfagia, esputo carbonáceo, irritación ocular, disnea, laringoespasma, cianosis, broncoespasmo, neumonitis, edema agudo de pulmón no cardiogénico.
- **Alteraciones metabólicas o de otro tipo:** acidosis metabólica (láctica) y, excepcionalmente, se han visto cuadros de metahemoglobinemia.

Se consideran factores de riesgo en la inhalación de humo los siguientes:

- Tiempo de permanencia en el incendio.
- Concentraciones de tóxicos inhaladas por el paciente (peor pronóstico en espacios cerrados).
- Existencia previa de cardiopatía isquémica.
- Neumopatías.
- Anemia.
- Ser anciano o niño.

En función de la complejidad y gravedad de cuadro pueden surgir complicaciones del tipo de la rabdomiolisis, edema agudo de pulmón no cardiogénico, síndrome coronario agudo, síndrome tardío por CO, encefalopatía hipóxica y muerte.

El pronóstico de los pacientes es muy variable, oscilando desde cuadros muy leves con alta en pocas horas a lesiones cerebrales irreversibles por anoxia o la muerte casi inmediata en el lugar del incendio. Se debe de mantener una observación mínima hospitalaria de 8 horas y se podrá dar el alta a los pacientes que tras el tratamiento no presenten síntomas y su COHb sea inferior a 1-2%.

Por último, es necesario advertir a los pacientes de que en los 2-7 días siguientes pueden presentar mialgias, astenia y/o cuadro pseudogripal.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A nivel extrahospitalario será de ayuda:

- Pulsioximetría convencional.
- Pulsicooximetría (técnica que mide SatO_2 , COHb y MetHb). Con ella se puede distinguir la intoxicación por CNH de la intoxicación por monóxido de carbono, pues en la primera la carboxihemoglobina (COHb) será normal.
- Ácido láctico (algunos Sistemas de Emergencias extrahospitalarios son capaces de cuantificarlo). Dicha técnica ayudará en la toma de decisiones terapéuticas, pues sugiere la presencia un cianuro alto y la necesidad de utilizar un antídoto eficaz.

A nivel hospitalario, para la valoración de casos moderados-graves será necesario solicitar una analítica, extrayendo la muestra “antes” (Figura 2) de administrar el antídoto de elección. En dicha analítica se contemplará:

- Hemograma.
- Bioquímica general con CPK (puede haber rabdomiolisis).
- Es esencial pedir un lactato (ácido láctico ≥ 10 mmol/L indica más de 40 $\mu\text{mol/L}$ de cianuro y necesidad de tratamiento antidótico para el CN).
- Troponina (el humo y el CO pueden producir un síndrome coronario agudo).
- Gasometría arterial.
- Cooximetría (medición de COHb y MetHb).
- Monitorización por pulsioximetría.
- ECG con 12 derivaciones y monitorizar según los casos el ECG y tensión arterial.
- La radiografía de tórax es casi obligada.

En relación a esta última técnica, recordar que no hay que fiarse de los pulsioxímetros convencionales, confunden la OHb con la COHb y pueden dar una SatO_2 falsamente normal, y estar muriéndose el paciente por CO y/o cianuro. Por otro lado, la pulsicooximetría no comete ese error, pero es más delicada y puede dar falsos positivos y negativos de COHb. Además, su correlación con la cooximetría en sangre no es exacta.



Figura 2. En la intoxicación por humo de incendios es aconsejable sacar las muestras de sangre para analítica “antes” de administrar hidroxibalamina, pues ésta podría interferir con los resultados de la bioquímica y cooximetría.

También será necesario en función de la clínica la medición de flujo pico (*peak-flow*), si se precisa. Entre las técnicas de imagen antes citadas la radiografía de tórax es casi obligada (al principio será normal, pero es preciso repetirla a las 12-24 horas para poder observar evolución). Eventualmente habrá que valorar realizar una fibroscopia de la vía aérea de la zona supra y/o infraglotica y pensar en un TAC y/o RM craneal si hay clínica neurológica.

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es sencillo, se basa en la historia de exposición al humo de incendio. Se consideran hallazgos típicos la presencia de:

- Hollines en nariz, boca, esputo o tubo endotraqueal, todo ello sugiere intoxicación por CN.
- Presencia de dolor de garganta y cambio de voz que reflejan lesión térmica.
- Quemaduras en orificios nasales, faringe, abrasiones corneales, estridor laríngeo que indican lesión térmica.

El diagnóstico diferencial de intoxicación por humo de incendio plantea pocas dudas por la historia clínica (el paciente viene de un fuego). Se confirmará o descartará la intoxicación por CO mediante cooximetría (medición de la carboxihemoglobina –COHb-) o pulsicooximetría. Se interpreta clínicamente que existe intoxicación por cianuro (CN) si se observa lo siguiente:

- Restos de hollín en boca, faringe (**Figura 3**), esputo o tubo endotraqueal.
- Alteraciones neurológicas (confusión, coma, agitación, convulsiones).
- Presencia de “una” de las siguiente circunstancias:
 - Bradipnea (< 12 rpm) o parada respiratoria o cardiorrespiratoria.
 - Shock o hipotensión.
 - Lactato ≥ 8 mmol/L o acidosis láctica.

En los hospitales no se puede medir de rutina el cianuro en sangre, pero se sabe que un ácido láctico ≥ 10 mmol/L indica más de 40 mmol/L de cianuro, por tanto, se pedirá siempre un lactato.



Figura 3. Observar la presencia de hollín en faringe y cuerdas vocales durante la intubación es un buen marcador de inhalación de humo y sugiere intoxicación por cianuro.

> TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación por humo requiere una rigurosa individualización de la terapéutica.

Primero, habrá que valorar la necesidad de intubación. Cuando sea necesaria, ésta se hará de forma temprana pues posteriormente puede ser difícil por edema orofaríngeo y/o quemaduras de la vía aérea. La administración de oxígeno al 100% humidificado en mascarilla con reservorio será fundamental. En el caso de los niños se aconseja proteger los ojos para evitar lesiones por la sequedad asociada a su empleo. Si el enfermo precisa de intubación poner FiO_2 de 1.

El segundo pilar, tan importante como el primero, del manejo será la administración inmediata de hidroxocobalamina en los enfermos en los que se sospeche intoxicación por humo rico en cianuro. Los criterios actuales de administración de hidroxocobalamina son:

- Paciente que tenga restos de hollín en boca, faringe o esputo y alteraciones neurológicas (confusión, coma, agitación, convulsiones) y además presenta “una” de las siguientes tres circunstancias:
 - Bradipnea (< 12 rpm) o parada respiratoria o cardiorrespiratoria.
 - Shock o hipotensión.
 - Lactato \geq 8 mmol/L o acidosis láctica.

La máxima eficacia de la hidroxocobalamina se ha visto en pacientes que han inhalado humo, están en coma y tienen hipotensión (Figura 4).

La dosis inicial intravenosa de hidroxocobalamina es de 5 g a pasar en 15 min en adultos o 70 mg/Kg de peso en niños (Tabla II). Puede repetirse la dosis una vez (5 g más), si persiste sintomatología o inestabilidad hemodinámica. Hay grupos que aconsejan administrar un total de 10 g en los pacientes que están en parada cardiorrespiratoria y se inician las maniobras de reanimación cardiopulmonar.



Figura 4. Equipo de emergencias extrahospitalario tratando un intoxicado por humo de incendio.

Tabla 2. Cálculo dosis inicial de dehidroxicobalamina pediátrica y en adulto.

Peso (Kg)	Dosis* (mg)	Volumen** (ml)	ml/h a pasar en 15 min en bomba***
5	350	14	56
10	700	28	112
15	1.050	42	168
20	1.400	56	224
25	1.750	70	280
30	2.100	84	336
35	2.450	98	392
40	2.800	112	448
45	3.150	126	504
50	3.500	140	560
55	3.850	154	616
60	4.200	168	672
65	4.550	182	728
70	4.900	196	784
>70 o adultos	5.000	200	800

*La dosis inicial es de 70 mg/Kg, puede administrarse una segunda dosis dependiendo de la gravedad y respuesta clínica.

**Cada ml de la solución reconstituida contiene 25 mg de hidroxocobalamina.

***Recuerde que hay que diluir el contenido de 5 g en 200 ml de cloruro sódico al 0,9% (suero fisiológico). Información acorde con bomba volumétrica Alaris® GP Plus GuardRails. Los datos no tienen por qué corresponder con otra marca comercial.

La hidroxocobalamina es un antídoto seguro, que si se administra erróneamente no conlleva riesgos para el paciente. Las reacciones adversas son leves:

- Es típica una coloración rosácea de la piel (Figura 5) y color vino tinto de orina (Figura 6) que persiste varios días.
- Puede elevar unas horas la tensión arterial.
- Se han observado interferencias analíticas con GOT, bilirrubina total, creatinina, magnesio, hierro y otros analitos cuantificados con determinadas técnicas analíticas. Por ello, si se puede, es mejor sacar una muestra para analítica (en el medio extrahospitalario u hospitalario) antes de la administración de la hidroxocobalamina.

Otros antídotos para el cianuro (nitritos o EDTA dicobalto) no se aconsejan en la intoxicación por humo de incendios que contenga este tóxico.

El empleo de broncodilatadores también estará indicado en caso de broncoespasmo por los gases irritantes, debiendo administrarse aerosoles de salbutamol e ipratropio y corticoides iv.

Es obvio que el resto de los síntomas o complicaciones requerirá un manejo convencional (quemaduras, traumatismos, edema de glotis, síndrome coronario agudo, neumonías, rabdomiolisis, metahemoglobinemia, etc.).

En algunos casos especiales se podría utilizar oxígeno hiperbárico (Cámara de Oxígeno Hiperbárico). Las indicaciones de la oxigenoterapia hiperbárica están hoy muy discutidas y son controvertidas, pues solo se ha demostrado que previene los trastornos cognitivos leves del síndrome neuropsiquiátrico tardío. Los criterios para indicar traslado a una cámara hiperbárica, si existe una cercana, podrían ser:

- Pérdida de consciencia.
- COHb > 40%.
- Embarazada más COHb superior a 15%.

No obstante, se debe tener claro que no hay que trasladar a la cámara hiperbárica a pacientes inestables (hemodinámica, neurológicamente, etc.) o con criterios de traslado a una Unidad de Quemados o una UVI.

Todos los pacientes deberán ser revisados en una a la consulta externa a los 15 días del episodio agudo, para valorar presencia de síndrome neuropsiquiátrico tardío por CO.



Figura 5. Color rosáceo de la piel típico tras la administración de hidroxocobalamina en un voluntario sano (gentileza de Merck S.L.)



Figura 6. Color vino tinto de la orina típico tras la administración intravenosa de hidroxocobalamina.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ INSECTICIDAS TIPO CARBAMATOS

MÓDULO 9

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Insecticidas tipo carbamatos

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Kevin García Pulido

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Los carbamatos son productos fitosanitarios utilizados, entre otros fines, como insecticidas. Dentro de este grupo, los más empleados con tal objetivo son los alquilcarbamatos. Se utilizan como insecticidas de uso:

- Agrícola.
- Doméstico.
- Para animales de compañía.
- Y en jardinería.

La intoxicación aguda pueden ser de origen laboral, domésticas accidentales e incluso de origen suicida. El insecticida al ponerse en contacto con el organismo puede absorberse por cualquier vía:

- Gastrointestinal (ingesta).
- Respiratoria (inhalación).
- Cutánea.

Los carbamatos pueden estar en el mercado como:

- Líquidos: suspendidos en hidrocarburos que se aplican como esprays o son fumigados como emulsiones.
- Gránulos: para su empleo agrícola.
- Otras: polvos, collares para pulgas, champú de animales domésticos.

Producen un cuadro muy similar al de los insecticidas tipo organofosforados, aunque más benigno. No obstante, pueden producir la muerte. Algunos carbamatos extremadamente tóxicos (aldicarb) pueden incorporarse a melones, sandías, uvas y otras frutas y producir intoxicaciones agudas. Se han descrito casos muy graves por inhalación voluntaria de un insecticida matacucarachas doméstico en spray (Figura 1).

En la [Tabla I](#) aparecen los principales insecticidas del grupo de los carbamatos clasificados en función de su grado de toxicidad humana.

> MECANISMO DE ACCIÓN

Los carbamatos inhiben reversiblemente y transitoriamente las enzimas acetilcolinesterasa y pseudocolinesterasa, evitando la hidrólisis e inactivación de la acetilcolina (Ach), lo que da lugar a la acumulación de acetilcolina en el sistema nervioso. Producen, por tanto, una sobreestimulación

Figura 1. Insecticida a base de carbamatos con el que intentó suicidarse una joven inhalando su contenido tras colocarlo directamente en su boca.



Tabla 1. Principales insecticidas del grupo de los carbamatos.

Extremadamente tóxicos	Altamente tóxicos	Moderadamente tóxicos
■ Aldicarb	■ Aminocarb	■ Bufencarb
■ Benfuracarb	■ Bendiocarb	■ Carbaril
■ Carbofurano	■ Dimetano	■ Isoprocab
■ Formetanato	■ Dimetilano	■ MPMC
■ Metomilo	■ Dioxacarb	■ MTMC
■ Oxamilo	■ Metiocarb	■ Pirimicarb
	■ Propoxur	

de los receptores muscarínicos y nicotínicos colinérgicos denominada síndrome colinérgico. En la **Figura 2** aparece un esquema de la neurotransmisión colinérgica.

El mecanismo de acción aludido previamente es similar al de los insecticidas organofosforados, pero al apenas atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), el cuadro clínico es más benigno y tendrá escasas manifestaciones colinérgicas centrales.

Los pacientes con exposición laboral crónica a carbamatos pueden desarrollar más toxicidad aguda de tipo colinérgica tras exposiciones pequeñas a estos insecticidas.

> CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos son variables en función de la cantidad y la vía de exposición. En principio son similares a las producidas por los insecticidas organofosforados, pero más benignos y de menos duración, tardan en aparecer entre 30 minutos y 4 horas aproximadamente tras la exposición aguda.

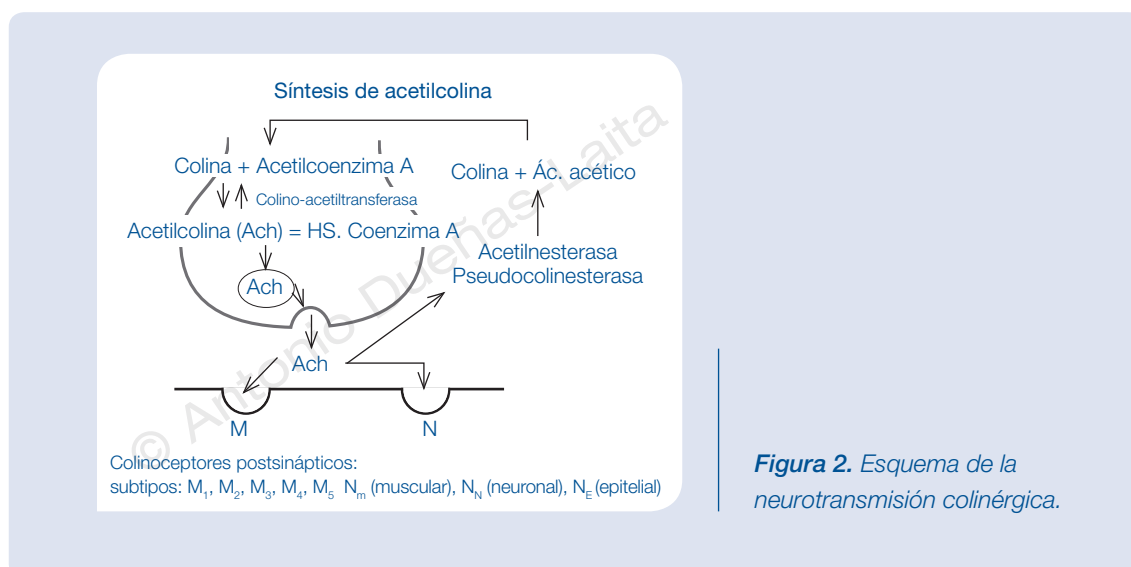


Figura 2. Esquema de la neurotransmisión colinérgica.

Clínicamente se expresa como tres grandes síndromes de tipo colinérgicos que se pueden superponer.

■ **Síndrome muscarínico:**

- Náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Miosis, rubor, incontinencia urinaria y fecal.
- Hipersecreción bronquial, broncoespasmo, sudoración, lagrimeo, sialorrea, diarrea.
- Hipotensión, bradicardia (Figura 3) y alteraciones de la conducción aurículo-ventricular.

■ **Síndrome nicotínico:**

- Astenia, fasciculaciones, mioclonías, debilidad muscular, paresias y parálisis muscular.
- Taquicardia, hipertensión arterial, hiperexcitabilidad miocárdica, arritmias.
- Hipersecreción adrenal con hiperpotasemia e hiperglucemia.

■ **Síndrome central (poco frecuente por atravesar mal la barrera hemato-encefálica):**

- Confusión, coma, convulsiones.
- Depresión respiratoria.

Los niños tienen más efectos centrales y menos muscarínicos o nicotínicos. Se han descrito también pancreatitis o neumonitis química o lipoidea por el hidrocarburo donde algunos insecticidas del grupo carbamatos van disueltos.

Las principales complicaciones del cuadro pueden ser:

- Bradicardia severa y shock.
- Insuficiencia respiratoria.
- Coma y convulsiones.
- Parada cardiorrespiratoria.

La muerte se puede producir por insuficiencia respiratoria, en una primera fase, o por parálisis respiratoria periférica o depresión central en la segunda. Otras causas de muerte son de origen cardiovascular.

El pronóstico de la intoxicación aguda por carbamatos es variable en función de la cantidad y la vía de exposición, pero la ingesta oral de carbamatos con fines suicidas puede ser mortal. Sin embargo, la inhalación accidental de esprays domésticos es de buen pronóstico, pues apenas suelen producir síntomas.

Los casos aparentemente leves de ingesta o exposición cutánea laboral deben de observarse un mínimo de 12-24 horas.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de una exposición de este tipo de insecticidas se deberá realizar inicialmente y repetir, si se precisa:

- Hemograma.
- Bioquímica general incluyendo glucosa, electrolitos, perfil renal, hepático y lipasa (se han descrito pancreatitis).
- Colinesteras sérica y eritrocitaria.
- Gasometría.
- Pulsioximetría.
- ECG y monitorización ECG.
- Rx de tórax (recordar que están descritas neumonitis o edema pulmonar por el hidrocarburo donde pueden estar disueltos).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basará en la historia clínica y laboral y los hallazgos iniciales típicos colinérgicos (con ellos debe ser suficiente para el diagnóstico sindrómico), también podrán orientar hacia la ingesta de estos productos, si el paciente no se ha percibido de su contaminación laboral por un carbamato.

Adicionalmente es posible determinar la colinesterasa sérica (de rutina de algunos hospitales) y eritrocitaria (en laboratorios de referencia), aunque la pauta de tratamiento se establecerá en función de clínica y no de la analítica. En relación a estas determinaciones ha de saber:

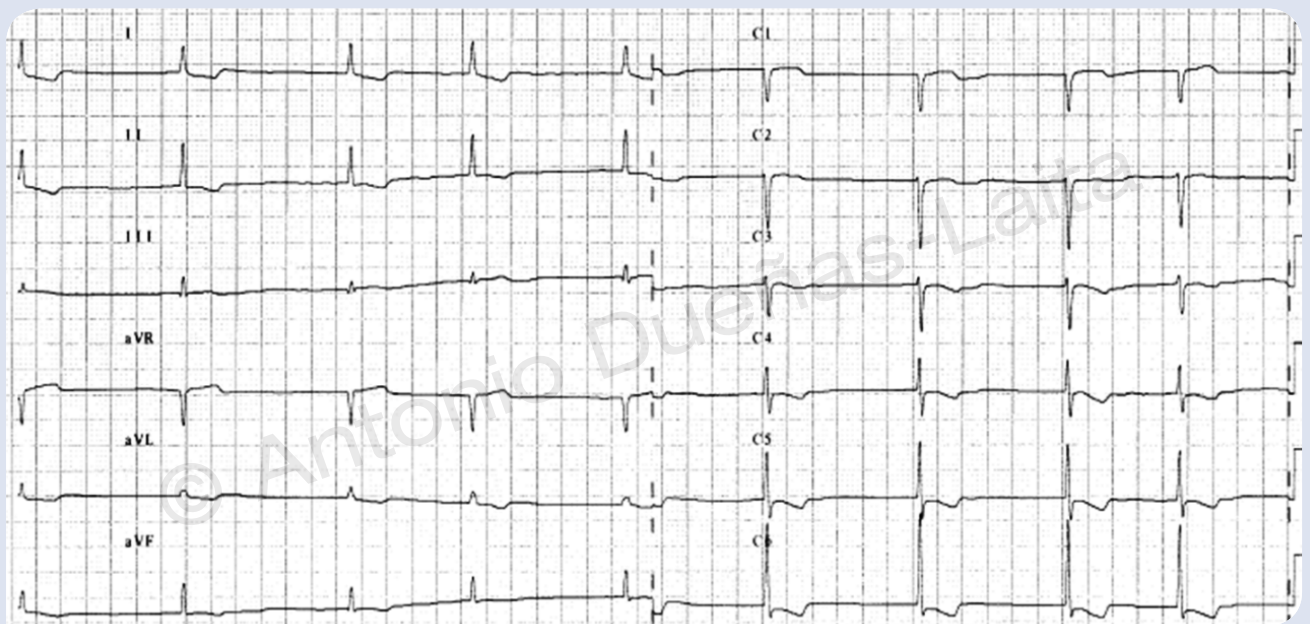


Figura 3. Bradicardia inducida por insecticidas del grupo de los carbamatos (gentileza del Dr. S. Nogue).

- La colinesterasa eritrocitaria correlaciona algo mejor con la clínica que la sérica.
- Descensos superiores de la eritrocitaria a un 50% del nivel basal se asocian a efectos colinérgicos
- Descensos superiores a un 90% del nivel basal se asocian a intoxicaciones graves
- La correlación entre niveles de colinesterasa y clínica leve o moderada es mala y de difícil interpretación.

En algunos laboratorios de referencia es posible cuantificar carbamatos en fluidos orgánicos o alimentos, aunque su utilidad clínica es escasa.

En el diagnóstico diferencial de cuadros compatibles con intoxicación con carbamatos habrá que considerar:

- Gastroenteritis aguda.
- Intoxicación por plantas o setas.
- Miastenia gravis.
- Asma.
- Intoxicación aguda por fármacos colinérgicos.
- Intoxicación por insecticidas organofosforados.

> TRATAMIENTO

- Medidas generales de soporte vital que precise el paciente:
 - Es prioritario el tratamiento de la función respiratoria con oxígeno y aspiración de secreciones y, si es preciso, intubación.
 - Vigile estrechamente la ventilación del paciente (una parada respiratoria siempre es posible).
 - El uso de succinilcolina como relajante muscular, en la intubación, está contraindicado.
- Descontaminación digestiva (casos de ingesta oral):
 - El lavado gástrico estará justificado si se realiza pronto y en ausencia de convulsiones, coma u otras circunstancias (presencia de hidrocarburos en el preparado) que le hagan peligroso.
 - Carbón activado en dosis única y repetida, si las condiciones del paciente lo permiten, añadiendo el antiemético ondansetrón iv para evitar los vómitos.
- Descontaminación superficie corporal (casos de contaminación cutánea laboral):
 - Quitar la ropa al paciente e introducirla en bolsas.
 - Lavado cutánea con agua templada y jabón abundantes.
 - El personal sanitario debe estar con un nivel adecuado de protección respiratoria y cutánea (traje y guantes de nitrilo). Hay que ser cauto, existe la posibilidad de que se contamine secundariamente al manipular el paciente.
- Tratamiento antidótico con atropina (Figura 4):
 - El antídoto de elección del síndrome muscarínico por carbamatos es la atropina. Utilizarla si el paciente tiene bradicardia, sialorrea, broncoplejia, miosis, vómitos o diarrea, entre otros. Recordar que los síntomas nicotínicos o del SNC (coma, parálisis muscular) no mejorarán con este antídoto.
 - Se utiliza un bolo inicial de 1-2 mg iv (0,02 mg/Kg en niños), seguido de nuevas dosis cada 3-5 min hasta conseguir la atropinización (desaparición de la broncosecreción y de la sudoración. No fiarse de la taquicardia o de la disminución de miosis). No hay una dosis fija, se irá tanteando.

- Si precisa, puede seguirse con una perfusión iv continua de 1-10 mg/h (0,02 mg/Kg/hora en niños). En casos muy graves se han llegado a utilizar más de 100 mg en 24 horas. La presencia de una taquicardia sinusal bien tolerada no indica la interrupción del tratamiento.
- La atropina se suspende en caso de intoxicación atropínica (delirio, midriasis, rubor facial, sequedad de piel y mucosas).
- Si no se puede aplicar la atropina por vía intravenosa (en el caso de un paciente con convulsiones, etc.), se usará la vía intramuscular inicialmente.
- Tratamiento antidótico con regeneradores de la colinesterasa (pralidoxima o u obidoxima):
 - Existe discusión si es necesario usar no o no regeneradores de la colinesterasa en la intoxicación por carbamatos, pues espontáneamente esta enzima se regenera sola. Probablemente solo haya que emplearlas si:
 1. Es en una intoxicación mixta organofosforados-carbamatos.
 2. Si se trata de un insecticida inhibidor de la colinesterasa de composición desconocida.
 3. Si es una intoxicación realmente muy grave por carbamatos, con mucho efecto nicotínico.
 - Se puede usar indistintamente pralidoxima o la obidoxima, dependiendo de la disponibilidad de cada país. La dosis de pralidoxima es de 1 g iv (25 mg/Kg en el niño) en 100 mL de suero glucosado a pasar en 1 h y luego cada 6 h, durante 2-3 días en caso necesario. La dosis de obidoxima: 250 mg iv muy lentos, repetibles a las 2 y 4 horas (dosis máxima total: 5 mg/Kg). En el niño, una dosis única de 4 mg/Kg/iv muy lentos.
 - Las oximas deben de suspenderse 12 horas después del cese de la administración de atropina.
- Tratamiento sintomático de:
 - Convulsiones, mioclonías y fasciculaciones: diazepam o clonazepam.
 - Hipotensión: fluidoterapia, dopamina, noradrenalina.
 - Broncoespasmo: inhalación (adicional a la atropina iv) de anticolinérgicos tipo ipratropio o glicopirrolato, si no responde salbutamol.
 - Coma.
 - Neumonitis lipoidea por hidrocarburos.
 - Otras complicaciones.



Figura 4. Atropina utilizada en el tratamiento de la intoxicación por carbamatos.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

MÓDULO 10

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Insecticidas organofosforados

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Jordi Puiguriguer Ferrando, Marta Ruiz Mambrilla

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Los organofosforados son compuestos derivados del ácido fosfórico que contienen carbón. Los organofosforados (OF), al igual que los carbamatos, vistos en el módulo previo, son pesticidas inhibidores de la colinesterasa.

Los organofosforados se emplean como insecticidas (Figura 1) en:

- Agricultura.
- Ganadería.
- Jardinería.
- Hogar.
- Para animales de compañía.
- Combatir plagas de piojos en el ser humano.

Además de su empleo como pesticida, se usan compuestos OF como plastificantes, reactivos químicos, lubricantes, aditivos de la gasolina y para incrementar la resistencia al fuego.

Tienen un alto nivel de toxicidad, pero no plantean problemas de acumulación como los insecticidas organoclorados. Su intoxicación puede ser accidental en el entorno laboral o incluso suicida, habiendo una amplia experiencia de morbilidad por exposición a estos productos en todo el mundo. La intoxicación aguda puede ser por cualquier vía, pues a través de todas ellas se absorben bien:



Figura 1. Avioneta fumigando insecticidas organofosforados.

- Gastrointestinal (ingesta).
- Respiratoria (inhalación).
- Cutánea (contaminación superficie corporal).

Pueden estar en el mercado como:

- Líquidos: suspendidos en hidrocarburos que se aplican como esprays, emulsiones o suspensiones para fumigar.
- Otras: gránulos, resinas, baños, polvos, collares para pulgas, nubes, etc.

Algunos organofosforados (metamidofós u otros) pueden incorporarse a alimentos como la batata, repollo u otros vegetales y producir intoxicaciones agudas. También se han descrito casos de intoxicación por consumo de hierbas medicinales contaminadas.

Las armas químicas denominadas en la jerga militar “agentes nerviosos” (tabún, sarín, somán y agente VX) son productos organofosforados muy potentes desarrollados con fines bélicos. Por otro lado, otros productos inhibidores de la colinesterasa, parecidos a los organofosforados, menos potentes se utilizan como medicamentos: isofluorfenato (glaucoma), piridostigmina y neostigmina (anestesia).

En la **Tabla 1** aparecen los principales insecticidas del grupo de los organofosforados clasificados en función de su grado de toxicidad humana. Los compuestos organofosforados no deben confundirse con compuestos organofosfatos (fosgeno, fosfatos, fosfina o fosfuro), de nombre parecido pero con toxicidad y tratamientos muy diferentes.

Tabla 1. Principales insecticidas del grupo de los organofosforados.

Toxicidad alta	Toxicidad intermedia	Toxicidad intermedia a baja
■ Carbofenotión	■ Acefato	■ Abato
■ Clorfenvinfós	■ Coumafós	■ Clorpirifós
■ Demetón	■ Crufomato	■ Diazinón
■ Disulfotón	■ Dicrotofos	■ Diclorvós (DDVP)
■ Fensulfotión	■ Etión	■ Dimetoato
■ Fonofós	■ Fanfur	■ Fentión
■ Forato	■ Fenitrotión	■ Malatión
■ Fosfamidón	■ Metidatión	
■ Metamidofós	■ Monocrotofós	
■ Mevinfós	■ Ronnel	
■ Paratión	■ Triclorfón	
■ Pirofosfato de tetraetilo (TEPP)		
■ Triortocresilfosfato		
■ Sulfotep		

> MECANISMO DE ACCIÓN

Los organofosforados producen la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (también denominada colinesterasa) en las sinapsis nerviosas, en los eritrocitos y de la butirilcolinesterasa (también denominada pseudocolinesterasa o colinesterasa sérica). La colinesterasa es la encargada de destruir el neurotransmisor acetilcolina (Ach) en la sinapsis, su inactivación produce un aumento de Ach en el receptor y, por tanto, un exceso de manifestaciones colinérgicas, tanto nicotínicas como muscarínicas, centrales y periféricas (síndrome colinérgico o parasimpaticomimético). Pacientes con exposición laboral crónica a OF pueden desarrollar más toxicidad aguda tras exposiciones pequeñas a estos pesticidas.

La inactivación de la colinesterasa se realiza mediante su fosforilación, que es un proceso reversible, y llega un momento en el que la colinesterasa se reactiva de nuevo.

En función del tipo de organofosforados la reactivación de la enzima puede ser extraordinariamente lenta o casi irreversible, a este fenómeno se le denomina envejecimiento de la colinesterasa (Figura 2), de ahí el interés de administrar tempranamente regeneradores de la colinesterasa (pralidoxima u obidoxima).

El mecanismo de acción es similar al de los carbamatos, pero los organofosforados atraviesan la barrera hematoencefálica y el cuadro clínico es más grave y tendrá más manifestaciones colinérgicas centrales. Algunos organofosforados altamente lipofílicos (disulfotón, fentión y otros) pueden acumularse en el tejido graso, generando toxicidad persistente durante varios días tras su exposición.

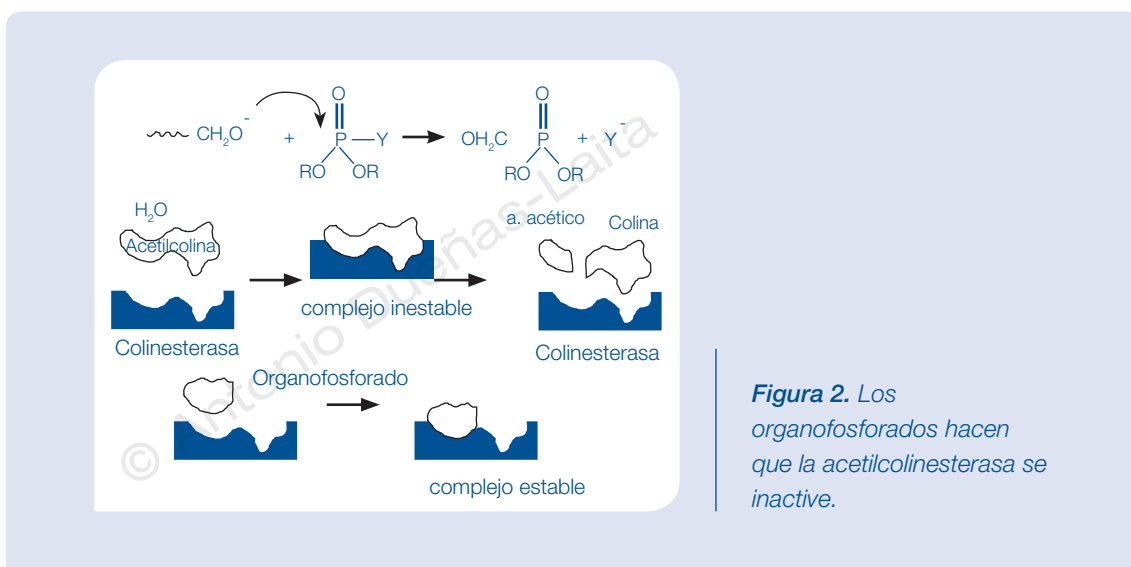


Figura 2. Los organofosforados hacen que la acetilcolinesterasa se inactive.

> CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos son variables en función de la cantidad y la vía de exposición. Son similares a las producidas por los carbamatos, pero más graves y de mayor duración. Tardan en aparecer entre 5 min y 4 horas aproximadamente. En el caso de la exposición cutánea puede tardar 12 o más horas en dar clínica.

Como consecuencia de la alta lipofilia de algunos organofosforados, los síntomas podrían persistir durante días o semanas o bien presentar recidivas. Clínicamente, se expresa como tres grandes síndromes (muscarínico, nicotínico y central) de tipo colinérgicos que se pueden superponer.

■ Síndrome muscarínico:

- Náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Miosis (Figura 3), rubor, incontinencia urinaria y fecal.
- Hipersecreción bronquial, broncoespasmo, sudoración, lagrimeo, sialorrea, diarrea.
- Hipotensión, bradicardia y alteraciones de la conducción aurículo-ventricular.

■ Síndrome nicotínico:

- Astenia, fasciculaciones, mioclonías, debilidad muscular, parestesias y parálisis muscular.
- Taquicardia, hipertensión arterial, hiperexcitabilidad miocárdica, arritmias.
- Hipersecreción adrenal con hiperpotasemia e hiperglucemia.

■ Síndrome central:

- Confusión, delirio, agitación, coma, convulsiones.
- Depresión respiratoria.

■ Síndrome intermedio:

- Es un cuadro que aparecería 1-7 días después de la fase aguda y una vez resueltos los síntomas colinérgicos.
- Se caracteriza por debilidad muscular proximal (cuello, extremidades, espalda).



Figura 3. Miosis bilateral en una intoxicación por insecticidas organofosforados.

- Puede haber parálisis de nervios craneales y respiratorios, con oftalmoparesia, dificultad de deglución, parada respiratoria y otras manifestaciones.
 - Quizás se deba a la alta lipofilia de algunos organofosforados.
 - No responde a atropina o pralidoxima, solo a las medidas de soporte.
 - La recuperación comienza 5-15 días después del inicio del cuadro.
- **Neuropatía periférica tardía:**
 - Es posible la aparición de polineuropatías sensitivo-motoras distales tras 6-21 días después de una exposición aguda.
 - Su recuperación puede ser lenta e incompleta o incluso dejar secuelas permanentes.

En general los niños tienen más efectos centrales (coma y convulsiones) y menos muscarínicos o nicotínicos.

Se han descrito también pancreatitis o neumonitis química o lipoidea por el hidrocarburo donde algunos organofosforados van disueltos. Entre las complicaciones descritas están:

- Bradicardia y shock.
- Insuficiencia ventilatoria.
- Coma y convulsiones.
- Parada cardiorrespiratoria.

La muerte se produce por insuficiencia respiratoria, en una primera fase, o por parálisis respiratoria periférica o depresión central en la segunda. Otras causas de muerte son de origen cardiovascular.

El pronóstico de la intoxicación aguda es variable en función de la cantidad y la vía de exposición, pero la ingesta oral de organofosforados con fines suicidas puede ser mortal. La aparición de prolongación del QTc o complejos ventriculares prematuros (PVCs) es de mal pronóstico, existiendo mayor riesgo de insuficiencia respiratoria. La elevación de enzimas pancreática es de mal pronóstico, existiendo mayor riesgo de insuficiencia respiratoria.

Tras el alta hospitalaria se le deberá revisar en una consulta externa para valoración de síntomas neurológicos tardíos.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de una exposición a este tipo de insecticidas se deberá realizar inicialmente y repetir si se precisa:

- Hemograma.
- Bioquímica general incluyendo glucosa, electrolitos, perfil renal, hepático y lipasa (se han descrito pancreatitis).
- Colinesteras sérica y eritrocitaria.
- Gasometría.
- Pulsioximetría.
- ECG y monitorización ECG.
- Rx de tórax (recordar que están descritas neumonitis o edema pulmonar por el hidrocarburo donde pueden estar disueltos).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basará en la historia clínica y laboral y en los hallazgos iniciales típicos colinérgicos (con ellos debe ser suficiente para el diagnóstico sindrómico).

Adicionalmente es posible determinar de colinesterasa sérica (realizada de rutina en algunos hospitales) y eritrocitaria (en laboratorios de referencia), aunque la pauta de tratamiento se establecerá siempre en función de la clínica. En relación a estas determinaciones hay que saber:

- La colinesterasa eritrocitaria correlaciona algo mejor con la clínica.
- Descensos superiores a un 50% del nivel basal se asocian a efectos colinérgicos.
- Descensos superiores a un 90% del nivel basal se asocian a intoxicaciones graves.
- La correlación entre niveles de colinesterasa y clínica leve o moderada es mala y de difícil interpretación.
- Tener en cuenta que la colinesterasa sérica puede estar disminuida por un déficit genético, por exposición laboral crónica o en algunas enfermedades.

En algunos laboratorios de referencia es posible cuantificar organofosforados en fluidos orgánicos o alimentos, pero su utilidad clínica es escasa. En el diagnóstico diferencial de cuadros compatibles con intoxicaciones por organofosforados habrá que considerar:

- Gastroenteritis aguda.
- Intoxicación por plantas o setas.
- Miastenia gravis.
- Asma.
- Intoxicación aguda por fármacos colinérgicos.
- Intoxicación por insecticidas tipo carbamatos.

> TRATAMIENTO

Medidas generales de soporte vital que precise el paciente

Teniendo en cuenta que el paciente va a precisar de una UVI en casos moderados o graves:

- Es prioritario el tratamiento de la función respiratoria (O_2) con aspiración de secreciones y, si es preciso, intubación.
- Vigilar estrechamente la ventilación del paciente (una parada respiratoria siempre es posible).
- El uso de succinilcolina, mivacurio y otros relajantes musculares no despolarizantes está contraindicado, pues al biotransformarse por la acetilcolinesterasa prolonga su acción.

Descontaminación digestiva (casos de ingesta oral)

- El lavado gástrico estará justificado si se realiza pronto y en ausencia de convulsiones, coma u otras circunstancias (presencia de hidrocarburos en el preparado) que le hagan peligroso.
- Carbón activado en dosis única y repetida, si las condiciones del paciente lo permiten, añadiendo el antiemético ondansetrón iv para evitar los vómitos.
- En casos de ingesta masiva, con carbón activado mal tolerado (vómitos) se deberá valorar la realización de un lavado intestinal total.

Descontaminación superficie corporal (casos de contaminación cutánea)

- Quitar la ropa al paciente e introducirla en bolsas.
- Lavado cutánea con agua templada y jabón abundantes.

- El personal sanitario debe estar con un nivel adecuado de protección respiratoria y cutánea (traje y guantes de nitrilo). Tener en cuenta que existe la posibilidad de que se contamine secundariamente al manipular el paciente.

Tratamiento antidótico con atropina

- El antidoto de elección del síndrome muscarínico por OF es la atropina.
- Se utilícela si el paciente tiene bradicardia, sialorrea, broncooplejia, miosis, vómitos, diarrea, etc. Recuerde que los síntomas nicotínicos o del SNC (coma, parálisis muscular) no mejoraran con este antidoto.
- Se emplea un bolo inicial de 1-2 mg iv (0,02 mg/Kg en niños), seguido de nuevas dosis cada 3-5 min hasta conseguir la atropinización (desaparición de la broncosecreción y de la sudoración. No fiarse de la taquicardia o de la disminución de miosis. No hay una dosis fija, se irá tanteando.
- Si precisa, puede seguirse con una perfusión iv continua de 1-10 mg/h (0,02 mg/Kg/hora en niños).
- En casos muy graves se han llegado a utilizar más de 100 mg en 24 horas. La presencia de una taquicardia sinusal bien tolerada, no indica la interrupción del tratamiento.
- Se ha llegado a tener pacientes con una perfusión continua de atropina durante 21 días.
- La atropina se suspende en caso intoxicación atropínica (delirio, midriasis, rubor facial, sequedad piel y mucosas).
- Si no se puede aplicar la atropina por vía intravenosa (en el caso de un paciente con convulsiones, etc.), se usará la vía intramuscular inicialmente.

Tratamiento antidótico con oximas regeneradoras de la colinesterasa (pralidoxima u obidoxima).

En España la oxima que se utiliza es la pralidoxima (Figura 4), que es necesario importar a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad.

- La pralidoxima se utiliza concomitantemente con la atropina (nunca sola).
- Cuanto antes (menos de 24 horas post exposición) se comience su utilización menos riesgos de complicaciones neurológicas.



Figura 4. Presentación de la pralidoxima utilizada en España.

- Se puede usar indistintamente pralidoxima o la obidoxima, dependiendo de la disponibilidad de cada país. En España ya hemos señalado que se utiliza la pralidoxima.
- La dosis de pralidoxima es 1 g iv (25 mg/Kg en el niño) en 100 mL de suero glucosado a pasar en 1 h y luego cada 6 h, durante 2-3 días en caso necesario. La dosis de obidoxima: 250 mg iv muy lentos, repetibles a las 2 y 4 horas (dosis máxima total: 5 mg/Kg). En el niño, una dosis única de 4 mg/Kg/iv muy lentos.
- Las oximas deben de suspenderse 12 horas después del cese de la administración de atropina o si se observa un incremento claro de la colinesterasa plasmática.
- Tratamiento sintomático de:
 - Convulsiones, mioclonías y fasciculaciones: diazepam o clonazepam.
 - Hipotensión: fluidoterapia, dopamina, noradrenalina.
 - Broncoespasmo: inhalación (adicional a la atropina iv) de anticolinérgicos tipo ipratropio o glicopirrolato, si no responde salbutamol.
 - Coma.
 - Neumonitis lipoidea por hidrocarburos.
 - Otras complicaciones.

Tras el cese de la administración de atropina y pralidoxima, el paciente deberá ser observado 48 horas por si apareciese el síndrome intermedio.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ METAHEMOGLOBINIZANTES

MÓDULO 11

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Metahemoglobinizantes

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, M^a Ángeles Leciñena Esteban, Ana Sancho Pascual

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Se engloban bajo el término metahemoglobinizantes a un conjunto de sustancias químicas que pueden inducir la formación de metahemoglobina. La metahemoglobina (MetHb) es una hemoglobina oxidada que no transporta oxígeno.

La metahemoglobinemia puede ser congénita (por déficit de hemoglobina M o citocromo b5 reductasa) o adquirida. La más frecuente es la forma adquirida tras exposición a una gran variedad de sustancias químicas (Tabla I) y productos farmacéuticos. Los principales tóxicos laborales o extralaborales-metahemoglobinizantes son:

- Nitritos y nitratos, cuya fuente de exposición humana son el agua de pozo o grifo contaminada, verduras ricas en nitratos (acelgas, espinacas, puerros, zanahorias, calabacín, berza, judías verdes, brócoli e hinojo -fennel en Suiza-), fertilizantes agrícolas y otros productos.
- Medicamentos antihipertensivos y vasodilatadores (nitroprusiato sódico, nitroglicerina).
- Anilinas, utilizadas como tintes para la ropa y para el calzado (Figura 1).
- Fenacetina (usado antiguamente como analgésico).
- Anestésicos locales: benzocaína y prilocaína.
- Pesticidas del tipo de los cloratos, bromatos e yodatos.
- Antipalúdicos (primaquina y cloroquina), sulfonas, sulfonamidas, dapsona.
- Antisépticos: permanganato potásico.
- Disolventes: nitrobenzeno.
- Nitrito de amilo (denominado *popper* en ambientes *gay*) y nitrito de butilo.



Figura 1. Zapatos teñidos con anilina azul que produjeron una metahemoglobinemia en una niña de por absorción cutánea de la tinta.

La vía de intoxicación más habitual es oral, pero puede ocurrir también por absorción a través de las superficies cutáneo-mucosas (como ocurre con las anilinas utilizadas en el tinte de vestidos y calzados o en forma de permanganato potásico) y el aparato respiratorio (inhalación).

En cuanto al carácter de la intoxicación es, fundamentalmente, accidental:

- Accidentes en la industria del caucho, goma, neumáticos, colorantes, tintas, soldadura.
- Confundir levadura o sal con nitratos al elaborar el pan.
- Empleo de anestésicos locales en lactantes cuyos mecanismos de reducción están inmaduros.
- Preparación de biberones con agua de pozo o de grifo rica en nitratos.
- Consumo de verduras por niños menores de 4 meses.

Tabla 1. Sustancias químicas con capacidad metahemoglobinizante.

■ 4-aminopropiofenona	■ Lidocaína	■ Nitroglicerina
■ 4-dimetil amino fenolato	■ Metobromuron	■ Nitroprusiato
■ Acetanilida	■ Metoclopramida	■ N-N-Dimetil-p-toluidin
■ Aminofenol	■ Naftalina o naftalen	■ Óxido nítrico
■ Anilina	■ Nitrato amónico	■ Prilocaina
■ Benzocaina	■ Nitrato de plata	■ Primaquina
■ Bromatos	■ Nitrato potásico	■ Propanil
■ Cloratos	■ Nitrato sódico	■ Sulfametoxazol
■ Clorobenceno	■ Nitratos	■ Sulfanilamida
■ Cloroquina	■ Nitrito de amilo	■ Sulfapiridina
■ Dapsona	■ Nitrito de butilo	■ Sulfatiacida
■ Dinitrobenceno	■ Nitrito de isobutilo	■ Sulfato de cobre
■ Fenacetina	■ Nitritos	■ Sulfonamidas
■ Fenazopiridina	■ Nitrobenzeno	■ Taladrina o aceite de corte
■ Fenol	■ Nitroetano	■ Trimetoprim
■ Gases nitrosos	■ Nitrofenol	■ Trinitrotolueno

> MECANISMO DE ACCIÓN

Las sustancias metahemoglobinizantes actúan por oxidación y cambian el hierro ferroso (Fe^{+2}) de la hemoglobina (Hb) en férrico (Fe^{+3}). La Hb generada se denomina metahemoglobina (MetHb) y es incapaz de transportar oxígeno. A la vez, se altera la curva de disociación de la hemoglobina, originando hipoxia celular.

El aumento de la metahemoglobina en sangre produce dos tipos de síntomas: por un lado, un color cianótico característico de piel y mucosas y, por otro lado, los síntomas dependientes de la hipoxia tisular. Muchas sustancias oxidantes que causan metahemoglobinemia producen

también hemolisis. Por el particular mecanismo de acción de estas sustancias se consideran factores de riesgo de aparición de metahemoglobinemia:

- Anemia.
- Déficit congénito de G6PD.
- Déficit congénito de metahemoglobinreductasa.
- Diarrea.
- EPOC.
- Insuficiencia renal.
- Isquemia coronaria.
- Malnutrición.
- Niños menores de 4 meses.
- Sepsis.
- Uso concomitante de oxidantes.

> CUADRO CLÍNICO

En los cuadros leves o moderados podrían verse los siguientes síntomas y signos:

- Cianosis de piel y mucosas (tonalidad “azul o gris pizarra” característica).
- La cianosis predomina en pómulos, pabellones auriculares, aletas nasales, uñas, palmas de manos, plantas de pies, labios (**Figura 2**), conjuntivas y velo del paladar.
- La orina, así como la sangre arterial, debido a la presencia de metahemoglobina, adquieren un color oscuro achocolatado.
- Los síntomas isquémicos severos son menores que los esperados en cianosis de origen hipóxico.

En los cuadros graves podría observarse, además de lo previamente descrito:

- Cefaleas, visión borrosa, náuseas, vómitos.
- Acidosis metabólica, convulsiones y coma.
- Taquicardia, disnea, arritmias, hipotensión, infarto de miocardio.
- Anemia hemolítica.
- Con tasas de metahemoglobina superiores al 70% la evolución es fatal.



Figura 2. Cianosis en labios consecuencia de una metahemoglobinemia (gentileza del Dr. Santiago Nogué).

Como complicaciones del cuadro se han descrito:

- Convulsiones.
- Coma.
- Síndrome coronario agudo.
- Encefalopatía hipóxica.
- Muerte.

En niños menores de 12 meses, la metahemoglobinemia recibe el nombre de síndrome del niño azul (*blue baby syndrome*).

En general, el pronóstico de la metahemoglobinemia es variable, oscilando desde cuadros leves (la mayoría) con alta en unas horas a la muerte. En cualquier caso, habrá que tener a cualquier paciente en una observación mínima hospitalaria de 8-12 horas, pudiéndose dar el alta a los pacientes que tras el tratamiento no presenten síntomas y su MetHb sea inferior a 2-3%.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Ante la sospecha de una metahemoglobinemia o en el seguimiento evolutivo de la misma habrá que solicitar:

- Hemograma (valorando presencia de hemolisis).
- Bioquímica general con CPK y haptoglobina.
- Troponina (recuerde que los metahemoglobinizantes puede inducir síndrome coronario agudo).
- Sistemático y sedimento urinario.
- Gasometría arterial.
- Cooximetría sanguínea (medición de COHb y MetHb).
- Monitorización pulsioximetría.
 - No fiarse de los pulsioxímetros tradicionales, confunden la OHb con la MetHb y pueden dar una SatO₂ falsamente normal o casi normal.
 - La moderna pulsicoximetría no comete ese error y son aparatos muy útiles para valorar la evolución de los pacientes.
- ECG con 12 derivaciones.
- Monitorización ECG y TA, si precisa.
- No es necesario realizar análisis de orina para cuantificar nitratos. Este tipo de analíticas es difícil de interpretar y, sobre todo, existen falsos positivos consecuencia de infecciones urinarias u otros procesos.
- Rx de tórax.
- TAC y/o RM craneal solo si existe una clínica neurológica no explicable.

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basará en la historia clínica de exposición a sustancias químicas en el ambiente laboral, consumo de verduras en menores de 4 meses, aguas ricas en nitratos u otras causas de las antes enumeradas. Entre los hallazgos típicos estarán:

- Cianosis en presencia de una pO₂ calculada normal en la gasometría arterial.
- No explicación alternativa para la cianosis.
- Color oscuro achocolatado de la sangre.

Una cooximetría en sangre será clave para el diagnóstico, pues nos dará los niveles de meta-hemoglobina (MetHb). Es decir, la cuantificación de MetHb es diagnóstica, pronóstica e indica la necesidad de terapéutica antidótica. Así:

- MetHb < 3% (normal): no síntomas.
- MetHb 3 a 15%: pocos síntomas o coloración pizarra grisácea.
- MetHb 15% a 30%: cianosis, sangre achocolatada.
- MetHb 30 a 50%: disnea, cefalea, cansancio, mareo, síncope, pulsioximetría de un 85%.
- MetHb 50 a 70%: taquipnea, acidosis metabólica, convulsiones, depresión SNC y coma.
- MetHb > 70%: síntomas hipóxicos severos o muerte.

Los modernos pulsicooxímetros miden MetHb en el lecho ungueal. Recuerde que los tradicionales pulsioxímetros confunden la oxihemoglobina (OHb) con la MetHb y pueden dar una SatO₂ falsamente normal o casi normal.

Cuando se plantee el diagnóstico diferencial, habrá que excluir:

- Intoxicación por monóxido de carbono.
- Intoxicación por cianuro.
- Intoxicación por ácido sulfhídrico.
- Sulfhemoglobinemia.
- Causas cardio-respiratorias de cianosis (enfisema, insuficiencia cardiaca congestiva, shunt pulmonar y otras).
- Metahemoglobinopatías congénitas.

> TRATAMIENTO

El tratamiento se basará en las medidas generales de soporte vital y en la administración prioritaria de O₂ al 100% con mascarilla con reservorio (durante el tiempo que sea necesario).

En caso de ser necesaria la descontaminación digestiva (casos de ingesta oral), se podrá optar por:

- Lavado gástrico, estará justificado si se realiza muy pronto.
- Carbón activado en dosis única, será una buena opción si no hay contraindicaciones.

Cuando lo que haya que practicar sea una descontaminación de la superficie corporal u ocular, en un accidente laboral, recuerde que:

- Es importante quitar toda la ropa y zapatos al paciente e introducirla en bolsas.
- Lavado cutánea con agua templada y jabón abundantes.
- Irrigación ocular con suero fisiológico.

Finalmente, existe un tratamiento antidótico con azul de metileno ([Figura 3](#)). En relación a él ha de tener en cuenta lo siguiente:

- Es muchos casos no es necesario utilizarlo, pues con la retirada de la fuente de exposición y el oxígeno al 100% es suficiente.
- Las indicaciones del azul de metileno son: metahemoglobinemia con niveles de MetHb superiores al 25-30% o metahemoglobinemia con síntomas o signos de hipoxemia (disnea, confusión, dolor torácico, etc.). Entre sus contraindicaciones están: déficit de G6PD, déficit de metahemoglobina reductasa, niños muy pequeños.

- La dosis aconsejada es de 1-2 mg/Kg iv (adultos y niños) diluido en 100 ml de suero glucosado a pasar en 10 min. Se suele corregir la MetHb en 30-60 min. Si fuese necesario, se puede repetir las dosis cada 30-60 min (valorando metahemoglobina y/o acidosis metabólica), sin superarse la dosis total de 7 mg/Kg. La falta de respuesta tras dos dosis presupone déficit de G6PD o metahemoglobina reductasa.
- Si se dispone de pulsicooximetría, habrá que monitorizar la MetHb durante la administración.
- Reacciones adversas: metahemoglobinemia paradójica por exceso de dosis (>7 mg/Kg total) o hemólisis en neonatos.

Excepcionalmente, podría ser necesario realizar una exanguinotransfusión, que se ha señalado especialmente eficaz en niños muy graves. Pero dicha técnica solo está justificada si:

- Metahemoglobina > 60%.
- Hemólisis muy grave u otras manifestaciones clínicas de gravedad (coma).
- No existe respuesta al azul de metileno (caso de los cloratos) o contraindicación del mismo.

El tratamiento sintomático de convulsiones (diacepam, fenobarbital), isquemia coronaria u otras complicaciones, será necesario en todos los casos que lo precisen. La oxigenoterapia hiperbárica no está inicialmente indicada en esta intoxicación, aunque está descrito su empleo ocasional y el empleo de ácido ascórbico como alternativa al azul de metileno ya no se considera por la extrema lentitud en la respuesta.



Figura 3. Ampollas de 1 ml de azul de metileno al 1% (10 mg/ml).

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ MERCURIO

MÓDULO 12

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Mercurio

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Ángel Bajo Bajo

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El mercurio (Hg) es un elemento muy abundante en la naturaleza del que existen tres formas: mercurio elemental, mercurio inorgánico y mercurio orgánico.

- El mercurio elemento o metálico -Hg- (Figura 1):
 - El mercurio metálico está en los termómetros, esfigmomanómetros, amalgamas dentales, bombillas o tubos fluorescentes, remedios caseros contra el empacho o se utiliza en la producción electrolítica de cloro e hidróxido sódico, así como en otras industrias.
 - La intoxicación aguda es inusual y la mayoría de las veces es por vaporización tras calentamiento de mercurio metálico en un espacio cerrado. Aunque puede haber otras vías de exposición.
- El mercurio inorgánico (Hg^+ , HgCl , Hg_2^+ , HgCl_2):
 - Sus sales estaban presentes en antibacterianos, diuréticos, catárticos, antisépticos y antisifilíticos antiguos usados en medicina humana y veterinaria (muchos retirados del mercado). Muchas sales inorgánicas se usan en la industria de pigmentos, colorantes, preservativos de madera, electrodos, pesticidas y otras.
 - Existen preparados cosméticos (cremas faciales o corporales) que contienen mercurio inorgánico. En la medicación china o en productos de herboristería china se han encontrado productos que contienen cinabrio (mineral que contiene sulfuro de mercurio) o calomel (cloruro de mercurio o mercurioso). También algunos fijadores para heces usados en microbiología contienen cloruro de mercurio.



Figura 1. Recipientes con mercurio metálico.

- El mercurio orgánico tiene dos formas importantes toxicológicamente:
 - Metil mercurio (CH_3Hg^+): presente por distintos mecanismos en el pescado, grano, semilla, carne y fungicidas.
 - Etil mercurio ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Hg}^+$) y otros: usados como antisépticos (mercurocromo, mercromina) o conservante de vacunas infantiles (timerosal), este último producto ha sido retirado recientemente de muchas de dichas vacunas.

En este módulo nos referiremos fundamentalmente a intoxicaciones agudas de origen laboral por cualquiera de las formas de mercurio. En la **Tabla 1** aparecen los principales productos químicos que contienen alguna de las formas de mercurio antes citadas.

Tabla 1. Principales formas de mercurio elemental, orgánico e inorgánico.

Mercurio elemental	Mercurio inorgánico (sales)	Mercurio orgánico
■ Hg	■ Biclورو de mercurio o sublimado corrosivo	■ Cloruro de etil mercurio
■ Mercurio elemental	■ Cianuro de mercurio	■ Fenil mercurio
■ Mercurio metálico	■ Cloruro de mercurio	■ Dimetil mercurio
■ Mercurio líquido	■ Cloruro mercurioso	■ Merbromina o mercurocromo
	■ Nitrato de mercurio	■ Metil mercurio
	■ Percloruro de mercurio	■ Timerosal o tiomersal
	■ Sulfuro de mercurio	
	■ Yoduro de mercurio	

> MECANISMO DE ACCIÓN

El mercurio reacciona con grupos con sulfhidrilos (SH), generando inhibición de enzimas y alteraciones de la membrana celular. El mercurio se distribuye por los riñones y el SNC y su vida media de eliminación es muy larga, entre 30 y 60 días.

El mercurio elemental inhalado es neurotóxico (SNC y periférico), se comporta como un irritante pulmonar y un nefrotóxico. El inorgánico es fundamentalmente nefrotóxico y corrosivo a nivel gastrointestinal, cutáneo y ocular y el orgánico es neurotóxico (SNC) y el etil mercurio es además nefrotóxico. Adicionalmente los compuestos orgánicos e inorgánicos de mercurio pueden producir dermatitis de contacto.

Los factores de riesgos relacionados con las distintas formas de mercurio dependen, en gran medida, de la vía de exposición y cantidad recibida. El entorno laboral de más riesgo es la minería (cinabrio), electrolisis, industria de acumuladores eléctricos, laboratorios, joyería u otros.

En cuanto a órganos específicos de las distintas formas de mercurio existen las siguientes posibilidades de daño.

- Mercurio elemental o metálico:
 - La inhalación aguda de concentraciones elevadas de mercurio metálico, en ambiente laboral, pueden producir neumonitis y quizás daño nervioso y renal. Sin embargo la inha-

lación crónica puede producir mercurialismo (la triada típica es trastornos neuropsiquiátricos, temblor y gingivoestomatitis, con posible daño renal).

- En ingesta el mercurio metálico se absorbe con dificultad (0,1%), no produciendo síntomas, a no ser que haya lesiones en la mucosa gastrointestinal o un marcado retraso en su eliminación por heces (lo que hace que se convierta en formas inorgánicas más fácilmente absorbibles).
- La administración intravenosa o intramuscular puede producir, en el primero de los casos, un embolismo pulmonar y en el segundo daño renal y absorción crónica.
- Mercurio inorgánico (sales):
 - En general es muy tóxico y además corrosivo.
 - La ingesta aguda puede producir irritación gastrointestinal intensa y daño renal.
 - La inhalación aguda de concentraciones elevadas de sales de mercurio inorgánico puede producir afectación pulmonar severa y quizás daño nervioso y renal.
 - La exposición cutánea (sobre todo si hay lesiones abiertas en piel) puede producir toxicidad sistémica nerviosa, renal y cutánea (eritema e hiperpigmentación).
- Mercurio orgánico:
 - La ingesta accidental en niños de mercurio muy raramente causa toxicidad. Aunque ingestas superiores a 25 ml pueden producir trastornos digestivos y quizás alguna absorción sistémica de mercurio.
 - La ingesta aguda de metil mercurio por encima de 10-60 mg/Kg puede ser mortal. Cantidades inferiores producen manifestaciones nerviosas y neurotoxicidad.

> CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas van a variar en función del tipo de mercurio al que se ha expuesto el paciente, pudiéndose desarrollar los síntomas de una forma rápida o más lentamente.

- Aparato digestivo:
 - Gingivoestomatitis, estomatitis mercurial o pigmentación de las encías (Figura 2), incremento de salivación, sabor metálico y pérdida de piezas dentarias.
 - Gastroenteritis hemorrágica, causticación digestiva, shock (algunas formas inorgánicas).



Figura 2. Estomatitis mercurial (gentileza del Dr. Pere Sanz).

- Sistema nervioso central (predomina en los compuestos orgánicos):
 - Cambios de carácter y de personalidad: desde la irritabilidad (eretismo mercurial) se pasa a la tristeza o depresión. Además, puede coexistir insomnio, cansancio, pérdida de memoria o alucinaciones.
 - Temblor de tipo intencional (temblor mercurial).
 - Polineuropatía sensitivo-motora que afecta a las extremidades inferiores, parestesias, ataxia, pérdida de audición, disartria, visión en túnel.
 - Neuroencefalopatía congénita en fetos de madres expuestas a cantidades importantes, apareciendo al nacimiento retraso mental, parálisis cerebral, micrognatia, microcefalia, ceguera y corea.
- Aparato nefrouinario:
 - Necrosis tubular, proteinuria, insuficiencia renal crónica.
- Aparato respiratorio (tras inhalación u uso intravenoso):
 - Neumonitis, edema agudo de pulmón no cardiogénico.
 - Embolismo pulmonar tras uso intravenoso.
- Acrodinia:
 - Forma generalmente infantil, tras exponerse crónicamente a mercurio metálico u otras formas.
 - Cursa con debilidad generalizada, pérdida de peso, dolor en extremidades, hipertensión, taquicardia, erupción papular y descamación palmar con piel rosada.

Finalmente, como complicaciones de las formas graves de intoxicación se han descrito:

- Encefalopatía.
- Insuficiencia renal crónica.
- Perforación gástrica (formas inorgánicas).
- Shock.
- Muerte.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de casos de intoxicación se deberá valorar la solicitud de una serie de pruebas complementarias. Elegir entre unas y otras dependerá de la vía de exposición y clínica del paciente, entre otros datos. A continuación se señalan las opciones que deberán elegir los médicos que valoren o sigan un caso:

- Hemograma.
- Bioquímica con electrolitos, glucosa, función renal y función hepática.
- Gasometría (si inhalación o embolismo).
- Pulsioximetría (si inhalación o embolismo).
- Niveles de mercurio:
 - Hg orina (en orina de 24 h preferiblemente o muestra aislada corregido por creatinina): normal < 20 mcg/L (< 100 nmol/L) o < 5 mcg/g creatinina (<25 nmol/g creatinina).
 - Hg sangre total: normal < 10 mcg/L (< 50 nmol/L).
 - Orinas con concentraciones de creatinina inferiores a 0,5 g/L o superiores a 3 g/L dificultan la interpretación de los análisis de Hg en orina.
 - Para poder dar valor a la medición de Hg en orina el paciente ha de estar la semana previa sin tomar pescado o haber transcurrido varias semanas tras colocársele una amalgama dental con mercurio.

- La orina es el mejor marcador de exposición crónica, la sangre puede servir para exposiciones agudas.
- La orina no es útil para medir exposición a metilmercurio, pues se elimina por las heces y se concentra en glóbulos rojos. Por ello, en el caso del metilmercurio el fluido adecuado para valorar exposiciones a esta forma orgánica es la sangre.
- La técnica analítica de espectroscopia de absorción atómica con vapor frío (*Cold Vapour Atomic Absorption -CVAA-*), es sensible y precisa pero no distingue entre mercurio orgánico e inorgánico (el más tóxico).
- La medición de mercurio en cabellos (por la contaminación del mismo con fuentes externas de Hg) y la falta de referentes poblacionales contrastados cuestiona esta técnica y la hace desaconsejable.
- No se conoce el valor diagnóstico o pronóstico de los test de provocación con dimercaptopropansulfonato (DMPS), ni está validada su indicación en la exposición a mercurio. No se ha establecido un rango de referencia para este test.
- Marcadores de daño renal temprano (preferentemente orina de 24 horas):
 - Beta-2-microglobulina en orina: normal < 300 mcg/g creatinina.
 - N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) en orina: normal hasta 5,7 U/g de creatinina.
 - Microalbúmina en orina: normal < 30 mg/24 horas (< 30 mg/g creatinina).
 - Proteína transportadora del retinol o *Retinol binding protein* (RBP) en orina: normal < 0,1 mg/dl.
- ECG.
- Electromiografía.
- Endoscopia (si sospecha causticación).
- Rx de tórax.
- Rx de abdomen (recuerde que el mercurio metálico y algunas sales inorgánicas son radio opaco) (Figura 3).
- Rx de otras localizaciones.
- RM o TC craneal (si clínica neurológica).
- Campimetría.

Figura 3. Radiografía simple de abdomen tras la ingesta de mercurio metálico.



> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basará en la historia de exposición laboral o de otro tipo, los hallazgos típicos (hallazgos neuropsiquiátricos y nefrológicos compatibles). Una imagen radio opaca (mercurio elemental y algunas sales inorgánicas) en radiografía de abdomen (ingesta), tórax o tejidos blandos (inyección parenteral) confirmará la presencia de este metal.

Un mercurio en orina y sangre elevado ayudará al diagnóstico, aunque la interpretación no es fácil, pues el consumo reciente de pescado puede elevar las concentraciones urinarias de Hg sin un reflejo patológico real.

En el diagnóstico diferencial habrá que pensar en otros procesos como:

- Intoxicaciones por otros metales (plomo, cadmio, etc.).
- Trastornos neuropsiquiátricos no tóxicos.
- Nefropatías no tóxicas.

> TRATAMIENTO

Los pacientes que han inhalado vapores de forma masiva deben de ser vigilados un mínimo de 12 horas, por la posible aparición tardía de edema agudo de pulmón. Si son pacientes sintomáticos con clínica respiratoria, gastrointestinal y/o renal deberán permanecer en una UVI.

El tratamiento de cada caso será variable en función de la vía y forma de mercurio. En primer lugar será necesario evitar un mayor contacto o exposición al mercurio:

- Mercurio metálico:
 - Inhalación de vapores: separar al paciente del ambiente contaminado y soporte respiratorio.
 - Ingestas orales: pequeñas cantidades como las de un termómetro no requieren tratamiento específico ni quelación. Sin embargo, la ingesta masiva precisará de descontaminación preferentemente mediante lavado intestinal total o aspiración a través de endoscopia, según la localización del mercurio en el tubo digestivo (realizar radiografía de abdomen).
 - Inyección subcutánea o intramuscular: escisión quirúrgica (evitará complicaciones sistémicas).
 - Un derrame de mercurio metálico en una superficie dura deberá mezclarlo con arena, retirado con cartones e introducido en contenedores de residuos peligrosos. No utilizar aspiradoras de limpieza pues podrían vaporizar el mercurio.
- Mercurio inorgánico:
 - Inhalación: separar del ambiente contaminado y soporte respiratorio.
 - Ingesta oral: a pesar de su corrosividad, se aconseja un cuidadoso lavado gástrico si la clínica del paciente lo permite, alternativamente podría estar indicado (ver las radiografías de abdomen) un lavado intestinal total. También se admite el carbón activado, a pesar de su baja capacidad de adsorción de mercurio.
 - Exposición cutánea: retirada de ropas y lavado inmediato con agua corriente (15 minutos). El personal sanitario deberá usar las medidas de protección individual que la situación requiera.
- Mercurio orgánico:
 - Ingestas orales de mercurocromo o mercurmina: simplemente enjuagar boca con agua. Si se sospecha una ingesta de más de 25 ml, realizar una aspiración gástrica (no se precisa generalmente una quelación).
 - Ingesta oral aguda de otras formas orgánicas: descontaminación digestiva convencional.

La segunda opción terapéutica sería el empleo de quelantes, sustancias que facilitan la eliminación renal del metal, aunque algunos autores dudan de su eficacia clínica real. En relación a los quelantes hay que saber que:

- Una historia de exposición significativa y la presencia de sintomatología típica justifica el empleo de quelantes. El hallazgo de niveles elevados de mercurio en orina o sangre refuerza esta decisión.
- Recordar que quelar a un paciente debe de haber un justificación clínica consistente.

El quelante inicial de elección para la intoxicación aguda por mercurio es el dimercaprol (BAL) y luego continuar con succímero o DMPS o D-penicilamina (según la disponibilidad en cada país u hospital). Los quelantes son útiles con el mercurio elemental y las formas inorgánicas, pero no son eficaces con los compuestos orgánicos. Está constatado que la clínica neurológica producida por el metilmercurio y etilmercurio no mejora los quelantes, incluso el dimercaprol (BAL) empeoraría el cuadro por aumentar los niveles de Hg en el SNC. Por tanto para los compuestos orgánicos, solo en casos muy seleccionados puede valorarse usar el succímero o DMPS. Las dosis y vías de cada uno de ellos son las siguientes:

- Dosis de dimercaprol: 3-5 mg/Kg por vía intramuscular profunda (nunca intravenoso) cada 4-6 horas, inicialmente (5 días) y luego cada 8-12 horas durante 7 días. Seguidamente se continua con succímero o DMPS o D-penicilamina
- Dosis de succímero o (DMSA): 10 mg/Kg 3 veces/día (5 días) y luego 2 veces/día (14 días) por vía oral.
- Dosis de DMPS: comenzar con 3-5 mg/Kg iv infusión lenta (en 20 minutos) cada 4 horas varios días o con 4-8 mg/Kg oral cada 6-8 horas.
- Dosis de D-penicilamina: comenzar con 1 g/día en adultos (siguiente semana 2 g/día) o 15-25 mg/Kg/día en niños y ancianos, repartidos en 3-4 tomas antes de las comidas, durante 1-2 meses.

Finalmente, señalar que la hemodiálisis u otras técnicas de depuración extrarrenal no incrementan la eliminación de mercurio. Sin embargo, quizás haya que emplearlo 7-14 días si hay insuficiencia renal y está descrito que incrementan la eliminación del complejo dimercaprol-mercurio. El resto del tratamiento será sintomático.

Si un paciente fallece por ingesta de mercurio inorgánico, algunos autores no aconsejan realizar la autopsia para evitar la inhalación de vapores de mercurio a los forenses o patólogos.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ METANOL

MÓDULO 13

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Metanol

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Miguel Ángel Pinillos Echeverría

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El metanol o alcohol metílico (CH_3OH) es una sustancia de uso muy habitual en la industria, laboratorios y en el propio hogar. Tiene aplicaciones como solvente, limpia parabrisas de coches, limpia carburadores, anticongelante de conducciones de gas, solvente de lacas, pinturas o barnices, líquido de fotocopiadora, combustible o aditivo de la gasolina y otros.

En los hogares puede utilizarse como fuente de calor (“alcohol de quemar” o “alcohol de madera”) o formando parte de productos comerciales (Figura 1). Puede haber un uso fraudulento de este alcohol como sustituto del etanol en bebidas alcohólicas fabricadas clandestinamente o aparecer en los licores por errores en la destilación casera.

La vía más habitual de intoxicación aguda es la oral. Sin embargo, se han descrito casos raros por vía inhalatoria o cutánea en la industria o en laboratorios. La dosis mínima letal se considera que es de 30 ml de metanol puro, aunque en la bibliografía se barajan cifras muy dispares en relación a la dosis tóxica y/o mortal, existiendo una gran variabilidad interindividual a este respecto.

En general, la mortalidad por metanol es muy alta, superior al 40% en series de países desarrollados. En España hubo una intoxicación masiva por metanol por consumo de licor en el año 1963 con 50 muertos. Otras intoxicaciones masivas se han producido en Bangladesh (43 muertos), Nicaragua (44 muertos), El Salvador (117 muertos), Costa Rica, Inglaterra, Noruega, EEUU y otros países (Figura 2).



Figura 1. Envase comercial de metanol.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El 90-95% del metanol es biotransformado en el hígado, oxidándose merced a la alcoholdehidrogenasa (ADH), dando formaldehído, que es rápidamente convertido, por la aldehíodeshidrogenasa, en ácido fórmico. Este último, mediante una oxidación dependiente del folato se convertirá en anhídrido carbónico (CO_2) y agua (H_2O).

Los efectos tóxicos de la sobredosis de metanol se deben a la formación de esos metabolitos, pero sobre todo del ácido fórmico, ya que el alcohol metílico *per se* sólo produciría depresión del SNC. El ácido fórmico sería, por tanto, el principal responsable de la toxicidad retiniana directa y la acidosis metabólica.

El metanol tiene una vida media aparente de 8 a 28 horas, cuando se utiliza un inhibidor de la ADH su vida media aparente puede ser de 50 horas. Sus antídotos son el etanol y el fomepizol. El etanol tiene una afinidad por la alcoholdehidrogenasa unas 10-20 veces superior al metanol, de ahí su eficacia como antídoto. El fomepizol (antídoto de primera elección) tiene una afinidad por la ADH 1.000 veces superior a la del etanol.

> MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inicialmente y durante 12-48 horas, pueden haber solo manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos, gastritis) y alguna neurológica (una borrachera idéntica a la del alcohol etílico). Así mismo durante las primeras horas podría observarse un incremento del *osmol gap* sin acidosis metabólica.

Con posterioridad, en las 12-48 horas post ingesta puede haber manifestaciones a nivel de distintos sistemas y aparatos:

- SNC: cefalea, mareo, letargia, ataxia, convulsiones, coma y edema cerebral.
- Ojo: visión borrosa, disminución agudeza visual, fotofobia, midriasis, pérdida del reflejo fotomotor, edema retiniano, papiledema, hiperemia del disco óptico, ocasionalmente anisocoria por lesión asimétrica del nervio óptico y finalmente ceguera por atrofia de dicho nervio.

Mueren 43 personas en Bangladesh por beber alcohol adulterado

DACCA.— El balance de envenenados por alcohol adulterado puesto en circulación en el sureste de Bangladesh se eleva a 43 muertes después de los 16 últimos fallecimientos registrados desde el jueves, según indicaron ayer los medios de comunicación locales. Las autoridades de la región de Feni, a 125 kilómetros de Dacca, temen que el balance aumente

Figura 2. Noticia de prensa reflejando una intoxicación masiva por metanol.

- Gastrointestinales: náuseas, vómitos y dolor abdominal, ocasionalmente pancreatitis.
- Otras manifestaciones: hipotensión, taquicardia, arritmias, disnea o hiperventilación por acidosis metabólica, en ocasiones olor de la orina a formaldehído.
- Analíticamente: acidosis severa ($\text{pH} < 7$) con bicarbonato bajo, acidosis láctica, aumento del *anion gap* y del *osmol gap*, hiperglucemia, hiperamilasemia.

Como complicaciones del cuadro grave que puede inducir el metanol están:

- Edema cerebral grave (Figura 3).
- Ceguera irreversible.
- Encefalopatía tóxica.
- Secuelas extrapiramidales.
- Shock.
- Pancreatitis necrotizante.
- Muerte.

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de exposiciones agudas orales a metanol se valorará la solicitud las siguientes exploraciones complementarias:

- Hemograma.
- Bioquímica general incluyendo glucosa, electrolitos, amilasa, calcio sérico e iónico, magnesio, fosforo, perfil renal y hepático.
- Coagulación.
- Gasometría y lactato.
- Osmolaridad medida.
- Cuerpos cetónicos en sangre y orina (si sospecha cetoacidosis alcohólica o diabética).
- Sistemático y sedimento urinario.
- Etanol en sangre.
- Pulsioximetría.
- Control diuresis.
- ECG.
- Valoración oftalmológica (fondo de ojo, campimetría y otras).
- Rx de tórax (si sospecha de broncoaspiración).
- TAC craneal (Figura 4).
- RM craneal (Figura 5).

> DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una intoxicación aguda se basará:

- 1º) El historial de consumo previo de productos que contenga metanol.
- 2º) Clínica y exploración sospechosas: ebriedad y *acidosis metabólica* (no hay intoxicación si no hay acidosis) con *anion* u *osmol gap* elevados.
- 3º) En aquellos casos en los que sea posible los niveles de metanol confirmaran definitivamente la ingesta. Así niveles superiores a 50 mg/dL (0,5 g/L) están asociados a grave toxicidad y por encima de 20 mg/dL (0,2 g/L) son ya tóxicos. Los resultados podrían ser bajos o negativos, si el metanol ya se ha metabolizado, en cuyo caso el *anion gap* estará elevado.

Figura 3. Grave situación neurológica de un intoxicado por metanol (Gentileza del Dr. Santiago Nogué).



Se puede estimar de forma aproximada la cantidad de metanol en mg/dL calculando el *osmol gap* y multiplicando éste por un factor de conversión de 3,2. Hay que tener en cuenta (Figura 6) que en el curso temporal de la intoxicación por metanol el *osmol gap* va descendiendo y el *anion gap* aumentando (tienen una relación inversa). También se sabe que las fórmulas para calcular el *anion* y *osmol gap* tienen un coeficiente de variación en sus resultados, siendo solo orientativas. En cualquier caso es claro que en ausencia de disponibilidad de cuantificación de niveles de metanol un *anion* y *osmol gap* normales y ausencia de sintomatología, excluyen una ingesta preocupante.

Cuando se esté valorando una acidosis metabólica de origen desconocido, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones diagnósticas:

- Un pH inferior a 7 debe hacer pensar en un origen toxicológico de la acidosis metabólica.
- Un *anion gap* normal excluye prácticamente un origen toxicológico de la acidosis metabólica.
- Un *osmol gap* mayor de 50 mOsm debe hacer pensar en una intoxicación por alcoholes (etilenglicol, metanol, etanol).

En el diagnóstico diferencial de una intoxicación aguda por metanol habrá que tener en cuenta:

- Acidosis láctica.
- Cetoacidosis alcohólica.

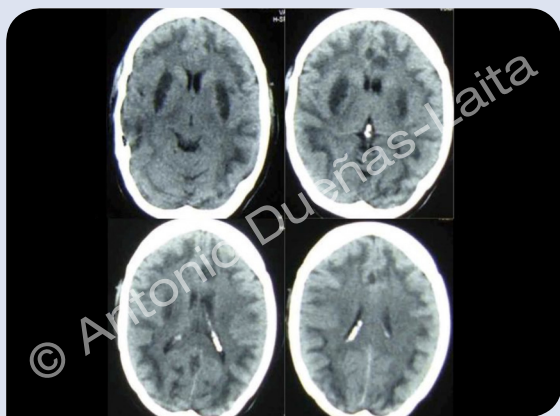


Figura 4. TAC craneal en intoxicado por metanol con lesión difusa de la sustancia blanca supratentorial subcortical, hipodensa. Se asocia a lesión de ambos núcleos lenticulares, sustancia blanca pericingular bilateral, hipodensa, sin un efecto masa significativo sobre estructuras vecinas.

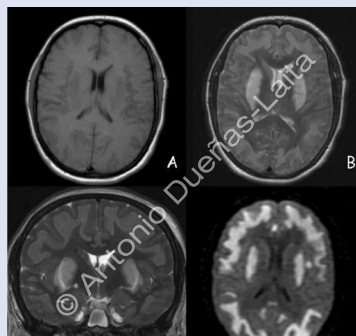


Figura 5. RM Craneal en intoxicado por metanol. T1. Disminución de la señal que afecta a ambos núcleos lenticulares, más significativo en el putamen. T2. Hiperseñal de ambos núcleos lenticulares y sustancia blanca subcortical, de distribución bilateral, simétrica y difusa. T2. Hiperseñal difusa de la sustancia blanca subcortical y ambos núcleos lenticulares, fundamentalmente en el borde externo de ambos putámenes. Difusión. Restricción de la difusión de la sustancia blanca subcortical, núcleos lenticulares y sustancia blanca cingular, salvo en ambos putámenes en su borde externo, donde está aumentada, en relación con la necrosis.

- Cetoacidosis diabética.
- Intoxicación por depresores del SNC.
- Intoxicación por etilenglicol, hierro, cianuro, sulfhídrico, salicilatos, isoniazida, antidiabéticos tipo biguanidas, etc.
- Otras causas de acidosis metabólica.

> TRATAMIENTO

La intoxicación por metanol es lo suficientemente grave como para que se inicie el tratamiento a la mayor brevedad posible, ante la sola sospecha fundada. Las bases del tratamiento son la disminución de la absorción digestiva, la alcalinización del plasma, el empleo de antídotos, la hemodiálisis y las medidas generales de soporte. Se deben de realizar todas ellas, sin excepción, si el paciente cumple criterios. El paciente requerirá una UVI en prácticamente todos los casos. Las medidas terapéuticas potencialmente utilizables serían las siguientes:

- Aspirado gástrico con sonda nasogástrica (si ha transcurrido poco tiempo desde la ingesta del líquido).
- El carbón activado no está indicado por ser ineficaz (no adsorbe el metanol).
- *Alcalinización*, si existe acidosis metabólica con un pH inferior a 7,2:
 - Corregirla con bicarbonato sódico 1M, hasta que pH se mantenga por encima de 7,20.
 - La dosis de bicarbonato necesarias pueden superar los 1.000 mEq/24 horas, su administración obliga a un control estricto de K.
 - Hacer una hidratación estándar y no forzar una hipervolemia ni intentar la diuresis forzada
- Tratamiento antidótico con fomepizol (primera elección) o alternativamente (si no dispone de él) con etanol. Para administrar alguno de ellos el paciente debe de reunir los siguientes criterios clínicos:
 - Síntomas extradigestivos: trastornos del nivel de conciencia y/o
 - Acidosis metabólica (exceso de base < - 5 mmol/L, y/o anion gap > 30 mEq/L) o
 - Osmol gap (hueco osmolar) > 15 mOsm/L o
 - Metanol > 0'2 g/L (20 mg/dL) o

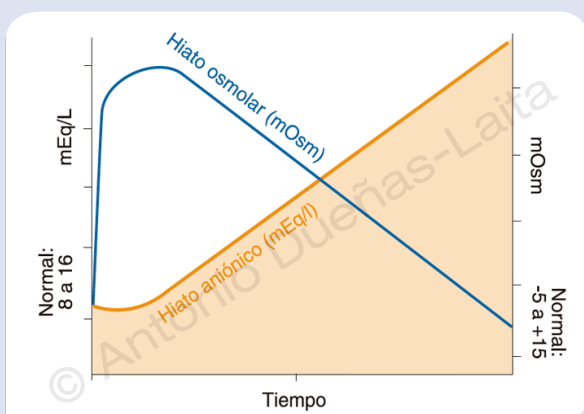


Figura 6. Relación recíproca del anion gap y osmol gap en el curso del tiempo tras una intoxicación por metanol.

- El tratamiento se suspenderá si la concentración de metanol es inferior a 0,2 g/L (20 mg/dL) o el paciente tiene un *osmol gap* < 15 mOsm.
- La ausencia de niveles plasmáticos de metanol no exime del empleo del alguno de los antídotos y el resto de medidas sintomáticas (alcalinización, hemodiálisis).
- Tratamiento antidótico con fomepizol, dosificación intravenosa:
 - Dosis inicial iv de 15 mg/Kg, seguida de 10 mg/Kg iv cada 12 horas 4 dosis (es decir, 48 horas), seguido de 15 mg/Kg iv cada 12 horas hasta que la concentración de metanol sea < 20 mg/dL.
 - El fomepizol se debe diluir en suero fisiológico y la duración de cada perfusión es de 30 minutos.
 - En Pediatría se utilizan las mismas dosis.
 - Si el paciente se ha de hemodializar (HD), dado que el fomepizol es dializable, se ha propuesto que durante la HD, administrar 1,25 mg/Kg/h de fomepizol en perfusión continua.
 - No es preciso monitorizar las concentraciones plasmáticas del fomepizol, como se hace con el etanol cuando se usa como antídoto.
 - Se podrá suspender la perfusión de fomepizol si se comprobara que el metanol en sangre es < 20 mg/dL (0,2 g/L) o el paciente tiene un *osmol gap* < 15 mOsm.
- Tratamiento antidótico con etanol, dosificación intravenosa (preferentemente con vía central):
 - Bolo inicial: 1 mL de etanol absoluto/Kg, en 500 mL de SG al 5%, a perfundir en 60 min.
 - El bolo inicial no es necesario si el paciente tiene unos niveles de etanol (por consumo concomitante) superiores a 100 mg/dL.
 - Mantenimiento (perfusión continua): 1º) En paciente no alcohólico: 0,1 ml de etanol absoluto/Kg/hora disuelto en SG al 5%. 2º) En alcohólico crónico: 0,2 de etanol absoluto ml/Kg/hora disuelto en SG al 5%.
 - Para preparar esta perfusión de mantenimiento, calcular las necesidades de etanol para 6 horas, y añadir el etanol a un suero glucosado de 500 ml, que se pasará en 6 horas.
 - Las perfusiones de mantenimiento se adaptarán en su velocidad o concentración para conseguir niveles de etanol en sangre de 1 a 1,5 g/L (100 a 150 mg/dL).
 - Es necesario controlar la etanolemia cada 4 horas y hacer una glucemia capilar o venosa cada 3 horas.
 - Suspender la perfusión de etanol si se comprobara que el metanol en sangre es < 20 mg/dL (0,2 g/L) o el paciente tiene un *osmol gap* < 15 mOsm.
 - Durante la práctica de la hemodiálisis no debe interrumpirse la perfusión de etanol, sino al contrario, hay que doblar la velocidad de perfusión de etanol (o doblar la concentración) durante todo el tiempo que dure la hemodiálisis.
- Tratamiento con hemodiálisis (HD). Para su indicación, el paciente (Figura 7) debe de reunir los siguientes criterios clínicos:
 - Síntomas extradigestivo: trastornos de consciencia, convulsiones, deterioro signos vitales, y/o
 - Acidosis metabólica (exceso de base ≤ 10 mmol/L, y/o anion gap > 35 mEq/L) refractaria o con pH < 7,1 o
 - *Osmol gap* (hueco osmolar) > 20 mOsm/L o
 - Metanol > 0,5 g/L.
 - El tratamiento se suspenderá si metanol < 0,2 g/L o hueco osmolar permite calcular que metanol es < 0,2g/L o *osmol gap* < 15 mOsm o *anion gap* < 35 mEq/L.
 - La duración de la HD oscila entre 4 y 8 horas.

- La extracción del ácido fórmico por HD es esencial para disminuir la neurotoxicidad del metanol, por tanto no deje de hacerla aunque los niveles de metanol sean bajos por el paso del tiempo.
- Cuanta más acidosis metabólica, más urge hacer la hemodiálisis.
- Medidas generales de soporte:
 - Medidas de soporte respiratorio (intubación y ventilación mecánica): muchos pacientes graves hacen insuficiencia respiratoria (por coma y/o broncoaspiración).
 - Medidas preventivas de enclavamiento (restricción hidrosalina, cama a 45°, cabeza en semiflexión, dexametasona): el edema cerebral es una complicación frecuente.
 - La posible indicación de una TC craneal, de un Doppler o de colocación de un sensor de PIC, no puede retrasar el inicio de los antídotos ni de la hemodiálisis.
 - Sulfato magnésico si hipomagnesemia.
- Otras medidas:
 - Folinato cálcico o ácido folínico a altas dosis (no vale ácido fólico): 50 mg cada 4 horas (iv en 100 ml de suero glucosado), durante 24-48 horas, para prevenir las secuelas oculares. En niños la dosis será de 1 mg/Kg cada 4 horas.
 - Administración de piridoxina (B₆): 100 mg/iv/cada 6h (en alcohólicos crónicos).
 - Administración de tiamina (B₁): 100 mg/im/12 durante 24 horas (en alcohólicos crónicos).

Finalmente, ha de saberse que el pronóstico de la ingesta de metanol siempre es malo o puede dejar secuelas neurológicas irreversibles. La mortalidad es superior al 40%. Dicho pronóstico se correlaciona con la severidad de la acidosis metabólica (a mayor acidosis, peor pronóstico). También es interesante conocer que una vez depurado el metanol (2 días aproximadamente), si el paciente evoluciona hacia la muerte cerebral no hay contraindicación para la donación de órganos.



Figura 7. Sistema de hemodiálisis utilizado en el tratamiento de una paciente con una intoxicación por metanol.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ PLOMO

MÓDULO 14

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Plomo

Antonio Dueñas-Laita, Guillermo Burillo Putze, Beatriz Martín Pérez, Jorge Díaz Acosta

> DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El plomo (Pb) es un metal pesado muy abundante en la naturaleza. El Pb se emplea desde la antigüedad y es el metal que más problemas de salud ha generado al ser humano. Es un contaminante medioambiental originado en los procesos industriales o por uso de gasolinas plomadas, contaminación de aguas y alimentos y otras fuentes.

La intoxicación aguda por plomo es excepcional, salvo por la ingesta masiva de alguna pintura antioxidante (“minio”). Lo habitual es la intoxicación crónica (llamada saturnismo o plumbismo) por exposición laboral (la más habitual), alimentaria o medioambiental. También se han descrito intoxicaciones crónicas en niños preescolares, cuando tienen el hábito de arrancar y mascar (comportamiento denominado “pica”) trozos de pintura desconchada de las paredes de viviendas antiguas o con el simple gateo por el suelo.

Toxicológicamente debe distinguirse entre:

- Plomo metálico y derivados inorgánicos (monóxido de plomo o litargirio, trióxido de plomo o minio, carbonato de plomo o cerusa).
- Derivados orgánicos del plomo: tetraetilo de plomo, tetrametilo de plomo o el naftenato de plomo.

Las profesiones o actividades con mayor riesgo de exposición laboral a plomo son:

- Demolición y limpieza de edificios.
- Esmaltado de cerámica y vidrio.
- Exposición a gasolinas con plomo (tetraetilo y tetrametilo) como antidetonante.
- Fundición.
- Manejo aceites lubricantes (con naftenato).
- Pulido de aleaciones.
- Recuperación de baterías.
- Retirada de pinturas viejas (pigmentos de carbonato de plomo).
- Soldadura.
- Trabajo con pigmentos y antioxidantes.
- Templado de cables de acero.

Las principales fuentes alimentarias (Figura 1) de exposición al plomo son:

- Contaminación atmosférica de vegetales (mayor en cercanías de autopistas).
- Contaminación del suelo captada por las plantas.
- Paso a alimentos enlatados desde las soldaduras de plomo en las latas (prohibidas en EE.UU en 1991).
- Whisky destilado ilegal en serpentines plomados.

- Vinos con envoltura (capuchón) de plomo.
- Vinos tratados con arseniato o acetato de plomo como antifementativo.
- Harina y paprika contaminada.
- Contaminación aguas por cañerías de plomo.
- Cocina o almacenaje de alimentos con utensilios de plomo (cerámica vidriada u otro).
- Consumo de caza que ha comido perdigones o muerto por ellos
- Consumo de remedios caseros tipo azarcón, greta, litargio o preparados ayurvédicos.

> MECANISMO DE ACCIÓN

El plomo tiene un mecanismo de acción multisistémico.

- Se combina con los grupos sulfhidrido de las proteínas, grupos fosfato o carboxilo, inhibiendo diversos sistemas enzimáticos y funciones fisiológicas, especialmente mitocondriales.
- Inhibe la síntesis del hem de los eritroblastos de la médula ósea, al actuar sobre la enzima ácido deltaminolevulínico-deshidrasa (ALA-D) que deben de convertir el ácido deltaminolevulínico (ALA) en subproductos, teniendo como consecuencia una disminución de la producción de hematíes y el acortamiento de su vida media. El nivel de impregnación medular de plomo puede medirse a través de la acumulación de protoporfirina en los hematíes (cincoprotoporfirina o ZPP) o de la excreción urinaria de ALA y coproporfirina III.
- Tiene una acción constrictora sobre la fibra muscular lisa.

Como consecuencia de alguno de los mecanismos antes citados:

- Provoca lesiones encefálicas difusas y tiene efecto desmielinizante sobre los nervios.
- Puede dañar el hígado y el riñón, disminuir la espermatogénesis y generar trastornos menstruales.

Toxicocinéticamente la principal vía de entrada del plomo es la respiratoria (medio laboral), la vía digestiva (compuestos inorgánicos) y la cutánea para los orgánicos. Los niños absorben por vía digestiva el 45-50% del plomo soluble, mientras que el adulto solo el 10-15%. El Pb circula en sangre transportado por los eritrocitos en un 99%; se distribuye con lentitud y se deposita

Saturismo familiar a partir del agua de uso doméstico

Sr. Director:

La intoxicación por plomo, aunque de gran importancia en medicina del trabajo, cobra cada vez mayor protagonismo fuera del ámbito profesional. En los grandes núcleos urbanos existe una exposición ambiental permanente, que se origina fundamentalmente por la contaminación del aire y del polvo con plomo procedente de los escapes de los automóviles. Esta exposición es más acusada en los niños, porque a la inhalación se suma una importante ingesta de polvo por el frecuente tráfico entre las manos y la boca. Por otra parte, los niños con hábito de picar, pueden absorber altas dosis de plomo tras la ingesta de raspaduras de pintura². Otra fuente a tener en cuenta, es la contaminación del ambiente doméstico por polvo o humos que se generan durante el proceso de eliminación de pinturas viejas³. Esporádicas publicaciones de saturnismo en grupos de

que el vidrio de tales vasijas puede liberar cantidades altas de plomo, cuando permanece en contacto prolongado con sustancias ácidas⁴. Comunicamos 3 casos en los que la intoxicación por plomo, que se manifestó simultáneamente en los tres miembros de una familia, se produjo por la ingestión de agua con alto contenido en plomo, procedente del sistema de conducción de su casa.

Los enfermos (caso a: varón de 62 años, agricultor; caso b: mujer de 60 años, ama de casa, y caso c: varón de 38 años, agricultor e hijo de los anteriores) presentaron un cuadro clínico superponible y casi simultáneo. Los tres referían desde 30-40 días antes del ingreso, dolores abdominales cólicos, náuseas y ocasionales vómitos, anorexia, estenia, omegas oscuras, coloración amarillenta de conjuntivas y estado depresivo. En la exploración física destacaba dolor abdominal difuso o a palpación, ausencia de

Tabla 1
Datos analíticos más significativos

	Varón 62 años	Mujer 60 años	Varón 38 años
Hemáties $\times \text{mm}^3$	$3,94 \times 10^9$	$3,26 \times 10^9$	$4,22 \times 10^9$
Hemoglobina g/dl	10,7	8,3	10,1
Hematocrito %	32	24,8	33,2
Reticulocitos %	90	58	25
Puntado basófilo	51	51	NO
GOT U/l	57	98	65
GPT U/l	69	150	104
LDH U/l	275	228	203

Figura 1. Reproducción de artículo publicado en una revista científica reflejando un saturnismo originado por el consumo de agua domestica.

en diversos órganos, pero sobre todo (90%) en los huesos. La lenta redistribución del Pb desde los huesos a los tejidos puede elevar las concentraciones en sangre meses o años después de una exposición crónica a dosis altas. En pacientes con una carga ósea elevada de Pb, enfermedades que aumentan el *turnover* óseo o la desmielinización, como el hipertiroidismo y la osteoporosis, pueden elevar los niveles sanguíneos de plomo y generar clínica.

El plomo pasa la barrera placentaria, llegando al feto y la barrera hematoencefálica, accediendo al SNC. Se elimina en un 70% por filtración glomerular y probablemente también por secreción tubular, apareciendo en la orina. Pequeñas cantidades son eliminadas por las heces, cabellos, uñas y sudor. La vida media del plomo circulante es de unos 2 meses, pero la del depositado en los huesos puede aproximarse a los 30 años. El plomo orgánico (tetraetilo) es metabolizado a trietilo (un potente neurotóxico) y plomo inorgánico.

Los principales factores de riesgo de intoxicación crónica (saturnismo) son:

- Exposición laboral sin monitorización o controles periódicos del trabajador.
- Exposición alimentaria o doméstica.
- Infancia (los niños son muy sensibles).
- Ferropenias o dietas pobres en calcio donde la absorción gastrointestinal esta incrementada.
- Heridas por armas de fuego con munición de plomo (perdigonada).

> MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación aguda por plomo es muy rara, podría producir dolor abdominal, anemia hemolítica, hepatitis tóxica o encefalopatía. En casos muy graves podría producirse una depresión del SNC y fallecer el paciente en 1-2 días.

Sin embargo, la intoxicación subaguda o crónica (saturnismo) es relativamente frecuente en el medio laboral. Es un cuadro polimorfo, con manifestaciones en distintos aparatos, relativamente inespecíficas, no siendo infrecuente que pacientes con un saturnismo no diagnosticado ingresen en un hospital para el estudio de un síndrome constitucional con anemia y dolores abdominales. Los pacientes pueden presentarse como la combinación de alguna de las siguientes manifestaciones:

- Fase subclínica o de impregnación: en la que el paciente se encuentra asintomático, pero puede tener ya alteraciones analíticas, con concentraciones de Pb en sangre entre 30 y 50 microg/dL.
- Síntomas generales: astenia, anorexia, debilidad, mialgias e irritabilidad.
- Aparato digestivo: cólico saturnino (dolores abdominales intensos y difusos típicos), vómitos, estreñimiento, elevación de transaminasas o hepatitis tóxica, ribete gingival de Burton (depósito gris-azulado de sulfuro de plomo en el borde libre de las encías) (Figura 2).
- Alteraciones hematológicas: anemia normocítica y ligeramente hipocroma, punteado basófilo de los hematíes (Figura 3), sideroblastos, reticulocitosis e hipersideremia, para que existan suelen precisarse concentraciones de plomo en sangre a partir de 50 microg/dL.
- Sistema nervioso: cefaleas, insomnio, alteraciones del carácter (irritabilidad) y de la memoria, disminución del rendimiento escolar en niños, polineuropatía de predominio motor en extremidades superiores y a veces inferiores, parálisis radial (Figura 4). Las concentraciones de plomo en sangre suelen ser en esta fase superiores a 70 microg/dL. Las convulsiones y el coma son excepcionales.

- Sistema nefrouinario: las lesiones renales no son específicas, aunque puede existir necrosis tubular (síndrome de Fanconi), nefropatía plúmbica (destrucción de las células tubulares con la aparición posterior de fibrosis), hipertensión arterial, hiperuricemia, gota e insuficiencia renal.
- Aparato reproductor: ocasionalmente impotencia, alteraciones en los espermogramas en el hombre y esterilidad y abortos en la mujer.

Finalmente, está descrita una intoxicación subaguda o crónica por formas orgánicas. En ella los derivados orgánicos del plomo tienen afinidad prioritaria por el SNC y causan cefalea, insomnio, síndrome maniaco y agitación y, en casos muy graves, convulsiones, coma y muerte. Producen, además, una dermatitis irritativa y, si la exposición ha sido intensa y prolongada, afección hepática, renal y muscular. No suele haber anemia ni alteraciones en las porfirinas, y las concentraciones de plomo en sangre y orina son relativamente bajas.

En las formas graves de saturnismo están descritas complicaciones como:

- Coma.
- Convulsiones.
- Hipertensión intracraneal.
- Neuritis óptica.
- Papiledema.
- Parálisis nervios craneales.

En relación al pronóstico, la exposición laboral o de otro tipo a plomo puede dejar secuelas permanentes, por lo que debe considerarse un proceso potencialmente grave.

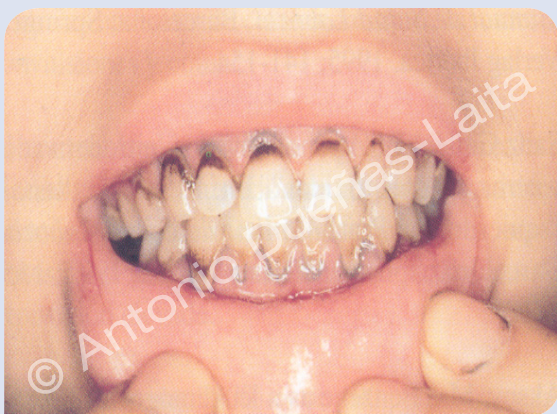


Figura 2. Ribete gingival de Burton en saturnismo (gentileza de Dr. S. Nogué).

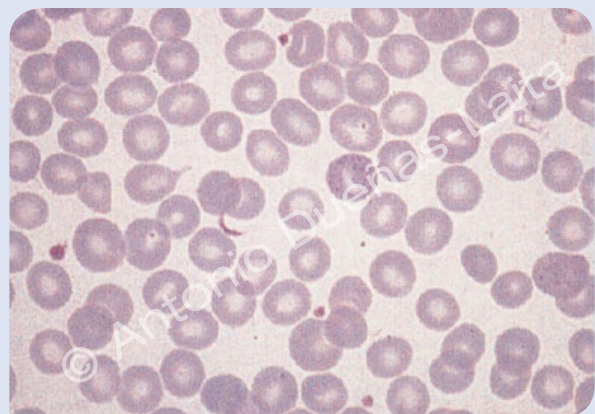


Figura 3. Punteado basófilo en paciente con saturnismo (gentileza del Dr. J. García Frade, Fondo de Imágenes en Hematología, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia).

> EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la valoración de una sospecha de saturnismo se tendrá en cuenta la solicitud las siguientes exploraciones complementarias:

- Hemograma y frotis (buscando punteado basófilo de los hematíes).
- Bioquímica general incluyendo glucosa, electrolitos, perfil renal y hepático (AST, ALT, bilirrubina) y hierro (sideremia).
- Coagulación.
- Análisis de orina: sistemático y sedimento.
- Análisis especial de sangre:
 - Plomo (el mejor marcador de exposición).
 - Ácido deltaaminolevurínico-deshidrasa (ALA-D).
 - Ácido deltaaminolevurínico (ALA).
 - Protoporfirina eritrocitaria libre.
 - Cinc-protoporfirina eritrocitaria (ZPP).
- Análisis especiales de orina de 24 horas.
 - Plomo.
 - Coproporfirina.
 - Ácido deltaaminolevurínico (ALA-U).
- Electromiograma (si precisa).
- Radiografía de abdomen (el plomo es radio opaco en una ingesta aguda).
- TC craneal o RM craneal (si es preciso descartar patología neurológica o la existencia de edema cerebral en la encefalopatía por plomo).

> DIAGNÓSTICO

El saturnismo es una enfermedad difícil de diagnosticar, si no hay una clara exposición laboral. Se deberá hacer hincapié en hábitos alimentarios, aguas de bebida o tipo de trabajo. Por otro lado, habrá que valorar manifestaciones clínicas coincidentes con alguna de las antes señaladas.



Figura 4. Parálisis radial típica del saturnismo severo.

La analítica de sangre es muy útil para confirmar la sospecha de diagnóstico, aunque no debe ser interpretada de forma aislada. Podrá encontrarse:

- Elevación de la plumbemia (plomo): en no expuestos laboralmente es normal $<10 \mu\text{g/dL}$ en niños menores de 6 años, $<15 \mu\text{g/dL}$ niños de entre 6 años y adolescentes y $<20 \mu\text{g/dL}$ en adultos. En población laboralmente expuesta es normal hasta $30 \mu\text{g/dL}$ en mujeres y $40 \mu\text{g/dL}$ en hombres.
- Descenso de la actividad del ácido deltaaminolevurínico-deshidrasa (ALA-D).
- Elevación del ácido deltaaminolevurínico (ALA), siendo el valor normal $\leq 0,26 \text{mg/L}$.
- Elevación de protoporfirina eritrocitaria libre siendo el valor normal $\leq 50 \mu\text{g/dL}$.
- Elevación de cinc-protoporfirina eritrocitaria (ZPP) siendo el valor normal $\leq 4,5 \mu\text{g/g Hb}$ en población no expuesta y hasta $20 \mu\text{g/g Hb}$ en población expuesta.

La analítica de orina (de 24 horas) también es útil para confirmar el diagnóstico, aunque tampoco debe ser interpretada de forma aislada. Puede hallarse:

- Elevación de la plumburia (plomo) siendo el valor normal $< 50 \mu\text{g/g}$ de creatinina en población no expuesta y $150 \mu\text{g/dL}$ en población expuesta.
- Elevación coproporfirina siendo el valor normal $\leq 283 \mu\text{g/24 horas}$.
- Elevación ácido deltaaminolevurínico (ALA-U) siendo el valor normal $\leq 5 \text{mg/g}$ de creatinina en población no expuesta y 12mg/g de creatinina en población expuesta.

En caso de duda razonable, se puede hacer un prueba de plumburia provocada con EDTA: se considera positiva si tras administrar 1 g de EDTA cálcico disódico en 500 mL de suero fisiológico, perfundidos por vía iv en 2 h, se obtiene una plumburia superior a $1000 \mu\text{g/24 h}$.

En el diagnóstico diferencial hay que valorar otros posibles cuadros con los que se puede confundir:

- Abdominalgias no tóxicas.
- Anemia no tóxica.
- Encefalitis vírica.
- Neuropatía alcohólica o diabética.
- Síndrome constitucional.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Síndrome túnel carpiano.

> TRATAMIENTO

En primer lugar, retirar a los pacientes de la fuente de exposición (ambiente laboral, alimentos, aguas, etc.). Si fuese una intoxicación aguda, patología poco prevalente, el lavado gástrico y el lavado intestinal total serán opciones a valorar en función de la imagen radiológica. El carbón activado no adsorbe el plomo y, por tanto, no es útil.

En los casos de saturnismo se deberán utilizar antídotos quelantes si los pacientes cumplen criterios (EDTA cálcico disódico, dimercaprol -BAL-, succimero -DMSA- o D-penicilamina). Salvo en exposiciones a compuestos orgánicos de Pb donde no se ha demostrado que los quelantes sean útiles.

Los principales criterios admitidos para la administración o no de quelantes serían los siguientes:

- Adulto o niño con encefalopatía o $Pb > 100 \mu\text{g/dL}$:
 - Dimercaprol (BAL) 24 mg/Kg/día repartido en 6 dosis im durante 3-5 días.
 - Añadiendo CaNa_2EDTA 30-50 mg/Kg/día (máximo 3 g/día) en infusión continua iv (en suero bien diluido) durante 5 días (comenzando 4 horas después del BAL).
- Adulto o niño sintomático sin encefalopatía o $Pb 70\text{-}100 \mu\text{g/dL}$:
 - La primera elección es el succímero oral 10 mg/Kg 3 veces/día (5 días) y luego 2 veces/día (14 días).
 - Alternativamente, si no se dispone de succímero, CaNa_2EDTA 30 mg/Kg/día (máximo 3 g/día) en infusión continua iv (bien diluido en suero) durante 5 días, que se puede repetir a las 48 horas si la plumbemia es superior a 50 $\mu\text{g/dL}$.
- Adultos asintomáticos o con $Pb < 70 \mu\text{g/dL}$:
 - Evitar en los pacientes la fuente de exposición.
 - No utilizar quelantes.
- Niños asintomáticos con $Pb 45\text{-}69 \mu\text{g/dL}$:
 - La primera elección es el succímero oral 10 mg/Kg 3 veces/día (5 días) y luego 2 veces/día (14 días).
 - Alternativamente, si no se dispone de succímero, CaNa_2EDTA 30 mg/Kg/día (máximo 3 g/día) en infusión continua iv (bien diluido en suero) durante 5 días.
- Niños asintomático con $Pb 20\text{-}44 \mu\text{g/dL}$:
 - Evitar en los niños la fuente de exposición.
 - No utilizar quelantes inicialmente (salvo indicación en contra de un centro muy experto).
- Niños asintomático con $Pb < 20 \mu\text{g/dL}$:
 - Evitar en los niños la fuente de exposición.
 - No utilizar quelantes.

Finalmente, será preciso un tratamiento sintomático en función de la clínica:

- Encefalopatía con edema cerebral: manitol, hiperventilar si hay criterio, considerar el uso de dexametasona, restricción de líquidos, etc.
- Mantener diuresis de 1-2 mL/Kg/h y evitar hiperhidratación.
- Transfusión de concentrado de hematíes si hematocrito $< 30\%$.
- Convulsiones: diazepam 10 mg repetibles.
- Gota saturnínica: colchicina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Trastornos comportamiento: psicofármacos.
- Secuelas neurológicas: tratamiento rehabilitador.

> BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dart RC et al. Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Del Río S, Gutiérrez E. Traumatismos químicos. Disponible en: <http://www.sepeap.org>
- Dueñas-Laita A. (2012) iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. (Versión 1.0.1). [Mobile application software]. Disponible en <http://itunes.apple.com/>
- Dueñas-Laita A. iTox Urgencias por intoxicación en el adulto y niño. Adalia, Madrid, 2012
- Dueñas-Laita A et al. Manual de procedimientos y recomendaciones para la atención sanitaria urgente en incidentes químicos accidentales o terroristas. Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, 2009
- Ellenhorn MJ et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. MD: Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.
- Ford MD et al. Clinical toxicology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- Lauwerys R.R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson, Issy-les-moulineux, 2007.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. Toxicología clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
- Mintegi S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3. Ed Ergon; Madrid 2012.
- Moran Chorro I et al. Toxicología Clínica. Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A., Madrid, 2011
- Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 2011.
- Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006.
- Nogue-Xarau S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Barcelona; Novoprint, 2010.
- Olson KR et al. Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2007.
- POISINDEX, Micromedex, Medical Economics, Inc. Se actualiza cuatrimestralmente.
- Shannon MW et al. Haddad and Winchester's Clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.

➤ LEGISLACIÓN SANITARIA SOBRE TÓXICOS EN EL ÁMBITO DE LA SALUD LABORAL

MÓDULO 15

adalia

Avenida de Lazarejo, 10 P4 1A - 28232 Las Rozas, Madrid
www.adaliafarma.net

DL: M-26702-2013

© 2013 Adalia Farma S.L. Todos los derechos reservados. Este texto o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de los propietarios del copyright.

Pese al cuidado y esfuerzos realizados en la elaboración global de la obra; las peculiaridades de cada paciente, las nuevas investigaciones y la posibilidad de algún error que haya podido pasar desapercibido, hacen que la responsabilidad última de confirmar la indicación y posología corresponda al médico especialista. Una parte de la información que incluye esta publicación, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación.

Legislación sanitaria sobre tóxicos en el ámbito de la salud laboral

Montserrat García Gómez¹, Fernando Carreras Vaquer²

¹Jefa de Área de Salud Laboral. Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

²Subdirector General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. DGSPCI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

> PRODUCTOS QUÍMICOS

El descubrimiento, desarrollo y aplicación de nuevos productos químicos ha permitido mejorar las condiciones de vida de la población pero, al mismo tiempo, ha ocasionado efectos desfavorables para la salud humana y el medio ambiente. El conocimiento de estos efectos es esencial para prevenir y controlar los riesgos de los productos químicos. Actualmente se contabilizan más de 100.000 sustancias químicas, y la mayoría de ellas no han sido controladas desde el punto de vista de evaluación del riesgo¹.

Se requiere el desarrollo de políticas de control que garanticen la protección de la salud humana, el medio ambiente y los recursos naturales a lo largo de todo el ciclo de vida del producto químico, fabricación, almacenamiento, transporte, comercialización, uso y eliminación.

El control sanitario de los productos químicos tiene como objetivo garantizar la protección de la población en general, de los consumidores y, en particular, de las personas que están expuestas a productos químicos peligrosos de forma continuada, esto es, a través de su actividad profesional.

> PRODUCTOS QUÍMICOS Y SALUD LABORAL

En casi todos los puestos de trabajo encontramos sustancias químicas, ya sea en productos de uso habitual (como productos de limpieza o fumigación, colas, pinturas, disolventes, tintas), o en forma de humos, vapores, residuos o líquidos residuales, e incluso como componentes o contaminantes de los bienes fabricados.

Los productos químicos son la base, a modo de ejemplo, de la industria farmacéutica, automovilística y del transporte, textil, del mueble, de papelería, de pinturas, de cosméticos, agroquímicos, biocidas, productos de limpieza o fotográfica, entre otras muchas.

Actualmente, se sabe que algunas sustancias químicas que se están o han estado comercializando en el mundo, afectan gravemente a la salud de las personas en algunas de las fases de sus ciclos de vida, ocasionando morbilidad y muerte prematura, a la vez que han provocado daños significativos en el medioambiente, por su toxicidad aguda, bioacumulación en los organismos vivos y persistencia en el medio.

Entre los numerosos y conocidos ejemplos cabe citar el amianto, causante de mesotelioma, cáncer de pulmón y de laringe; el benceno, causante de leucemia; el plomo, el metanol o el mercurio.

Se estima que cada año mueren en España 4.000 trabajadores y trabajadoras, al menos 33.000 enferman y más de 18.000 sufren accidentes a causa de la exposición a sustancias químicas peligrosas en su trabajo². La liberación al medio ambiente de las sustancias químicas provoca la contaminación de los ríos y mares, del aire, del suelo, de los alimentos y del agua, provocando importantes daños a la naturaleza y enfermedades a la población. Los niños, las mujeres embarazadas y lactantes y los ancianos son especialmente vulnerables a la contaminación ambiental.

La prioridad de actuación frente al riesgo químico en el medio laboral debe ser la eliminación o sustitución de las sustancias más peligrosas de los procesos productivos por otras menos nocivas. También es necesario reducir la fabricación y uso de estas sustancias tanto a nivel estatal como a nivel global para conseguir un tejido productivo sostenible.

> LA TOXICOLOGÍA EN LA REGULACIÓN DE LA SALUD Y LA SEGURIDAD

La toxicología desempeña un papel importante en la elaboración de normas y otras medidas de salud laboral. Las decisiones encaminadas a prevenir las lesiones y enfermedades profesionales se están basando cada vez más en información obtenida previamente, es decir, en ausencia de los tipos de exposiciones humanas que proporcionarían datos definitivos sobre el riesgo, como por ejemplo los derivados de estudios epidemiológicos. Los estudios toxicológicos pueden proporcionar una información precisa sobre la dosis y la respuesta en las condiciones controladas de la investigación de laboratorio, información que suele ser difícil de obtener en el contexto no controlado de las exposiciones profesionales. No obstante, esa información ha de evaluarse cuidadosamente para estimar la probabilidad de efectos adversos en los humanos, la naturaleza de esos efectos adversos y la relación cuantitativa entre las exposiciones y los efectos³.

En muchos países se viene prestando una considerable atención, desde la década de 1980, a la elaboración de métodos objetivos para utilizar la información toxicológica en la adopción de decisiones de regulación. Tanto instancias gubernamentales como no gubernamentales han propuesto y utilizado unos métodos formalizados que suelen denominarse evaluación del riesgo. La evaluación del riesgo se ha definido de diversas maneras; básicamente es un proceso de valoración en el que se maneja información toxicológica, epidemiológica y sobre la exposición, y que trata de identificar y estimar la probabilidad de que se produzcan efectos adversos asociados a exposiciones a sustancias o condiciones peligrosas. La evaluación del riesgo puede ser cualitativa, en cuyo caso indica la naturaleza de un efecto adverso y una estimación general de su probabilidad, o puede ser también cuantitativa, con estimaciones del número de personas afectadas a determinados niveles de exposición.

En muchos sistemas de regulación, la evaluación del riesgo se realiza en cuatro fases:

- Identificación del peligro, que es la descripción de la naturaleza del efecto tóxico.
- Evaluación de la relación dosis-respuesta, que es un análisis semi-cuantitativo o cuantitativo de la relación entre la exposición (o dosis) y la gravedad o probabilidad del efecto tóxico.
- Evaluación de la exposición, en la que se evalúan los datos sobre el intervalo de exposiciones que probablemente van a sufrir poblaciones en su conjunto o subgrupos de ellas.
- Caracterización del riesgo, que es la compilación de toda la información anterior para obtener una magnitud del riesgo que cabe esperar en determinadas condiciones de exposición.

> MARCO LEGISLATIVO SOBRE PRODUCTOS QUÍMICOS EN EL MEDIO LABORAL

El conocimiento de la peligrosidad de los productos químicos y de los efectos negativos potenciales que puedan producir ha sido muy posterior a los daños causados, es decir, se ha reconocido a nivel legislativo el riesgo cuando ya habían sido afectadas un número significativo de personas, por exposición indirecta o directa (laboral o como consecuencia de accidentes graves en instalaciones donde se encontraban presentes dichos productos químicos) y en general, un número elevado de organismos vivos.

En estos casos, las medidas de reducción de riesgos adoptadas han supuesto severas restricciones en la comercialización de dichas sustancias y preparados, llegándose en algunos casos a la prohibición de comercialización total de los mismos en todas o algunas partes del mundo. Por otro lado, la incidencia de determinadas enfermedades asociadas causalmente a factores laborales como el asma, y en general todo tipo de alergias, o los cánceres, ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas en el ámbito de la Unión Europea y también en otros países desarrollados.

Esta realidad y el hecho de que existe un escaso o nulo conocimiento sobre las propiedades peligrosas y el uso de la gran mayoría de los productos químicos presentes en el mercado, así como de los efectos de la exposición a los mismos y de la multiexposición, configuraron un escenario de preocupación científica y social que exigió el desarrollo de políticas y medidas de gestión dirigidas a conocer la peligrosidad real de estos productos químicos, a evaluar el riesgo que su comercialización actual pueda generar y sobre todo a reducir dicho riesgo a niveles aceptables en términos de protección de la salud y del medio que nos rodea.

Se entiende por **seguridad química** el conjunto de actividades encaminadas a garantizar la protección de la salud de las personas y del medio ambiente frente a los efectos adversos que, a corto y a largo plazo, la exposición a los productos químicos pueda generar en cualquiera de las fases de sus ciclos de vida: desde la fabricación, almacenamiento, transporte, comercialización y uso, hasta su eliminación como residuo.

En el marco de la seguridad química se desarrolla la Legislación Europea de Productos Químicos. Esta legislación tiene un claro planteamiento preventivo, por lo que desde una perspectiva sanitaria, enlaza de forma directa con las estrategias de intervención en materia de Salud Pública.

Por otro lado, la evidente necesidad de disponer de instrumentos jurídicos que incidan en la regulación de estos productos y en la adopción de medidas preventivas que permitan controlar los efectos negativos que se puedan producir a corto, medio o largo plazo, es un trabajo de carácter intersectorial, que se está llevando a cabo desde muchos frentes, por ejemplo: Transporte de mercancías peligrosas, almacenamiento de productos químicos, prevención de riesgos laborales, legislación medioambiental, legislación alimentaria, normativa de prevención de accidentes graves, regulación de familias específicas de productos químicos: plaguicidas, cosméticos, combustibles, entre otros.

Se citan a continuación las principales normas sobre productos químicos que afectan en España al ámbito de la salud laboral, con el enlace correspondiente al texto legislativo, para facilitar una lectura detallada de los aspectos concretos que resulten de interés.

Normativa general

La legislación existente en España sobre productos químicos comercializados conforma un cuerpo normativo que procede directamente de la transposición de las directivas europeas y sus numerosas modificaciones o en su caso, de los reglamentos europeos de aplicación directa.

Esta legislación coexiste con normativa sectorial, mucha de carácter técnico-sanitario, que se refiere a familias concretas de productos químicos constituidas atendiendo a su finalidad, como son los biocidas, lejías, detergentes y limpiadores, fertilizantes, productos fitosanitarios, explosivos, cosméticos u otros.

En el medio laboral, la norma general de referencia es la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, en lo relativo a los principios preventivos que deben cumplirse en todas las empresas y centros de trabajo y, en particular, su artículo 41, que establece las obligaciones de los fabricantes, importadores y suministradores.

Comercialización, clasificación y etiquetado

En la Unión Europea existe legislación en este ámbito desde 1967, fecha en que se reconoció que las disposiciones sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias en el mercado, especialmente de los productos químicos industriales peligrosos, debía armonizarse en la Comunidad para eliminar las barreras comerciales que podían suponer las disposiciones nacionales de los Estados miembros. Desde entonces se han adoptado una serie de instrumentos legislativos comunitarios para alcanzar y mantener un alto nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente en el contexto del mercado interior.

En España las autoridades competentes para la aplicación de esta legislación en el ámbito de la Administración General del Estado, son el Ministerio de Sanidad y Política Social en lo que se refiere a salud humana en general, el Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino en lo que se refiere a los aspectos medioambientales, y el Ministerio de Empleo y Seguridad Social en los aspectos que tienen que ver con la prevención del riesgo laboral.

Las principales disposiciones en este ámbito son:

- **Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo de 1995**, por el que se regula la Notificación de Sustancias Nuevas y Clasificación, Envasado y Etiquetado de Sustancias Peligrosas.
- **Real Decreto 485/1997, 14 de abril**, sobre disposiciones mínimas en materia de señalización de seguridad y salud en el trabajo (Anexo VII).
- **Real Decreto 374/2001, de 6 de abril**, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo (Artículo 8 ; Anexo III).
- **Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero de 2003**, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos.
- **Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006**, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos.

- **Real Decreto 1802/2008, de 3 de noviembre**, por el que se modifica el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, aprobado por Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, con la finalidad de adaptar sus disposiciones al REACH.
- **Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008**, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) nº 1907/2006 (Artículo 57, 59).
- **Ley 8/2010, de 31 de marzo**, por la que se establece el régimen sancionador previsto en los Reglamentos (CE) relativos al registro, a la evaluación, a la autorización y a la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH) y sobre la clasificación, el etiquetado y el envasado de sustancias y mezclas (CLP), que lo modifica.

Plaguicidas, fitosanitarios, biocidas y fertilizantes

Plaguicidas

- **Real Decreto 3349/1983, de 30 de noviembre**, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria para la fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas.
- **Orden de 8 de marzo de 1994** por la que se establece la normativa reguladora de la homologación de cursos de capacitación para realizar tratamientos con plaguicidas.

Fitosanitarios

- **Real Decreto 2163/1994, de 4 de noviembre**, por el que se implanta el sistema armonizado comunitario de autorización para comercializar y utilizar productos fitosanitarios.
- **Real Decreto 1416/2001, de 14 de diciembre**, sobre envases de productos fitosanitarios.
- **Reglamento (CE) Nº 1107/09 del Parlamento Europeo y del Consejo de 21 de octubre de 2009** relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las directivas 79/117/CEE y 91/414/CEE del Consejo.
- **Reglamento (UE) nº 547/2011 de la Comisión, de 8 de junio de 2011**, por el que se aplica el Reglamento (CE) nº 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de etiquetado de los productos fitosanitarios.
- **Real Decreto 1311/2012, de 14 de septiembre**, por el que se establece el marco de actuación para conseguir un uso sostenible de los productos fitosanitarios.

Biocidas

- **Real Decreto 1054/2002, de 11 de octubre**, por el que se regula el proceso de evaluación para el registro, autorización y comercialización de biocidas.
- **Reglamento (CE) Nº 1451/07 del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de diciembre de 2007** relativo a la segunda fase del programa de trabajo de diez años contemplado en el artículo 16, apartado 2, de la Directiva 98/8/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la comercialización de biocidas.
- **Real Decreto 830/2010, de 25 de junio**, por el que se establece la normativa reguladora de la capacitación para realizar tratamientos con biocidas.

Fertilizantes

- **Real Decreto 824/2005, de 8 de julio**, sobre productos fertilizantes.

Almacenamiento

- **Real Decreto 145/1989, de 20 de enero**, por el que se aprueba el Reglamento Nacional de Admisión, Manipulación y Almacenamiento de Mercancías Peligrosas en los Puertos.
- **Real Decreto 1254/1999, de 16 de julio**, por el que se aprueban las medidas de control de los riesgos inherentes a los accidentes graves en los que intervengan sustancias peligrosas.
- **Real Decreto 379/2001, de 6 de abril** por el que se aprueba el Reglamento de almacenamiento de productos químicos y sus instrucciones técnicas complementarias MIE-APQ-1, MIE-APQ-2, MIE-APQ-3, MIE-APQ-4, MIE-APQ-5, MIE-APQ-6 y MIE-APQ-7.
- **Real Decreto 374/2001, de 6 de abril** sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo (Artículo 5.3).
- **Real Decreto 2016/2004, de 11 de octubre**, por el que se aprueba la Instrucción técnica complementaria MIE APQ-8 «Almacenamiento de fertilizantes a base de nitrato amónico con alto contenido en nitrógeno».
- **Real Decreto 888/2006, de 21 de julio**, por el que se aprueba el Reglamento sobre almacenamiento de fertilizantes a base de nitrato amónico con un contenido en nitrógeno igual o inferior al 28 por ciento en masa.
- **Real Decreto 105/2010, de 5 de febrero**, por el que se modifican determinados aspectos de la regulación de los almacenamientos de productos químicos y se aprueba la instrucción técnica complementaria MIE APQ-9 “almacenamiento de peróxidos orgánicos”.

Transporte y gestión de residuos

Transporte

- **Real Decreto 1566/1999, de 8 de octubre**, sobre los consejeros de seguridad para el transporte de mercancías peligrosas por carretera, por ferrocarril o por vía navegable.
- **Real Decreto 412/2001, de 20 de abril** por el que se regulan diversos aspectos relacionados con el transporte de mercancías peligrosas por ferrocarril.
- **Orden FOM/605/2004, de 27 de febrero**, sobre capacitación profesional de los consejeros de seguridad para el transporte de mercancías peligrosas por carretera, por ferrocarril o por vía navegable.
- **Real Decreto 551/2006, de 5 de mayo**, por el que se regulan las operaciones de transporte de mercancías peligrosas por carretera en territorio español.
- **Orden FOM/2924/2006, de 19 de septiembre**, por la que se regula el contenido mínimo del informe anual para el transporte de mercancías peligrosas por carretera, por ferrocarril o por vía navegable.
- **Orden FOM/3553/2011, de 5 de diciembre**, por la que se modifica el Anexo 2 del Real Decreto 1749/1984, de 1 de agosto, por el que se aprueban el Reglamento Nacional sobre el transporte sin riesgos de mercancías peligrosas por vía aérea y las Instrucciones Técnicas para el transporte sin riesgos de mercancías peligrosas por vía aérea, para actualizar las Instrucciones Técnicas.
- **Real Decreto 128/2013, de 22 de febrero**, sobre ordenación del tiempo de trabajo para los trabajadores autónomos que realizan actividades móviles de transporte por carretera.

Gestión de residuos

- **Real Decreto 833/1988, de 20 de julio**, por el que se aprueba el Reglamento para la ejecución de la Ley 20/1986, básica de residuos tóxicos y peligrosos.

- **Ley 11/1997, de 24 de abril**, de envases y residuos de envases.
- **Orden MAM/304/2002, de 8 de febrero**, por la que se publican las operaciones de valorización y eliminación de residuos y la lista europea de residuos.
- **Real Decreto 105/2008, de 1 de febrero**, por el que se regula la producción y gestión de los residuos de construcción y demolición.
- **Resolución de 20 de enero de 2009**, de la Secretaría de Estado de Cambio Climático, por la que se publica el Acuerdo del Consejo de Ministros por el que se aprueba el Plan Nacional Integrado de Residuos para el período 2008-2015.
- **Real Decreto 975/2009, de 12 de junio**, sobre gestión de los residuos de las industrias extractivas y de protección y rehabilitación del espacio afectado por actividades mineras.
- **Ley 22/2011, de 28 de julio**, de residuos y suelos contaminados.

> ENFERMEDADES PROFESIONALES CAUSADAS POR AGENTES QUÍMICOS

No existe actividad laboral industrial o agrícola donde un metal, un compuesto inorgánico u orgánico no esté presente, ya sea en forma líquida, gaseosa, pulverulenta, etc. De esta manera el trabajador se ve expuesto a sustancias químicas peligrosas que son capaces de originar un accidente (intoxicación aguda) o bien, por medio del contacto reiterado a pequeñas cantidades, sufrir una enfermedad profesional.

Para prevenir los riesgos químicos es necesario identificar las sustancias presentes en las empresas, sus riesgos para la salud y el medio ambiente, conocer la percepción del riesgo que tienen tanto empresarios como técnicos y trabajadores, estudiar las alternativas de menor riesgo, valorar las ventajas e inconvenientes que pueden presentar las alternativas desde el punto de vista técnico, económico, laboral, ambiental, legal, etc.

Aunque existen diversas fuentes de contaminación química del medio ambiente a través del aire, del suelo y del agua, la fuente contaminante más importante es la producción industrial, agrícola y ganadera.

Los colectivos que están más expuestos a esta contaminación química son quienes más próximos están a la fuente, esto es, los propios trabajadores de la industria y de la agricultura. La población laboral suele estar sometida a niveles de exposición mucho más altos que la población general. No es casualidad, en este sentido, que los efectos dañinos para la salud que se conocen de muchos productos químicos se hayan descubierto primero en trabajadores individuales o en poblaciones laborales.

Según diferentes encuestas, se calcula que el 28% de los trabajadores españoles se halla expuesto a productos químicos en el trabajo⁴, que el 22% de los trabajadores europeos inhala humos y vapores tóxicos durante al menos una cuarta parte de su tiempo de trabajo o que el 20% está expuesto a agentes cancerígenos⁵.

Esta exposición provoca lesiones y enfermedades en los trabajadores y trabajadoras e incluso muertes. Así, por ejemplo, se estima que en torno a un 10% de las muertes por cáncer se debe a exposiciones laborales⁶.

Si la prevención de estos riesgos laborales no alcanza sus objetivos, podemos encontrarnos frente a enfermedades profesionales, cuyo adecuado diagnóstico, notificación y registro es fundamental para planificar adecuadamente la prevención de riesgos laborales y evitar más casos en el futuro.

Se entiende por enfermedad profesional la contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena en las actividades que se especifican en el cuadro que se aprueba por las disposiciones de aplicación y desarrollo de la Ley General de la Seguridad Social, y que está provocada por la acción de los elementos o sustancias que en dicho cuadro se indican para cada enfermedad profesional.

El Cuadro de Enfermedades Profesionales vigente fue aprobado por el **Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro**. Incluye una lista de enfermedades reconocidas como profesionales y los trabajos y sustancias que exponen al riesgo de contraerlas.

Si un trabajador sufre una enfermedad que figura en la lista y su actividad profesional le pone en contacto con el agente nocivo generador de la enfermedad, tal y como se describe en la lista, se le reconoce como enfermedad profesional y tiene derecho a las prestaciones correspondientes, que son superiores a las correspondientes en el caso de enfermedad común.

Pero sobre todo y, lo más importante, es que se fomenta la prevención en las empresas, ya que una vez declarada la enfermedad profesional, se deben investigar sus causas, reconocer los riesgos en el puesto de trabajo, identificarlas en las evaluaciones de riesgo, y por tanto, adoptar las medidas preventivas.

El Real Decreto 1299/2006 establece también que cuando los facultativos del Sistema Nacional de Salud, con ocasión de sus actuaciones profesionales, tengan conocimiento de una enfermedad cuyo origen profesional se sospecha, lo comunicarán, a los efectos oportunos, al organismo competente de cada Comunidad Autónoma (Artículo 5). La confirmación de la sospecha de una enfermedad profesional corresponde después al Sistema de Seguridad Social.

El nuevo Cuadro aprobado por el Real Decreto 1299/2006, está estructurado en 6 grandes grupos de enfermedades, siendo el Grupo 1 el de *Enfermedades profesionales causadas por agentes químicos*. En él se incluyen los agentes causantes (por ejemplo, *metales*), subagentes causantes (por ejemplo, *arsénico y sus compuestos*), y las enfermedades profesionales con la relación de las principales actividades capaces de producirlas (por ejemplo, *minería del arsénico, fundición de cobre, producción y uso de pesticidas arsenicales, herbicidas e insecticidas*).

> BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Salud ambiental y laboral. Productos químicos. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/prodQuimicos/home.htm>
2. García AM, Gadea R. Estimaciones de incidencia y prevalencia de enfermedades de origen laboral en España. Aten Primaria. 2008; 40:439-45.
3. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1998.
4. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. VII Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2012.
5. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions. IV European Working Conditions Survey. Dublin: Eurofound, 2011.
6. World Health Organization. International Conference on Environmental and Occupational Determinants of Cancer: Interventions for Primary Prevention. An Overview of the evidence. World Health Organization. Asturias (Avilés, Gijón). Spain, 17-18 March 2011. Disponible en: http://www.who.int/phe/news/events/international_conference/en/