

Agresivos bloqueantes de la cadena respiratoria

ARMANDO MERINO

*General Farmacéutico. Jefe de Apoyo y Ordenación Farmacéutica
de la Defensa*

Con la denominación de AGRESIVOS BLOQUEANTES DE LA CADENA RESPIRATORIA se conoce un grupo de Agentes Químicos de acción muy rápida y letal, pero de baja rentabilidad militar o terrorista.

Se engloban en este grupo diversos compuestos a base de cianuro, que tienen poca o nula capacidad irritante para las vías respiratorias altas y el parénquima pulmonar lo que les diferencia claramente del grupo de agresivos con toxicidad pulmonar, denominados gases neumotóxicos, asfixiantes o sofocantes (fosgeno, cloro, óxidos de nitrógeno, etc.), objeto de estudio en otra conferencia (Dr. Jiménez Gómez).

Los Agentes Cianógenos pertenecen a la 1.^a generación y fueron empleados por 1.^a vez durante la 1.^a Guerra Mundial. En la 2.^a Guerra Mundial fueron usados por Japón frente a China. Asimismo es conocido que Alemania utilizó ácido cianhídrico, al que denominaban gas ZYCLÓN, en las cámaras de gas de los campos de concentración. En 1.988 fue empleado por Irak contra los pueblos Kurdos.

Fuera de los conflictos bélicos antes citados, estos agentes también han sido utilizados para atentar contra la vida de civiles en unos casos, o se ha temido que pudiesen ser empleados con esa finalidad en otros.

Hoy día sabemos que la bomba que ocasionó 5 muertos y decenas de heridos en el World Trade Center de Nueva York, en 1993, contenía un explosivo tradicional y cianuro, que fue inactivado por el calor generado en la explosión.

Con fines terroristas también ha sido utilizado el cianuro, asociado a otros agresivos, por la secta del Guru Shoko Asahara, al menos en doce ocasiones contra la población civil en Japón.

Por otra parte, hay que tener en cuenta el riesgo ocasional de accidentes en la industria, tal como sucedió en 1.984 con un compuesto relacionado con el cianuro, el metil isocianato, que produjo en Bophal (India) unas 5.000 víctimas mortales y más de 200.000 afectados.

Tampoco debemos olvidar que el cianuro se encuentra normalmente en algunos alimentos como almendras, cerezas, frijoles, melocotones y otros vegetales.

Características

Los Agentes cianurados poseen un olor típico a almendras amargas a concentraciones de 0.2 – 5 p.p.m.; pero su detección está genéticamente condicionada y no se da en un 20-40% de la población.

Son NO PERSISTENTES, es decir, que utilizados o dispersados, incluso en estado líquido o sólido, pasan rápidamente al estado de gas o vapor como consecuencia de su gran volatilidad.

Actúan principalmente bajo esta forma y no dejan contaminación alguna apreciable, poco tiempo después de su dispersión.

Se HIDROLIZAN lentamente en agua perdiendo su toxicidad y SE OXIDAN por oxidantes fuertes tipo permanganato.

Tienen GRAN AFINIDAD POR EL OXIGENO, siendo inflamables, lo cual hace que pierdan efectividad si el lanzamiento se realiza con proyectiles de artillería.

Son agentes DE EFECTOS INMEDIATOS, ya que su periodo o tiempo de latencia (tiempo transcurrido desde el momento en que se absorbe hasta la aparición de los primeros efectos) es muy corto, de segundos a minutos.

Son AGENTES LETALES porque provocan la muerte con dosis relativamente pequeñas y altamente tóxicos. La toxicidad, en el caso de los agentes químicos, dependerá de la concentración que hay en el ambien-

te y del tiempo que una víctima potencial está expuesta; esta concentración-tiempo (Ct) se expresa en mg. min/m^3 .

Para el Ac. Cianhídrico la dosis media letal (LCt50) es de 2.000-4.000 mg. min/m^3 .

Pasamos ahora a describir los principales agentes químicos de este grupo:

ÁCIDO CIANHÍDRICO (CNH)

Denominación OTAN: AC. Se conoce también como ácido prúsi-co y cianuro de hidrógeno. Es un líquido incoloro altamente volátil por lo que es difícil manejarlo puro; libera el gas cianhídrico, menos denso que el aire (se acumula en la parte superior de los recintos cerrados). Puede obtenerse a partir de una reacción entre el ácido sulfúrico y la sal sódica o potásica de cianuro. También se libera en los altos hornos y por pirólisis de diversas sustancias: poliuretano, poliacrilonitrilo, resinas acrílicas, celuloide, humo del tabaco y humos de incendios en general.

Se utiliza en la industria fotográfica, manufactura de plásticos, fumigación de barcos y locales industriales y para la síntesis de productos químicos (como los nitrilos), colorantes y productos farmacéuticos. Se emplea asimismo en galvanización, minería y metalurgia.

Su persistencia es de 5-10 min. (T^a: 15° C.) y de 10 min. a 1 h. (T^a: - 15° C) siendo su estado físico líquido (T^a: 20° C).

Se maneja absorbido en sustancias sólidas (ZYCLÓN B) o líquidas irritantes (ZYCLÓN A).

BROMURO DE CIANÓGENO (BrCN)

Es un sólido volátil, incoloro o blanco cristalino. Puede liberar Bromo, ácido bromhídrico y ácido cianhídrico en agua, ácidos y por descomposición térmica. Más denso que el aire, por lo que se acumulará en zonas inferiores.

YODURO DE CIANÓGENO (ICN)

Es un material sólido incoloro o blanquecino muy volátil. Puede liberar yodo, yoduro de hidrógeno y ácido cianhídrico en agua, ácidos y por descomposición térmica. Mas denso que el aire, acumulándose en zonas inferiores.

CLORURO DE CIANÓGENO (CICN)

Su denominación OTAN es CK. Es un líquido altamente volátil que puede liberar Cloro, ácido clorhídrico y ácido cianhídrico en agua, ácidos o por descomposición térmica. Más denso que el aire, acumulándose en zonas inferiores.

Propiedades físicas de los dos agentes cianógenos más utilizados.

Propiedad	Cianuro de hidrógeno (AC)	Cloruro de cianógeno (CK)
Apariencia	Líquido incoloro que produce un vapor incoloro	Gas incoloro muy irritante
Fórmula Química	HCN	CNCl
Peso molecular	27,2	61,48
Densidad (g/cm ³)	0,687 (10° C)	1,18 (20° C)
Punto de fusión	-13,3° C	-6,9° C
Punto de ebullición	25,7° C	12,8° C
Densidad de Vapor	0,93	2,1
Presión de Vapor	165 (-10° C) 256 (0° C) 600 (20° C) 742 (25° C)	1,010 (20° C)
Volatilidad (mg/m ³)	37.000 (-40° C) 1.080.000 (25° C)	6.132.000 (25° C)

Mecanismo de acción

La Toxicidad de los agentes cianurados va unida a su capacidad de liberación del ión cianuro (CN^-), un potente veneno celular.

Una vez absorbido, el ión CN tiende a fijarse en los hematíes y en las estructuras celulares moleculares que contienen metales como hierro, cobre o cobalto; la unión más crítica es la que se produce con el ión férrico (Fe^{+++}) de la enzima citocromo-oxidasa mitocondrial, bloqueando la respiración celular.

Al estar bloqueada la utilización de oxígeno, la célula pasa a usar el metabolismo anaeróbico, generando ácido láctico en exceso.

Los órganos diana más sensibles son los más necesitados de oxígeno: el Sistema Nervioso Central y el Cardiovascular.

Como mecanismo de defensa contra la acción tóxica del ión CN, el organismo implica varios sistemas enzimáticos, el principal de los cuales es la rodanasa de Lang, tiosulfato-transferasa hepática mitocondrial que transforma el cianuro en tiocianato, tras su combinación con tiosulfato. En forma de tiocianato es eliminado por la orina.

Respirar un ambiente con más de 50 p.p.m. supone ya un riesgo para la salud, mientras que una concentración ambiental de 270 p.p.m. durante 10 minutos se considera letal.

Una concentración de CN en sangre de 0.2 mg/dl es muy tóxica y si se sobrepasa los 0.3 mg/dl es generalmente mortal.

Clínica

En la FORMA SOBREGUDA (>270 p.p.m.) el cuadro clínico suele ser fulminante y conducir a la parálisis cardiorrespiratoria en menos de 5 minutos.

Tan sólo un minuto después de iniciar la inhalación, y en función de la concentración ambiental, el intoxicado experimenta agitación, sofoco, palpitations, cefalea, vértigo y angustia, taquiapnea, sudoración, pérdida de conciencia y convulsiones.

En la exploración física está pálido, sin cianosis, taquicárdico, hipotenso y con trastornos del ritmo cardíaco que conducen a la asistolia y a la parada respiratoria en pocos minutos. También presenta acidosis metabólica grave.

En la FORMA AGUDA (100-200 p.p.m.) el paciente debuta con cefalea, vértigo y vómitos, seguido de disnea, respiración de Cheyne-Stokes y estupor. Luego convulsiones y fase terminal de coma flácido, respiración lenta y superficial, colapso cardiovascular y muerte en 30-60 minutos por parálisis respiratoria.

En la FORMA SUBAGUDA (<100 p.p.m.) la intoxicación se manifiesta con náuseas, sabor metálico, somnolencia, mareos, hiperapnea, irritación de mucosas, cefalea, vértigo, disnea y convulsiones.

La inhalación de bromuro, yoduro o cloruro de cianógeno podría desencadenar, además, signos y síntomas irritativos de las vías respiratorias, por los productos resultantes de su hidrólisis

Diagnóstico

Puede realizarse determinando el tóxico en sangre total, orina, contenido gástrico y tejidos; una concentración en sangre total igual o superior a 39 micromoles/litro es considerada tóxica por la mayoría de los autores.

Correlación entre la concentración en sangre total del ión cianuro y la sintomatología clínica.

<i>Concentración micromoles/litro</i>	<i>Síntomas</i>
19-38	Intoxicación ligera
38-96	Intoxicación moderada o subaguda
96-115	Intoxicación grave ó aguda
> 115	Intoxicación potencialmente letal o sobreaguda.

Las exploraciones complementarias, de mayor interés, son el equilibrio ácido-base y la determinación de ácido láctico, ya que todo paciente realmente intoxicado con cianuro debe presentar una acidosis metabólica con «Vacío aniónico» aumentado, debido a la presencia de ácido láctico.

Aunque una lactacidemia aumentada puede obedecer a muchas otras causas toxicológicas (monóxido de carbono, sulfhídrico, isoniacida, salicilato, etc) ó no (shock, parada cardiorrespiratoria, etc.), en el contexto de una posible exposición al cianuro encontrar un «vacío aniónico» superior a 16 m Eq/l ó una concentración de ácido láctico igual o mayor de 7 milimoles/litro sugiere este diagnóstico, que será confirmado por la cuantificación del cianuro.

Igualmente, una diferencia arteriovenosa de oxígeno hace sospechar un bloqueo de la respiración celular (arterialización de la sangre venosa).

Posibles secuelas: En cualquiera de los casos, tras la recuperación del intoxicado, pueden quedar secuelas en forma de parálisis, cefaleas, parkinson y trastornos psíquicos.

Tratamiento

Comporta, en primer lugar la retirada de la víctima del ambiente contaminado, actuación que puede ser de alto riesgo para los rescata-dores si no van provistos de un equipo de protección respiratoria o si no se ha renovado el aire ambiental. Al ser el ácido cianhídrico muy ligero, tiene una vida media larga en el aire, pero se diluye rápido a concentraciones no tóxicas. Puede mezclarse con el agua. No se concentra en tierra ni alimentos. La descontaminación ambiental puede hacerse por dispersión del aire y spray con agua para depositar los vapores, ya que convierten el gas en líquido que es más pesado. Se destruye con la luz solar, lo cual se acelera con dióxido de titanio. Conviene neutralizar el agua con bicarbonato sódico o piedra caliza aplastada. También puede tratarse el agua con ozono, peróxido de hidrógeno o hipoclorito sódico o cálcico.

Aunque la descontaminación cutánea es innecesaria, se aconseja retirar toda la ropa del paciente y lavar la piel con agua y jabón o con hipoclorito sódico al 0,5 %.

También conviene lavar los ojos con agua durante 10-20 minutos.

La valoración inicial debe dirigirse hacia las constantes vitales utilizando, en caso necesario, medidas de reanimación cardiopulmonar básica o avanzada, en función del medio donde son aplicadas.

La perfusión de expansores plasmáticos, fármacos adrenérgicos y bicarbonato sódico, junto a la oxigenoterapia a la máxima concentración posible, constituyen también medidas inespecíficas, pero de gran valor, en el tratamiento sintomático de esta intoxicación.

Vemos, pues, como el tratamiento debe ser precoz e incluir medidas de soporte ventilatorio y hemodinámica, corrección de la acidosis metabólica, monitorización cardíaca y, como no, la administración de antidotos para formar complejos estables y atóxicos.

En relación con el tratamiento específico, ha habido una importante modificación en la estrategia antidótica en estos últimos años.

Metahemoglobinizantes

En 1934, Chen y Rose propusieron como tratamiento para la intoxicación por CN^- el empleo de sustancias generadoras de Metahemoglobina (MHb) como el nitrito de amilo, el nitrito sódico y el 4-dimetil aminofenol (4-DMAP) por su capacidad de transformar el ión ferroso (Fe^{++}) de la hemoglobina en ión férrico (Fe^{+++}), el cual compite con el ión férrico (Fe^{+++}) de la enzima citocromo-oxidasa para fijar el ión cianuro (CN^-). Sin embargo, la metahemoglobinemia inducida es difícil de controlar, y aún más, tales sustancias pueden causar vasodilatación que, a su vez, puede conducir al shock.

Actualmente se consideran de segunda elección:

1. NITRITO DE AMILO

El nitrito de amilo sólo es útil cuando se administra con presión positiva en un sistema respiratorio cerrado. Romper la ampolla cerca del rostro del sujeto o incluso dentro de la pieza facial de la máscara antigás es inadecuado. No debe emplearse al mismo tiempo que se administra

oxígeno debido al riesgo de explosión. El tratamiento con nitrito de amilo debe ir seguido por el tratamiento con tiosulfato sódico.

2. NITRITO SÓDICO

(a) El nitrito sódico debe administrarse por vía intravenosa. Se debe inyectar por vía intravenosa al paciente diez mililitros de una solución al 3% (300 mg) de nitrito sódico a lo largo de un período de 3 minutos. El índice terapéutico del nitrito sódico es muy bajo; la dosis indicada, adecuada para adultos, ha producido la muerte al ser administrada a niños. El nitrito sódico se administra para producir metahemoglobina, la cual se combina con el cianuro. El cianuro se retira del organismo como tiocianato tras la administración de tiosulfato sódico.

(b) La disminución de la presión sanguínea tras la administración de las inyecciones de nitrito sódico es despreciable a menos que se permita al paciente adoptar una postura erguida. La aparición de un ligero grado de cianosis es evidencia de un grado deseable de formación de metahemoglobina (metahemoglobinemia). No se prevé que con las dosis indicadas se produzca un grado de metahemoglobinemia extremo o perjudicial. Si se produjese debe ser tratado con administración de oxígeno.

3. HIDROCLORURO DE DIMETILAMINOFENOL (DMAP)

(a) El 4-hidrocloruro de dimetilaminofenol (DMAP) ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento del envenenamiento por cianuro debido a la rápida formación de metahemoglobina. El DMAP puede salvar la vida del sujeto, pero no es curativo; es preciso administrar por vía intravenosa tiosulfato para lograr la curación definitiva. El DMAP debe ser inyectado lentamente por vía intravenosa en una dosis de 250 mg. Si se emplea la inyección por vía intramuscular se produce necrosis muscular y, por tanto, esta vía debe ser evitada.

(b) Si no se dispone de inmediato de tiosulfato de sodio debe administrarse al paciente 250 mg de DMAP cada hora hasta que sea posible administrarle el tiosulfato; este último completa el tratamiento.

(c) Debe recordarse que el DMAP produce cianosis debido a la formación de metahemoglobina. Esto indica que el tratamiento es eficaz y no que sea preciso llevar a cabo la resucitación del paciente. En el caso de que se haya formado demasiada metahemoglobina puede administrarse azul de metileno para convertirla en hemoglobina (Hb).

4. EDETATO DICOBÁLTICO (EDTA-Co₂)

Hillman y colaboradores, en 1.974, introducen un gran avance al proponer al Edetato dicobáltico como quelante del cianuro, debido a la marcada afinidad entre los iones cobalto y cianuro. Por sus reacciones adversas, el tratamiento se debe aplicar, con diagnóstico confirmado, a dosis de 300-600 mg por vía intravenosa en 1 minuto y otros 300 mg. a los 10 minutos seguido de inyección de glucosa hipertónica. Conviene vigilar la presión arterial, el ritmo cardíaco y la aparición de angioedema.

5. HIDROXICOBALAMINA

En 1.993, diversos autores (Riou, Forsyth, Haueto, Band y sus respectivos colaboradores) introducen la hidroxicobalamina en el tratamiento de las intoxicaciones por agentes cianurados, basada también en la afinidad entre el ión cobalto y el ión cianuro. Se trata de un antídoto muy eficaz, con una gran capacidad para quelar Cianuro y, al mismo tiempo, con un amplio margen de seguridad a pesar de las altas dosis que se deben utilizar.

La administración de hidroxicobalamina se realiza por vía intravenosa durante 15-30 minutos y la dosis más recomendada es de 2,5 g en intoxicaciones leves, 5 g en intoxicaciones graves y 10 g en las de riesgo vital. No sobrepasar, en cualquier caso, los 15 g.

La hidroxicobalamina no induce efectos hemodinámicos o anomalías en el transporte de oxígeno. Su potencial capacidad alergizante debe ser tenida en cuenta, aunque el riesgo de shock anafiláctico es muy bajo. También debe recordarse que tiñe la orina y la vena de color rojo.

Aunque la mayor experiencia acumulada con la hidroxicobalamina ha sido en víctimas de incendios intoxicadas por inhalación de cianuro, se

considera que, ante el riesgo de desastres por accidentes industriales, transporte de materiales de riesgo, atentados terroristas o acción bélica con intervención de cianuro, debe ser el antídoto de primera elección.

6. TIOSULFATO SÓDICO

Es otro buen antídoto en el tratamiento de la intoxicación por agentes cianógenos, ya que es el substrato sobre el que actuará la RODANASA para convertir el cianuro en tiocianato, producto atóxico que será eliminado por la orina. La lentitud con la que actúa no lo hace aconsejable, ante una situación crítica, como fármaco de primera línea, pero es eficaz combinado con hidroxicobalamina o con nitritos, en distintos viales.

Se administra, por vía intravenosa, 50 ml de solución al 25% durante 10 minutos.

Antídotos específicos incluidos en el actual petitorio de los servicios farmacéuticos de la defensa

• NITRITO SÓDICO AMPOLLAS DE 10 ml:

Nitrito sódico,..... 300 mg.

Agua para inyección, c.s.

Forma farmacéutica y contenido del envase:

Envase con 10 ampollas de 10 ml, 300 mg.

Posología

Inyección intravenosa de 10 ml de Nitrito sódico al 3%, lo antes posible tras la intoxicación, a velocidad de 2,5 a 5 ml por minuto. A continuación, y por la misma vía, administrar 50 ml de solución de Tiosulfato sódico al 25%. Terminada esta operación, que puede salvar la vida del afectado, se realizará un lavado de estómago con solución de hiposulfito sódico o permanganato potásico al 2%, preferentemente esto último, para oxidar el cianhídrico remanente. Puede ser conveniente practicar respiración artificial con oxígeno y un 5 por ciento de carbónico. De producirse parada cardíaca, adrenalina intracardíaca (de 0,25 a 0,5 miligramos).

• **TIOSULFATO SÓDICO AL 25%**

Tiosulfato sódico,	12,5 g.
Fosfato bisódico anhidro,	396 mg.
Hidróxido sódico,	c.s.
Agua para inyección,.....	c.s.

Forma farmacéutica y contenido del envase:

Envase con 1 vial de 50 ml, 12,5 g.

Posología

Inyección intravenosa de 10 ml de nitrito sódico al 3%, lo antes posible tras la intoxicación, a velocidad de 2,5 a 5 ml por minuto. A continuación, y por la misma vía, administrar 50-100 ml de solución de Tiosulfato sódico al 25% (durante un periodo de infusión no inferior a 10 minutos). Terminada esta operación, que puede salvar la vida del afectado, se realizará un lavado de estómago con solución de hiposulfito sódico o permanganato potásico al 2%, preferentemente eso último, para oxidar el cianhídrico remanente. Puede ser conveniente practicar respiración artificial con oxígeno y un 5 por ciento de carbónico. De producirse paro cardíaco, adrenalina intracardíaca (de 0,25 a 0,5 miligramos).

Antídotos específicos que, por necesidad extraordinaria, podrían ser fabricados por los servicios farmacéuticos de la defensa:

- EDETATO DE COBALTO, ENVASE DE 10 AMPOLLAS.
- HIDROXOCOBALAMINA, ENVASE DE POLIPROPILENO CON 100 ml.
- 4-DIMETILAMINOFENOL (4-DMAP), 250 mg EN 5 ml, ENVASE DE 10 AMPOLLAS.

Terrorismo químico o biológico. respuesta sanitaria.recomendaciones

1. Dotar a las instalaciones sanitarias de sistemas de alerta frente a acciones terrorista QB.

2. Continua inspección y ensayo de los Equipos de Protección Individual contra ataques QB.
3. Tecnologías de detección más rápidas, simples, baratas y exactas.
4. Mejoras en la vigilancia local, provincial, regional y nacional y en la infraestructura.
5. Investigación de operaciones de descontaminación y clasificación de bajas masivas.
6. Almacenamiento, distribución y desarrollo de antídotos, vacunas y nuevas terapias.
7. Formación de los profesional sanitarios sobre agentes QB.
8. Simuladores para reconstrucción, valoración, predicción y toma de decisiones ante eventos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) AMEDP-6(B)-Parte III. Manual OTAN sobre los aspectos sanitarios de las operaciones defensivas NBQ. Parte III – Química (1 de febrero de 1996).
- (2) ARNOLD, J.L.; CBRNE-Chemical Warfare Agents. eMedicine Journal, Octubre, 2001; Vol. 2 (10). Dirección Web: www.emedicine.com
- (3) BAUD, F. J.; (1994) Imbert M, Vicaut E et al: Time.course of lactic acidosis in acute cyanide poisonings treated with oxigen and high doses of hidroxocobalamin (abstract). EAPCCT XVI International Congress Vienna, Austria.
- (4) BISMUTH, C.; CANTINEAU, J-P.; PONTAL, P. et al.:(1984) *Priorite de l'oxigenation dans l'intoxication cyanhydrique: A propos de 25 cas. J Toxicol Med* 4:107-121.
- (5) CHEMICAL AND BIOLOGICAL TERRORISM. (2000) *Research and Development to Improve Civilian Medical Response. Jama, April 19, vol 283, n.º 15, p. 2035*
- (6) DOMÍNGUEZ CARMONA, M.;*Aspectos Sanitarios de la Guerra Química. XIII Sesión científica. Academia Nacional de Medicina. Pp 260-314.*
- (7) FOUYN, TH.; LISON, D.; WOUTERS, M.; (1991) *Management of chemical warfare injuries. Lancet; 337: 121-122.*
- (8) HURST, CH. G.; *Decontamination in Textbook of Military Medicine. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Borden Institute. Walter Reed Army Medical Center 351-359.*

- (9) IVARSSON, U.; NILSSON, H.; SANTESSON, J. A.; (1992) FOA briefing book on chemical weapons: threat, effects and protection. Umea, Suecia: National Defence Research Institute.
- (10) PHYSICIANS FOR HUMAN RIGHTS.(1989): Winds of death: Iraq's Use of Poison Gas Against its Kurdish Population. Report of a Medical Mission to Turkish Kurdistan, Feb 1989.
- (11) US ARMY.(1983) Proceedings of the symposium on Respiratory Care of Chemical Casualties. US Army Medical Research and Development Command, Nov 28-30, McLean, VA.
- (12) ZAJTCHUK, R.; BELLAMY, R. F. eds. (1997) Textbook of military medicine-warfare, weaponry and the casualty (part 1): medical aspects of chemical and biological warfare. Washington, D.C.: Office of The Surgeon General Department of the Army.