

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 1, núm. 3 · septiembre – diciembre de 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Antídotos en intoxicaciones por gases de guerra.

Antídotos en intoxicaciones por gases de guerra ■

María José Rodríguez Fernández. Unidad de Producción. Centro Militar de Farmacia de la Defensa, Madrid.

■ Introducción

Los gases de guerra, también conocidos habitualmente dentro del contexto NRBQ (Nucleares, Biológicos, Biológicos, Químicos) como *armas químicas de guerra* (AQ), son sustancias químicas tóxicas destinadas al uso en operaciones militares para matar, lesionar gravemente o incapacitar. La Convención para la prohibición de armas químicas (CAQ) de 1997 desarrolla ampliamente esta definición, e incorpora otros conceptos como *sustancia química tóxica, precursor, componente clave de sistemas químicos binarios o de multicomponentes o agente de represión de disturbios*; además, contiene un anexo que está compuesto por tres listas de sustancias químicas (listas 1, 2 y 3), que se diferencian por el grado de toxicidad de cada una de ellas.

El uso de las primeras armas químicas data de la Primera Guerra Mundial en 1915, cuando Alemania, que evolucionaba en la industria química y en plena guerra contra los aliados, vio la posibilidad de usar sustancias químicas como alternativa a las armas convencionales.¹ Por ello, en la Segunda Batalla de Ypres (Bélgica) se usaron bombonas rellenas de un gas tóxico (cloro), y seis mil combatientes perdieron la vida.

Se diferencian cinco clases de armas químicas, también conocidas como *agentes químicos neurotóxicos, vesicantes, neumotóxicos, cianurados e incapacitantes*.²

- I. **Agentes neurotóxicos:** se conoce el tabún, somán, sarín y VX. Son inhibidores de la acetilcolinesterasa a nivel sináptico, y aumentan la concentración de acetilcolina (Ach). Provocan los conocidos efectos de miosis, rinorrea y sialorrea; también pueden llegar a provocar fasciculaciones, convulsiones y depresión del centro respiratorio y circulatorio.
- II. **Agentes vesicantes o dermatotóxicos:** se conoce las mostazas azufradas/nitrogenadas como el famoso *gas mostaza* o *iperita* y compuestos arsenicales como la *lewisita*. Provocan

alquilaciones del ADN, ARN, glutatión y proteínas, produciendo efectos citotóxicos, citostáticos y mutagénicos. Una característica de las mostazas es su periodo de latencia de varias horas, ya que al no provocar sintomatología inicialmente no se realiza descontaminación, produciéndose la aparición de efectos pasadas unas horas después del contacto. Los efectos más comunes son irritación ocular, eritema en la piel y las ampollas características.

III. **Agentes neumotóxicos pulmonares o sofocantes:** se conoce el cloro, cloropicrina, fosgeno, etc. Su mecanismo de acción se basa en la acilación de las proteínas de membrana que se encuentran en los bronquiolos, que altera la permeabilidad de la membrana alveolar e impide el intercambio entre gases, desarrollándose disnea.

IV. **Agentes cianurados hemotóxicos o sanguíneos:** se conocen las sales de cianuro. Aunque se denominan *hemotóxicos* no actúan en la sangre, sino que se distribuyen por la sangre; su mecanismo de acción es bloquear la citocromo-oxidasa mitocondrial impidiendo que la célula capte el oxígeno y, por ello, llega a una asfixia mitocondrial. Los efectos son muy rápidos por vía inhalatoria, provocando hiperpnea y convulsiones.

V. **Agentes incapacitantes:** se conoce el bencilato de 3-quinuclidinilo (BZ), que produce alucinaciones similares a las del LSD. El motivo de su uso se basa en la idea “se hace más daño al enemigo incapacitándolo que matándolo”.

■ Antídotos frente a agresiones químicas

La tabla 1 muestra el tratamiento terapéutico antidotal a seguir en intoxicaciones por agentes químicos.

Tabla 1. Tratamiento terapéutico antidotal a seguir en intoxicaciones por agentes químicos.

Agente químico		Tratamiento
Neurotóxico		<ol style="list-style-type: none"> 1. Antagonista competitivo de la Ach: <i>atropina</i>. 2. Reactivador de la acetilcolinesterasa: <i>oxima</i>. 3. Anticonvulsivo: <i>benzodiacepina</i>.
Vesicante	Mostazas nitrogenadas/azufradas	No hay antídotos. Tratamiento sintomático y de apoyo.
	Lewisita	<i>Dimercaprol</i> o BAL (<i>British antilewisita</i>).
Neumotóxico		No hay antídotos. Tratamiento sintomático y de apoyo.
Cianurado		<ol style="list-style-type: none"> 1. Antídotos: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Nitrito de sodio + tiosulfato de sodio</i> - <i>Hidroxocobalamina</i> - <i>Azul de metileno</i> 2. Oxigenoterapia. 3. Tratamiento frente a la acidosis.
Incapacitante		No hay antídotos. Tratamiento sintomático y de apoyo.

A continuación, se desarrollan los antídotos disponibles y las dosis para pacientes adultos:

Frente a agentes neurotóxicos

- **Autoinyectable atropina-oxima DEF:** contiene 2 mg de sulfato de atropina y 600 mg de cloruro de pralidoxima. Ambos principios activos actúan a nivel sináptico contrarrestando el efecto del agente neurotóxico; la atropina como antagonista competitivo en los receptores postsinápticos de la Ach, y la pralidoxima reactivando la acetilcolinesterasa (además de hidrolizar la Ach).

La administración repetida de atropina es necesaria cada 10-15 minutos, máximo 6 mg, hasta desaparecer los signos de atropinización; mientras, la oxima cada 10-12 horas siempre que se requiera.

Es de gran relevancia recordar que la primera dosis frente a un ataque químico debe ser un autoinyectable de atropina-oxima, y la segunda y tercera dosis, solo de atropina.

El autoinyectable es un dispositivo que se administra por vía intramuscular (en la cara anterolateral del muslo) liberando la solución medicamentosa, y su mecanismo atraviesa la ropa o el equipo de protección individual (Figura 1).³

Figura 1. Autoinyectable de atropina-oxima DEF.



- Autoinyectable de atropina DEF: contiene 2 mg de sulfato de atropina. Su uso es prácticamente exclusivo como segunda y tercera dosis tras una intoxicación por agentes neurotóxicos. Se administra por vía intramuscular.
- Autoinyectable de diazepam DEF: contiene 10 mg de diazepam. El diazepam actúa como coadyuvante en intoxicaciones por neurotóxicos debido a su efecto anticonvulsivo. Se administra por vía intramuscular.
- Otros autoinyectables:
 - Autoinyectable de morfina DEF: contiene 10 mg de clorhidrato de morfina. Se usa para aliviar el dolor intenso de traumatismos.
 - Autoinyectable de instrucción DEF: no contiene solución medicamentosa ni aguja, contiene agua. Su uso es exclusivo para la formación del combatiente, debido a que en una situación de estrés por ataque real la rapidez de respuesta se puede ver gravemente disminuida.
 - Autoinyectables en desarrollo: obidoxima, pralidoxima, multicomponente. La falta de una oxima de amplio espectro obliga a disponer de distintas oximas y elegir en función del agente neurotóxico.

- Pretratamiento en posibles intoxicaciones por AQ:
 - Piridostigmina DEF: contiene 30 mg de bromuro de piridostigmina por comprimido, en blísters de 22 unidades. Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, aumentando la eficacia del tratamiento posterior a la intoxicación por AQ. Se administra por vía oral cada 8 horas durante 3 semanas (Figura 2).⁴

Figura 2. Comprimidos de piridostigmina.



- Otras presentaciones de sulfato de atropina:
 - Sulfato de atropina 1 mg/ml DEF, en estuches de 10 ampollas de 1 ml.
 - Sulfato de atropina 2 mg/ml DEF, en estuches de 10 ampollas de 1 ml.
 - Sulfato de atropina 1 mg/ml DEF, en estuches de 1 jeringa de 1 ml.
- Otras presentaciones de pralidoxima:
 - Pralidoxima DEF: contiene 600 mg de cloruro de pralidoxima en 5 ml, estuche de 10 ampollas.
- Otras presentaciones de diazepam:
 - Diazepam DEF: contiene 10 mg de diazepam en 2 ml, estuche de 10 ampollas.

Frente a agentes vesicantes

- Dimercaprol DEF: contiene 100 mg de dimercaprol en 2 ml, en estuche de 10 ampollas. El dimercaprol es un agente secuestrante, forma quelatos muy estables con el arsénico, aunque puede disociarse especialmente a pH ácido u

oxidarse. Por ello, el tratamiento debe proporcionar en exceso el antídoto en los líquidos corporales hasta la completa excreción del metal. La dosis del primer y segundo día debe ser de 3-4 mg/4 horas, desde el tercer día hasta el séptimo debe ser de 3-4 mg/12 horas (Figura 3).

Figura 3. Ampolla de dimercaprol DEF.



El dimercaprol presenta un elevado número de efectos adversos; por este motivo, se está empezando a usar otras alternativas como el DMSA (ácido dimercaptosuccínico) y el DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico).

Frente a agentes cianurados

- Nitrito de sodio DEF: contiene 300 mg de nitrito de sodio en 10 ml, en estuches con 10 ampollas. El nitrito de sodio es un agente metahemoglobinizante, que actúa oxidando el hierro ferroso de la hemoglobina a hierro férrico, formándose metahemoglobina con afinidad por el cianuro.
- Tiosulfato de sodio DEF: contiene 12,5 gramos en 50 ml, en estuche de 1 vial. El tiosulfato es formador de tiocianatos debido a su unión al cianuro, se elimina fácilmente por orina. El inconveniente es su acción lenta.

El nitrito de sodio y el tiosulfato de sodio se utilizan en un tratamiento combinado; se administra secuencialmente primero el nitrito y después el tiosulfato.

- Hidroxocobalamina DEF: contiene 2,5 gramos de cloruro de hidroxocobalamina en 100 ml, en estuche de 1 vial. La hidroxocobalamina se administra por vía intravenosa, se une al cianuro formando cianocobalamina (vitamina B₁₂), el cual es un quelato estable y no tóxico que se elimina por orina. Su dosis inicial es de 5 gramos (2 viales) (Figura 4).

Actualmente, este fármaco se utiliza como antídoto de primera línea para intoxicaciones con cianuro.

Figura 4. Vial de hidroxocobalamina DEF.



- Azul de metileno DEF: contiene 100 mg en 10 ml, en estuche de 1 ampolla. Se administra por vía intravenosa. El azul de metileno es un agente reductor que actúa como cofactor de la metahemoglobina-reductasa, reduciéndose a azul de leucometileno, que reduce directamente la metahemoglobina a hemoglobina.

■ Investigación y desarrollo

El Centro Militar de Farmacia de la Defensa, además de ser centro de fabricación de antídotos a nivel estatal, dispone de una unidad de investigación y desarrollo, donde se llevan distintas líneas de investigación como la mejora de formas farmacéuticas para ciertas elaboraciones, la posibilidad de sustitución de ciertos principios activos por principios activos más actuales con mayor efectividad y eficacia, el desarrollo de nuevas elaboraciones que empiezan a usarse dentro de los

países de la Organización del Tratado del Atlántico Norte (OTAN) o estudios de estabilidad para aumentar la caducidad a determinados antídotos críticos frente a posibles desabastecimientos.

■ Centro Militar de Farmacia de la Defensa

El Centro Militar de Farmacia de la Defensa es el único laboratorio productor de medicamentos adscrito a la Administración General del Estado (Figura 5). Es el centro de referencia para la fabricación de medicamentos por causas excepcionales relacionadas con la salud pública y la elaboración de antídotos ante agresiones nucleares, radiológicas, biológicas y químicas.⁵

Figura 5. Vista aérea del Centro Militar de Farmacia de la Defensa.



Los productos fabricados se recogen en el Petitorio de Farmacia Militar, una relación de 78 presentaciones de las cuales 46 (60 %) son de interés para la defensa NRBQ, y concretamente 24 son antídotos que se

encuentran en muy variadas presentaciones (ampollas, jeringas precargadas, viales, autoinyectables, cápsulas, comprimidos, soluciones orales).

El Centro Militar de Farmacia de la Defensa forma parte del sistema de la defensa nacional, y resulta fundamental desde la perspectiva de la seguridad de la población, convirtiéndose en centro de referencia en la fabricación de antídotos y terapias de apoyo a la defensa NRBQ, almacenamiento de recursos sanitarios estratégicos y respuesta frente a emergencias sanitarias.

■ Bibliografía

¹ Pita R. Armas químicas. La ciencia en manos del mal. Madrid: Plaza y Valdes, editor; 2008. 532 p.

² North Atlantic Treaty Organization. Medical management of CBRN casualties. AMedP-7.1. NATO standardization document database. 2018.

³ Sánchez Ramos JJ. Estudio y caracterización del autoinyectable de atropina-oxima DEF. Diseño de nuevos autoinyectables para defensa NBQ y otros medicamentos de urgencia. Sanid Mil. 2014;70(1):7-19.

⁴ Pita R, Anadón A, Martínez-Larrañaga MR. Estado actual del pretratamiento de las intoxicaciones por agentes neurotóxicos de guerra con piridostigmina y otras alternativas farmacológicas. Rev Toxicol. 2003;20(1):1-7.

⁵ Orden ministerial 8/2014, de 30 de enero, por la que se establece el petitorio de farmacia del Ministerio de Defensa. BOE 6-2-2014, núm. 25, pág. 2471-4.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Neus Rams

Subdirector: Josep Davins

Comité editorial: Raquel Aguilar, Antoni Broto, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, Anna M. Jambrina, Lúcia Martínez, Santiago Nogué, Manel Rabanal.

Suscripciones: Si desean recibir este boletín deberán hacernos llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica butlletiantidots@gencat.cat, indicando su nombre y su dirección de correo electrónico dónde desean recibir el boletín.

ISSN: En tramitación.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/Boletin-de-Antidotos-de-Cataluna/>

Algunos derechos reservados:



Los contenidos de esta obra están sujetos a una licencia de Reconocimiento - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>