

**Un hombre de 68 años fue trasladado, desde otro centro sanitario, al Hospital Clínic de Barcelona, para una confirmación diagnóstica y tratamiento específico.**

**Antecedentes: Tabaquismo, hipertensión arterial, hiperuricemia y cardiopatía isquémica (by-pass hacía 11 años).**

**Hace 10 años se le implantó una prótesis en cadera derecha por coxartrosis.**

**Hace 3 años, rotura del componente de cerámica (jugando tenis), que requirió recambio.**

**Hace un año, caída casual y nueva rotura, por lo que se recambió toda la prótesis.**

**Hace 7 meses, se colocó otra prótesis en cadera izquierda.**

Enfermedad actual: Desde hacía 6 meses venía presentando dolor en la CFD con impotencia funcional progresiva, atribuido a las 3 intervenciones y tratado con analgésicos y antiinflamatorios, con poca respuesta.

Se acompañaba de astenia, apatía, cansancio, anorexia y pérdida de peso.

**Analítica general:** Hiperglicemia, tratada inicialmente con ADOs y luego insulina.

Hipotiroidismo, tratado con tiroxina

Poliglobulia

A pesar tratamiento sintomático, se reducía capacidad cognitiva, hipoacusia, ↓ agudeza visual, parestesias en EE.II. y puntas dedos manos → Diagnóstico: Síndrome depresivo.

Una semana antes, luxación accidental de cadera derecha. Ingresó en otro centro sanitario y se procede a una reducción cerrada de su luxación, pendiente de tratamiento definitivo, pero se realiza una orientación diagnóstica y se pide una exploración complementaria, decidiendo traslado al Hospital Clínic.

**Ingresa consciente y con constantes clínicas normales.**

**Cardiocirculatorio, normal.**

**Respiratorio, normal.**

**Abdomen, normal.**

**SN: Ligera bradipsiquia. Bien orientado en tiempo y espacio. Pares craneales normales, excepto hipoacusia manifiesta. Maniobras de coordinación, normales. Fuerza muscular conservada, pero no valorable en la EID. Hipoestesia en EE.II. con hiporreflexia.**

?

**Cobalto en sangre: 767 mcg/L (vn < 5 mcg/L)**

**Cromo en sangre: 85 mcg/L (vn < 2 mcg/L)**

**Niquel en sangre: 17 mcg/L (vn < 4 mcg/L)**

**Diagnóstico: Cobaltismo protésico**

# Tratamiento del cobaltismo protésico

Medidas  
sintomáticas

Reducir paso a  
sangre y tejidos  
de metales pesados

Exéresis de la prótesis  
+  
Limpieza de la zona

Antagonizar o neutralizar  
en los tejidos la acción  
tóxica de los metales

Ningún fármaco conocido

Forzar la eliminación  
de metales vía renal

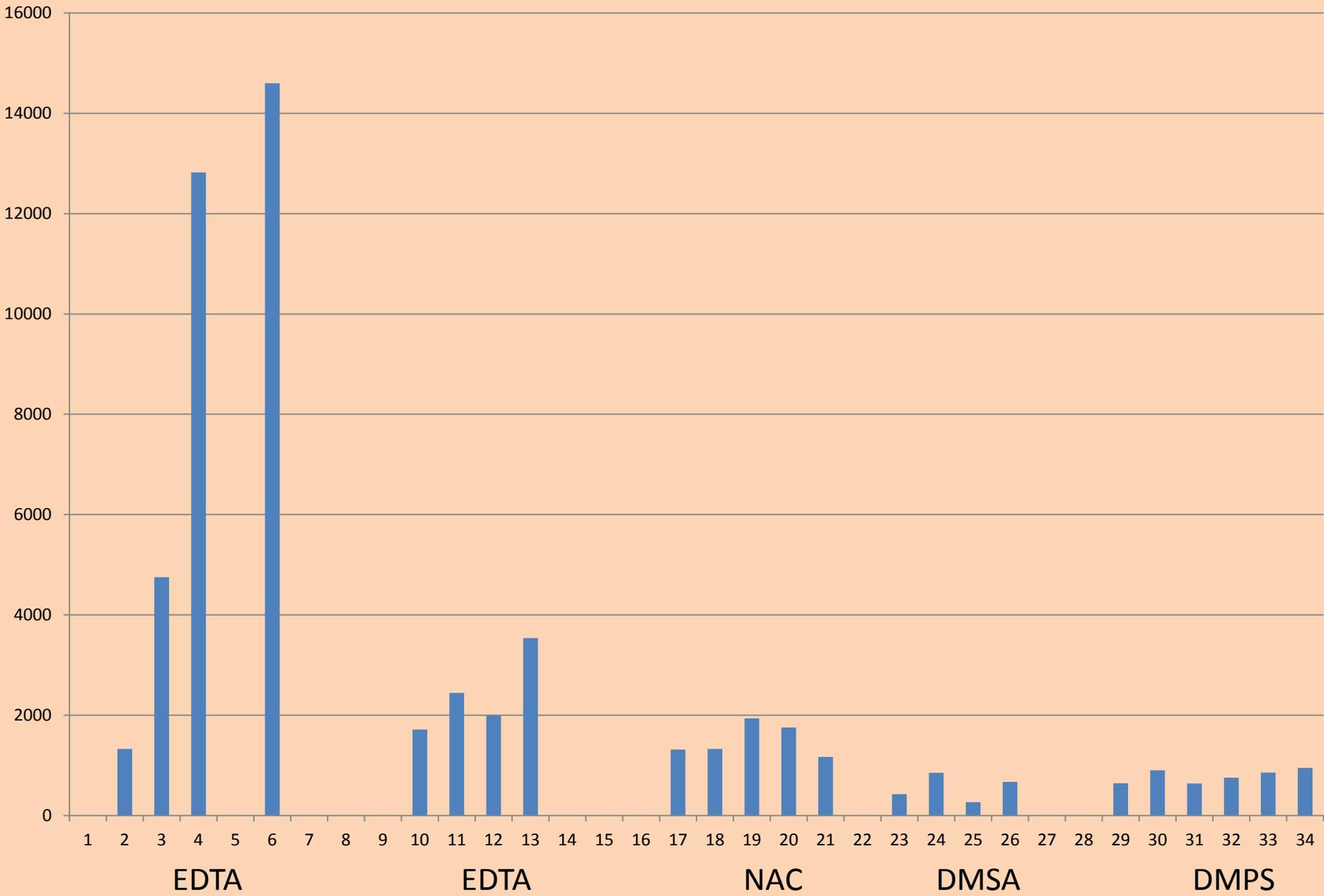
EDTA

NAC

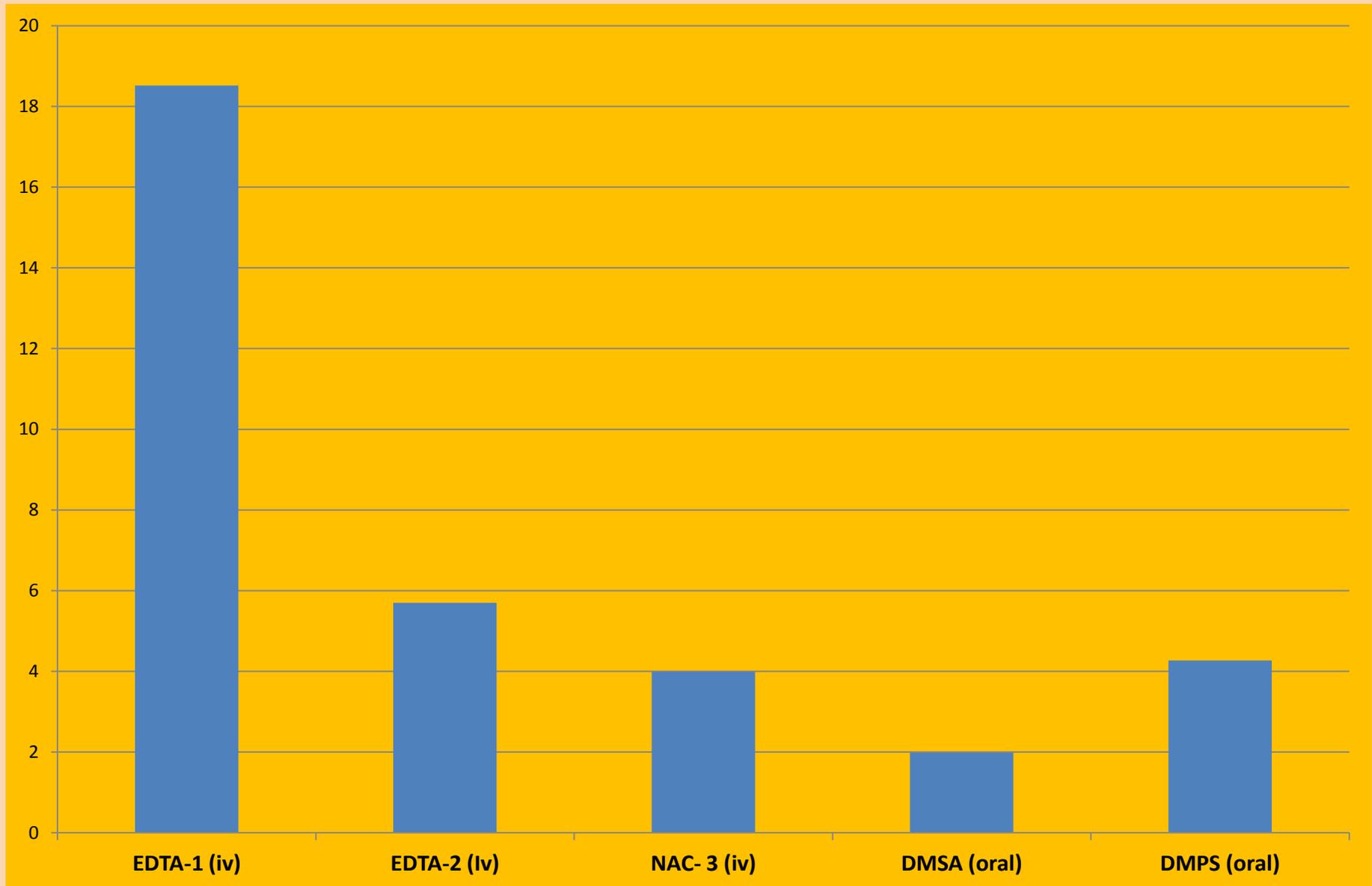
DMSA

DMPS

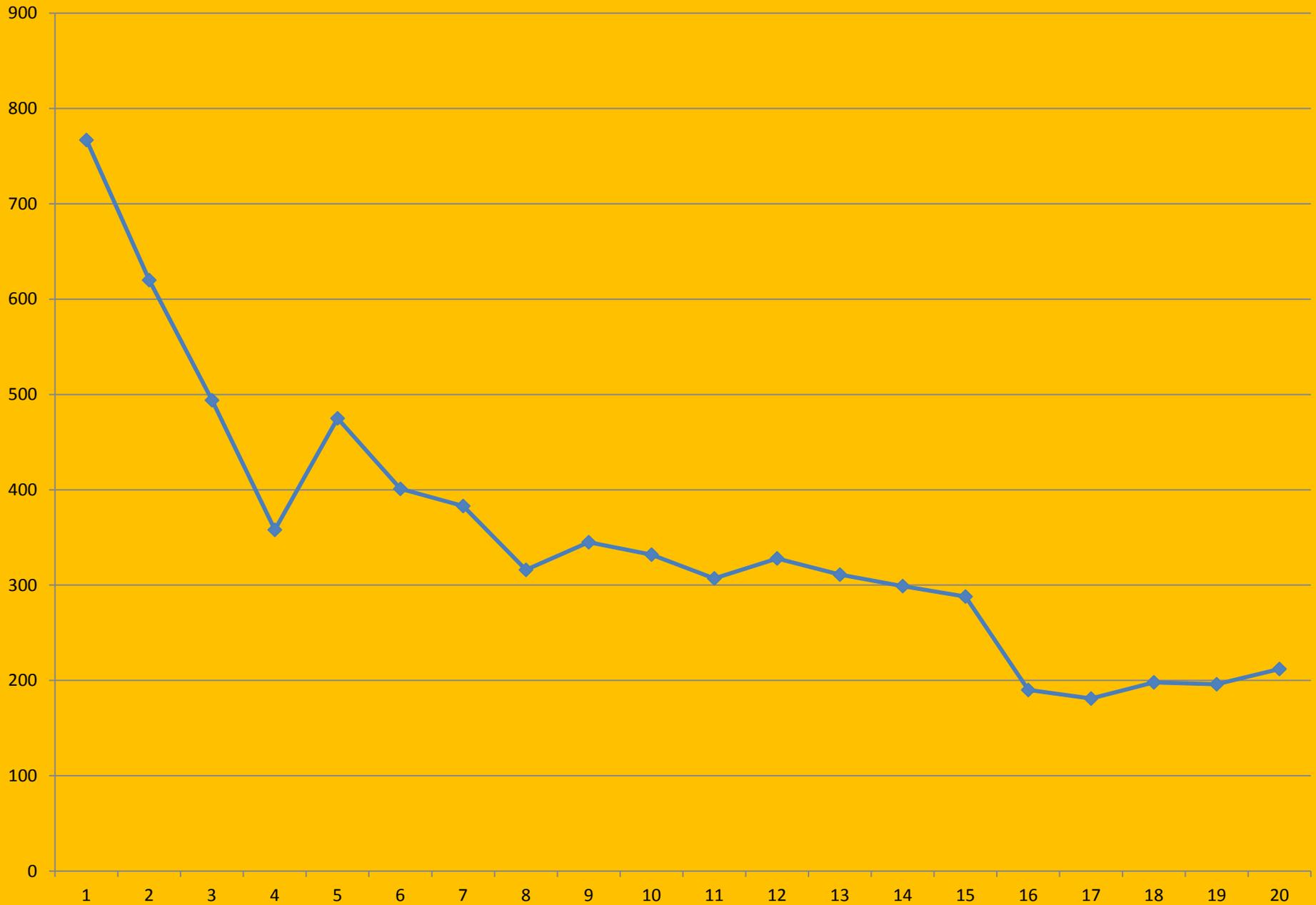
# Cobalto (mcg/L) en orina de 24 horas



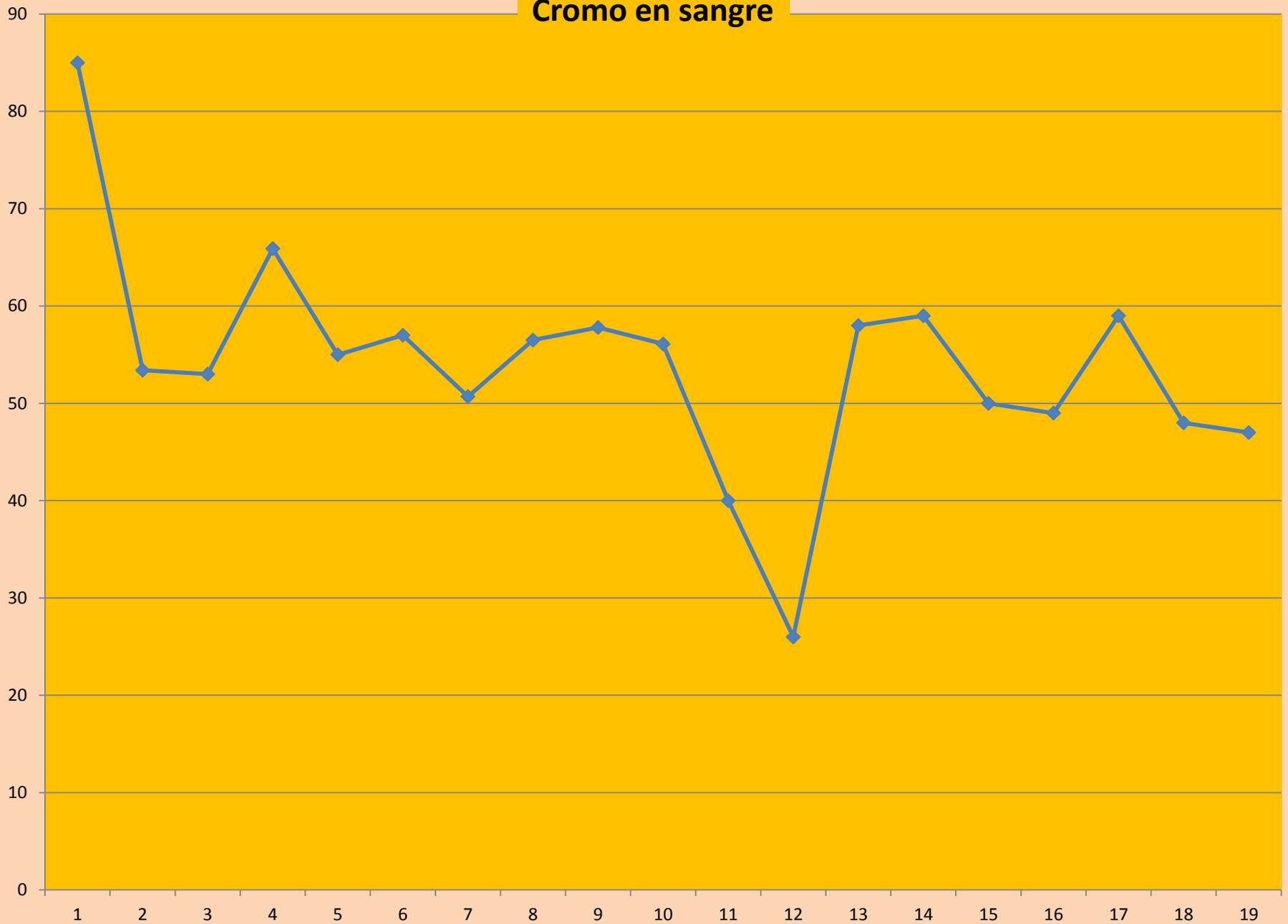
# Clearance renal de cobalto (ml/min)

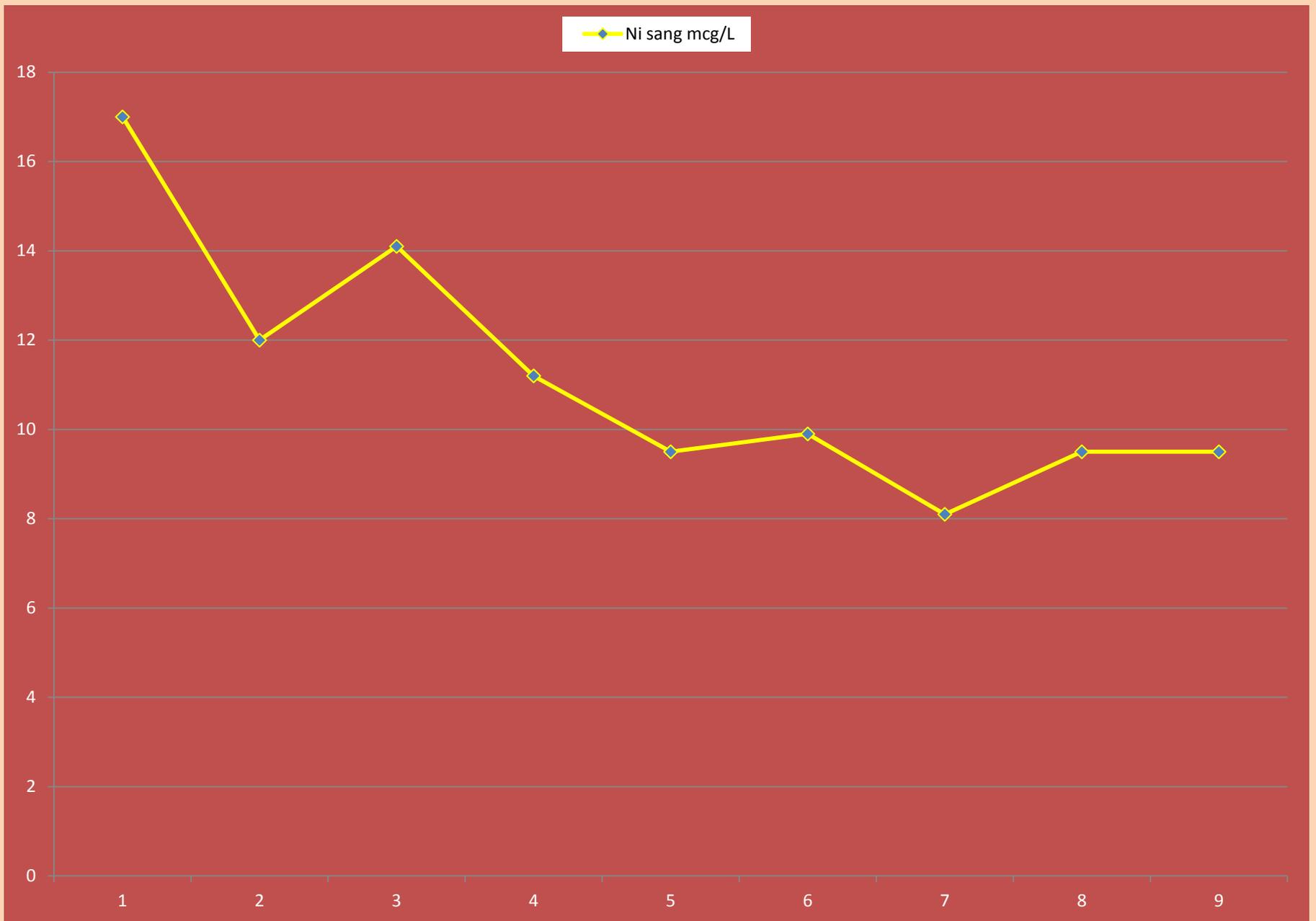


# Cobalto sangre mcg/L



# Cromo en sangre





## Evolución

Se confirma polineuropatía mixta, axonopática, de predominio sensitivo.

Se confirma un bocio difusamente heterogéneo con hipotiroidismo. AcAT neg.

Se confirma una diabetes tipo II con autoAc negativos

Se confirma una hipoacusia bilateral

Se descarta miocardiopatía (FE 60%. Motilidad normal. No dilatación VI)

Se descarta patología psiquiátrica

### **Mejoría clínica notable y progresiva:**

- Gana 4 Kg de peso
- Se retira insulina y mantiene ADOs
- Normalización ocular y moderada mejoría auditiva
- Mínima mejoría de la polineuropatía
- Mantiene poliglobulia (EPO elevada)

## Diagnósticos finales

Metalosis protésica x Co, con afectación pancreática, auditiva, tiroidea y polineuropática

**Toxicidad por cobalto asociada a una prótesis de cadera.**

**Perspectiva de un toxicólogo clínico**

Tabla periódica de los elementos<sup>4</sup>

Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	I A	II A	III B	IV B	V B	VI B	VII B	VIII B	VIII B	VIII B	I B	II B	III A	IV A	V A	VI A	VII A	VIII A
Periodo																		
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba	* Lantánidos	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra	■ Actínidos	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
* Lantánidos				57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
■ Actínidos				89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Alcalinos	Alcalinotérreos	Lantánidos	Actínidos	Metales de transición
Metales del bloque p	Metaloides	No metales	Halógenos	Gases nobles y Transactínidos

# Cobalto

Mineral que se encuentra en la naturaleza.

PM: 59 daltons

Valencia:  $\text{Co}^{2+} / 3+$



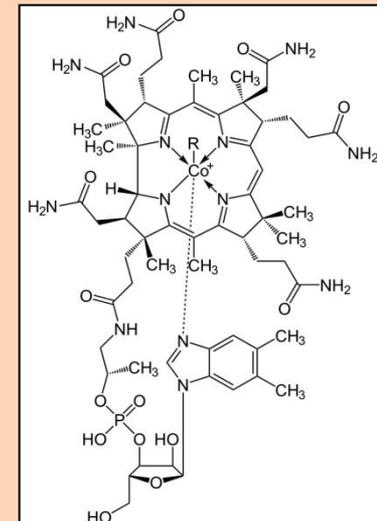
Interés industrial: Durante siglos para colorear (“azul de Co”) vidrio, esmalte y cerámica

Aleaciones con Cr, Ni y Cd son de gran dureza y resistencia a la fricción

Interés médico: Forma parte estructura hidroxocobalamina (Vitam B<sub>12</sub>)

Su isótopo radioactivo (<sup>60</sup>Co) se usa en radioterapia

Uso protésico



# El cobalto en condiciones fisiológicas

**Absorción por la dieta, de 100 a 500 mcg/día**

**Alimentos ricos en Co: Vísceras de animales (hígado), pescado azul y marisco.**

**Ingesta diaria: 5-20-40-100-500 mcg**

**Sin Co se desarrolla anemia megaloblástica (déficit B<sub>12</sub>) y disfuncionan enzimas.**

**Eliminación por bilis y sobre todo orina (> 80% de la dosis absorbida)**

**Pool corporal de cobalto: 1,1-1,5 mg (1100-1500 mcg)**

**Volumen de distribución aparente: 20 L/Kg**

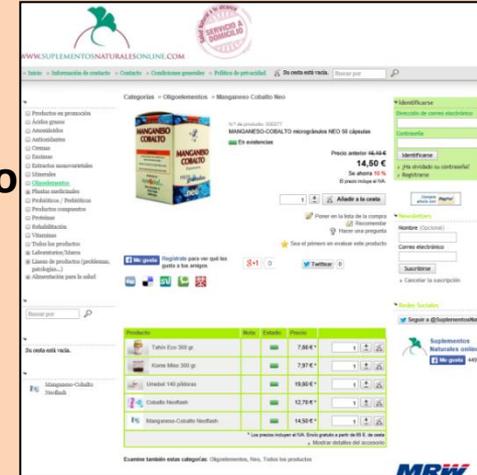
**Semivida de eliminación: días**

**Concentración de Co en la población general: Co<sub>s</sub>: 1-2 mcg/L [< 5 mcg/L]**

**Co<sub>o</sub>: 1-2 mcg/L [< 5 mcg/L]**

# El cobalto en condiciones patológicas: ¿Qué puede romper este equilibrio?

Exceso de suplementos dietéticos, para “prevenir el envejecimiento” o “mejorar el rendimiento deportivo”



Abuso de cerveza conteniendo sulfato de cobalto como antiespumante (1930-50)



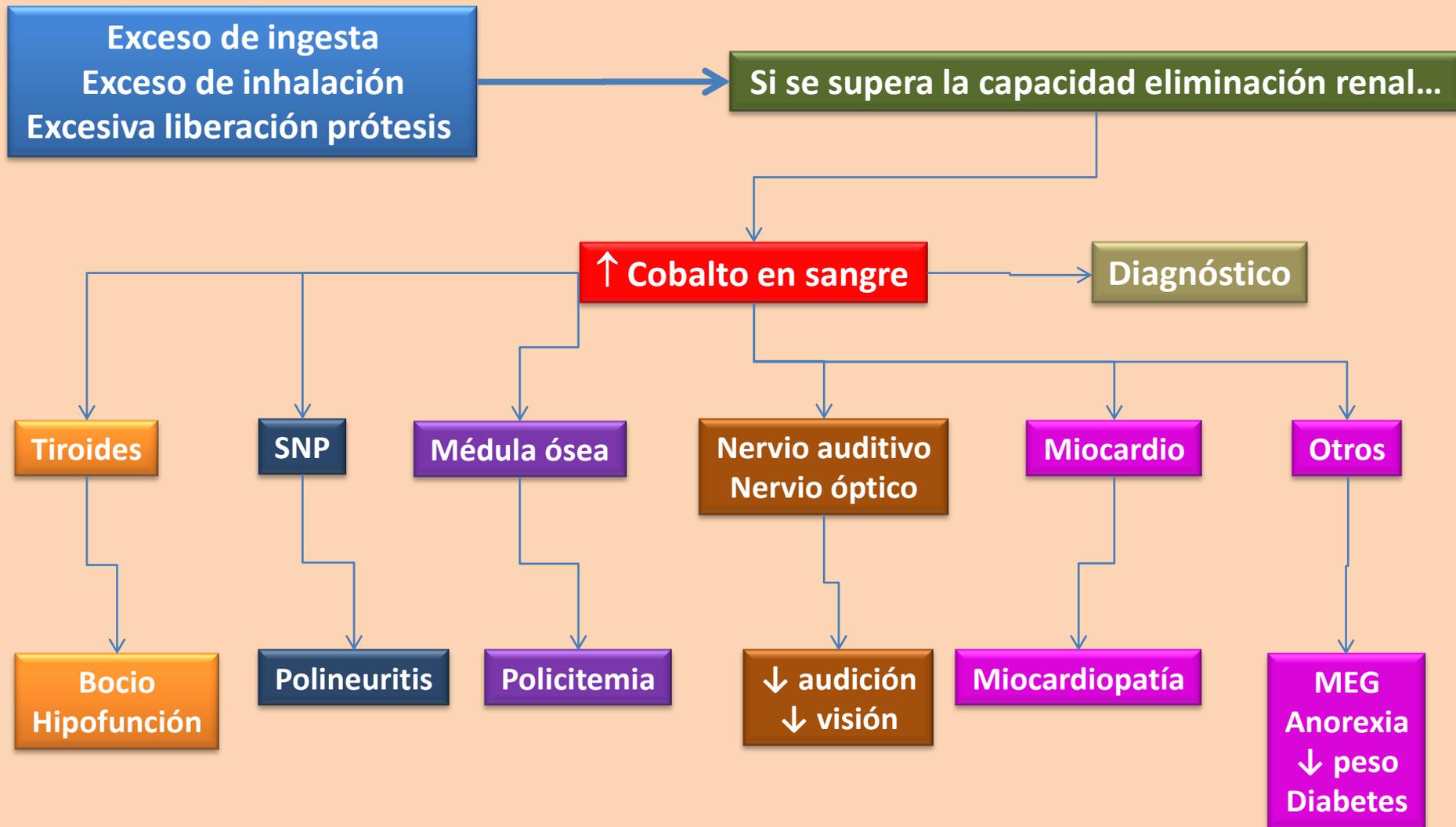
Trabajadores de la minería o la industria que manipulan cobalto



Algunos portadores de prótesis de cadera...



# Comportamiento del cobalto en condiciones patológicas



# Mecanismo íntimo de la toxicidad por cobalto

Tanta disfunción multiorgánica, no puede deberse a interacción con receptores específicos.

Probablemente entra en las células camuflado de  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$  o  $\text{Mg}^{++}$  y, una vez dentro, disfunciona enzimas necesarias para:

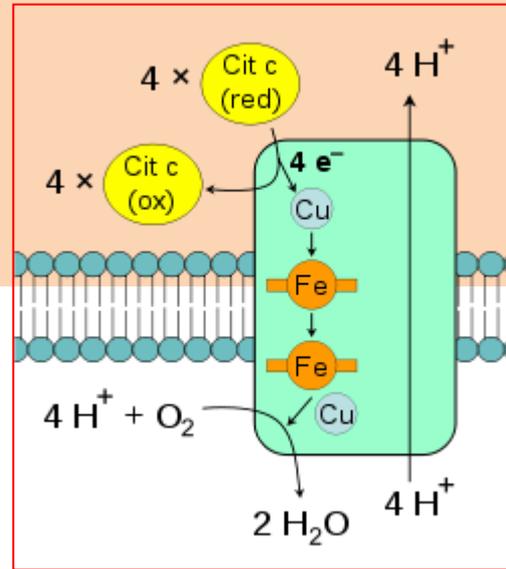
- Aprovechamiento  $\text{O}_2$  [citocromo-oxidasa mitocondrial] → acidosis láctica
- Reduplicación celular [polinucleótido fosforilasa]
- El ciclo de Krebs [α-keto-glutarato deshidrogenasa]
- Síntesis de tiroxina [tirosino iodinasa] → bocio hipotiroideo

Uniéndose a la tranferrina, reduce el transporte de oxígeno a las células renales, estimulando la producción de eritropoyetina.

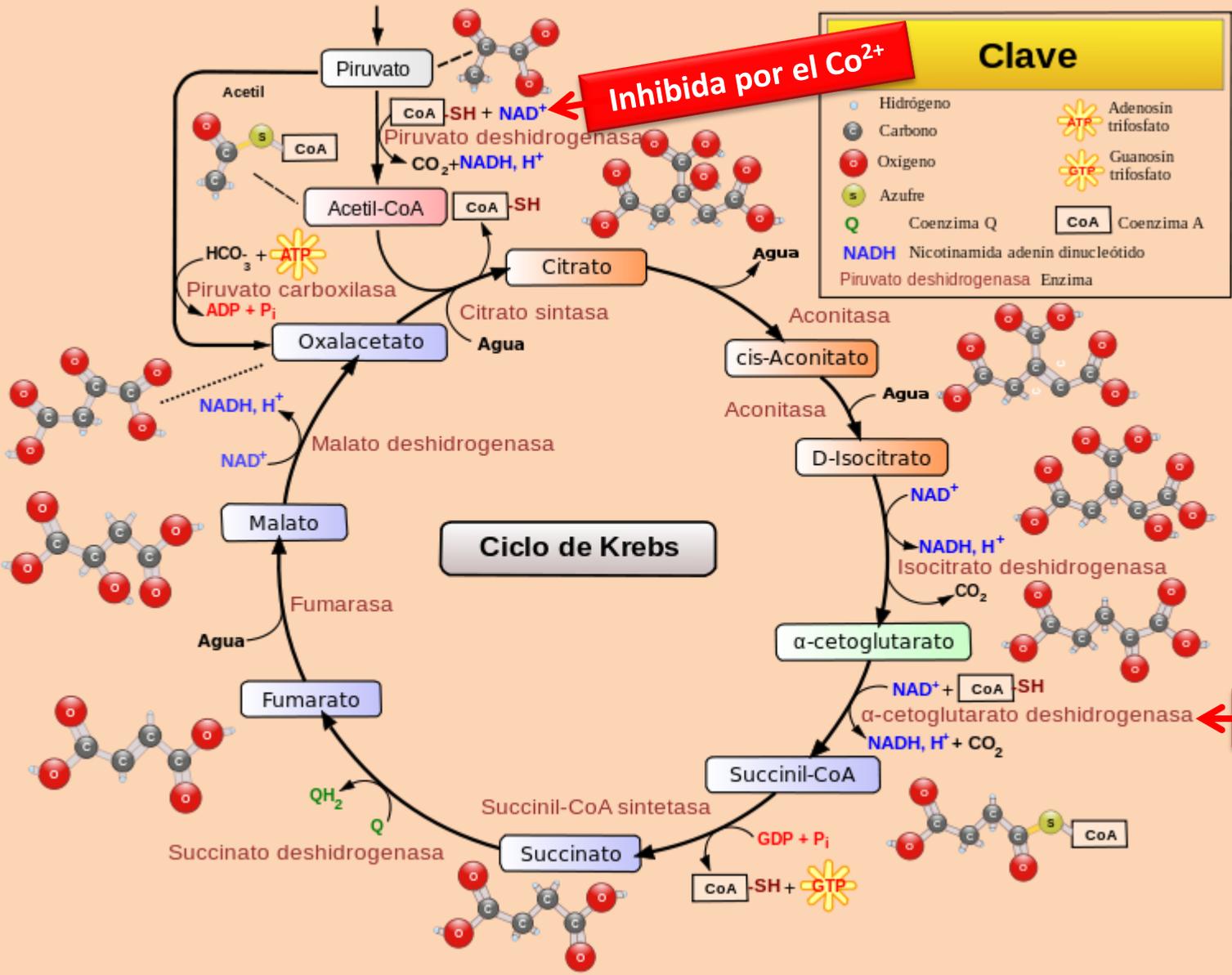
La causa de muerte es por miocardiopatía (shock cardiogénico).

El cobalto no se comporta en la práctica como mutágeno, teratógeno ni oncogénico.

# Representación esquemática del complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial (citocromo-oxidasa)

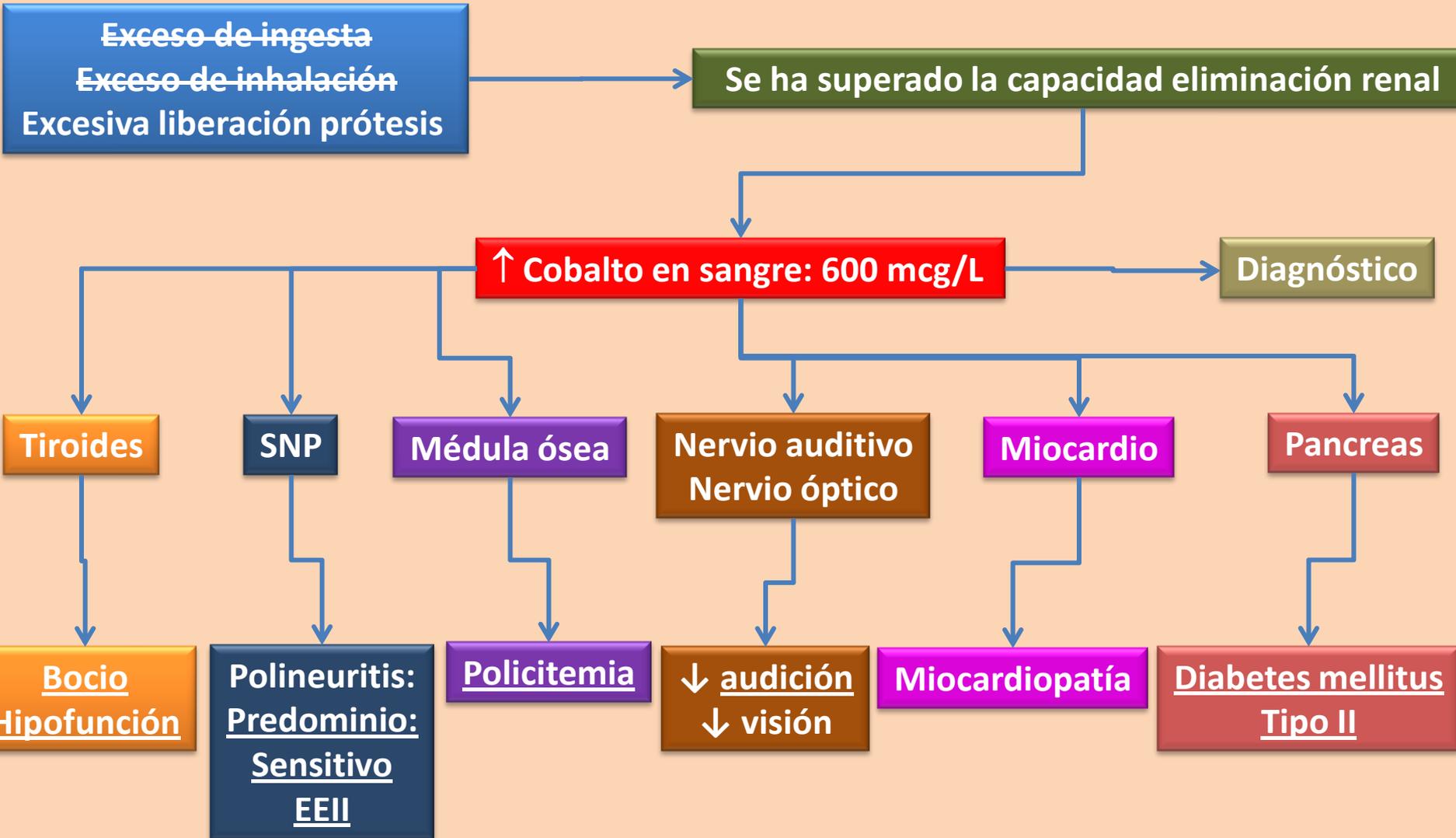


1 H																	2 He
3 Li	4 Be															10 Ne	
11 Na	12 Mg															18 Ar	
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	* Lantánidos	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	□ Actínidos	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
* Lantánidos		57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	
□ Actínidos		89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	



**Inhibida por el  $\text{Co}^{2+}$**

# Comportamiento del cobalto en condiciones patológicas: El caso del paciente EEE



# Tratamiento de la metalosis por cobalto

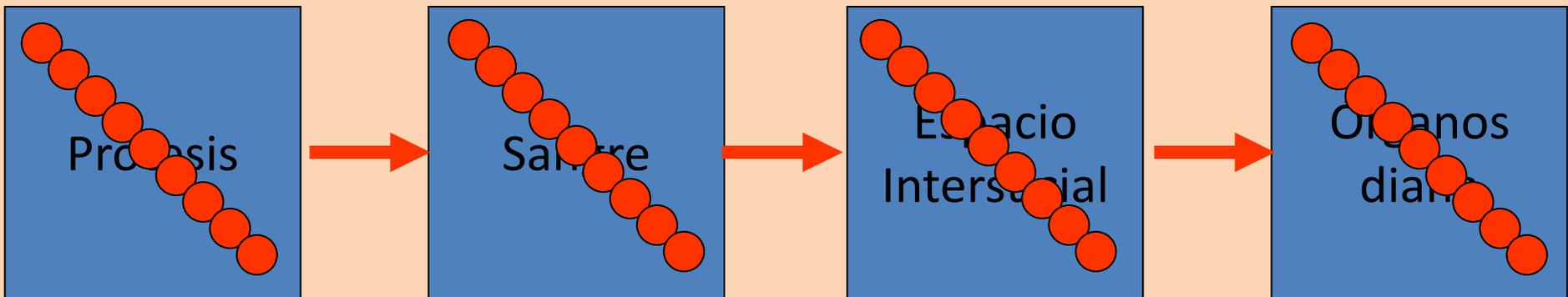
Eliminar la causa

Tratar sintómicamente las disfunciones orgánicas

Neutralizar el efecto tóxico sobre el órgano

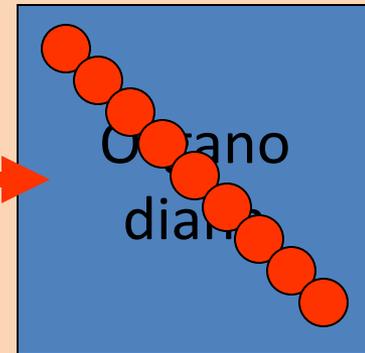
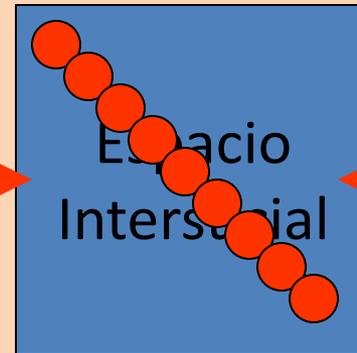
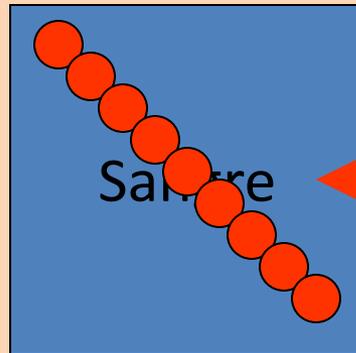
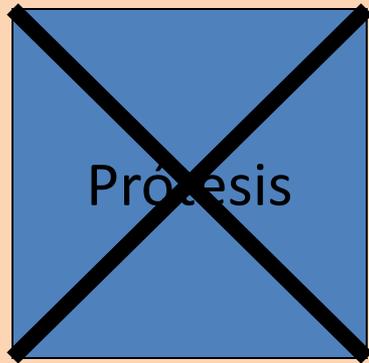
Aumentar la eliminación del metal

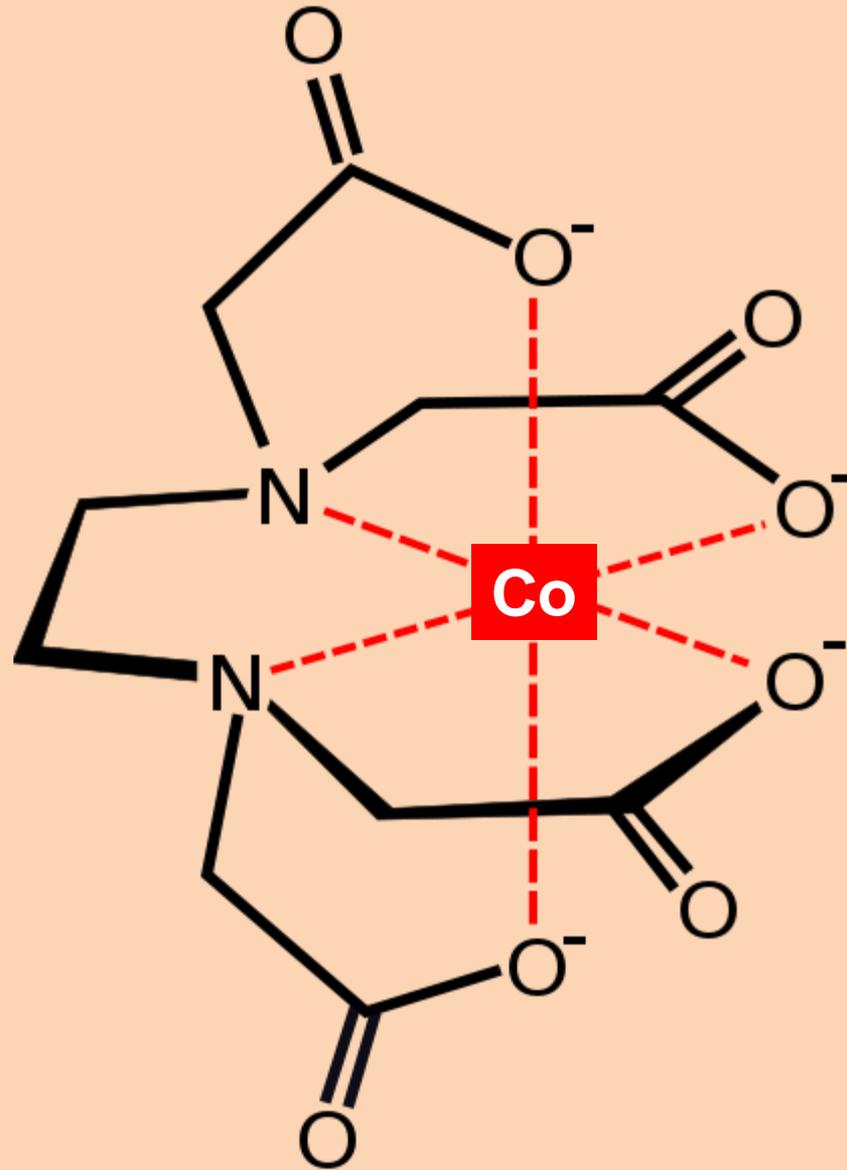
# Uso de quelantes en la intoxicación por Cobalto



# Uso de quelantes en la intoxicación por Cobalto

Co

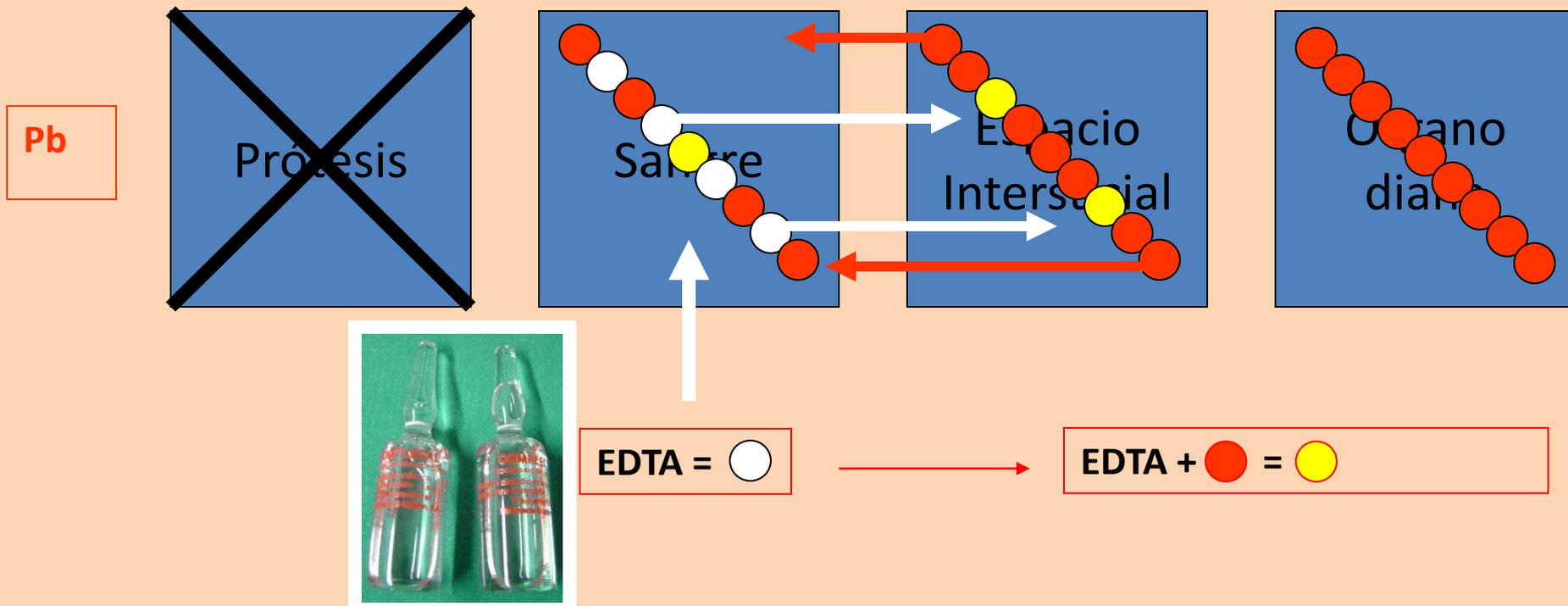




**EDTA cálcico disódico (Complecal<sup>®</sup>)**

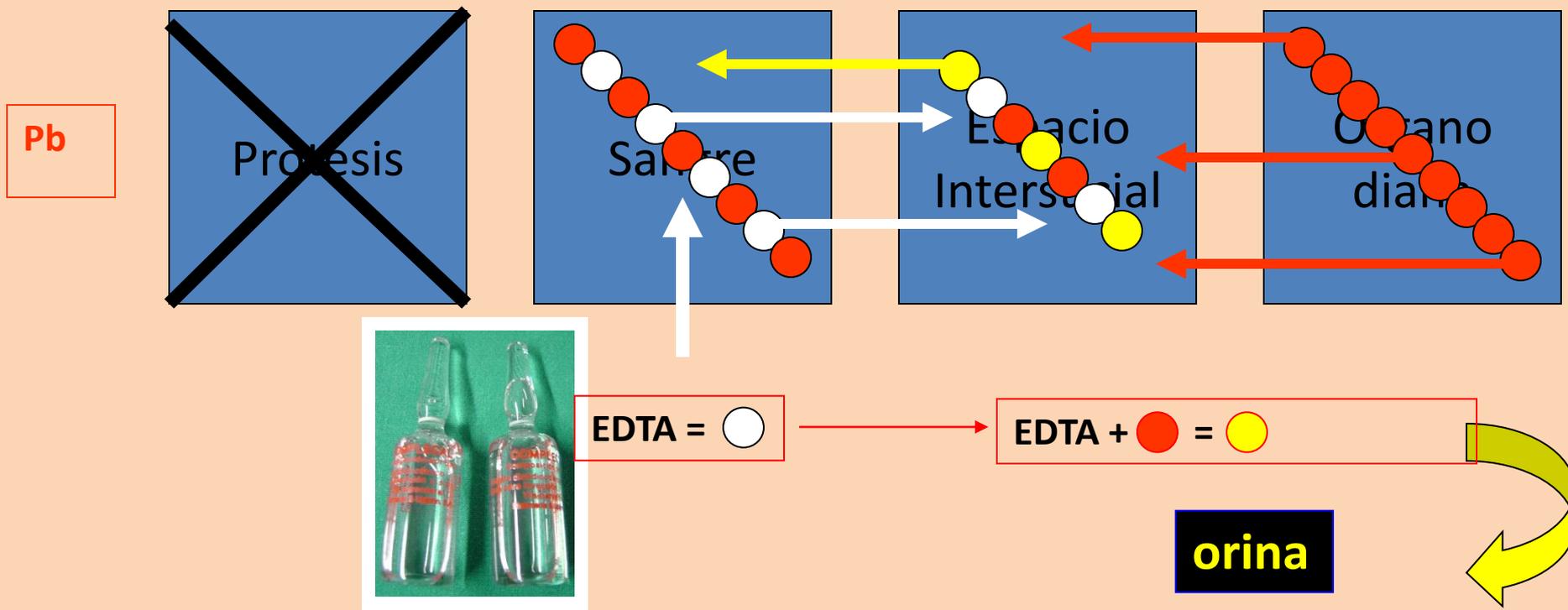
# Uso de quelantes en la intoxicación por Cobalto

El caso del EDTA cálcico disódico



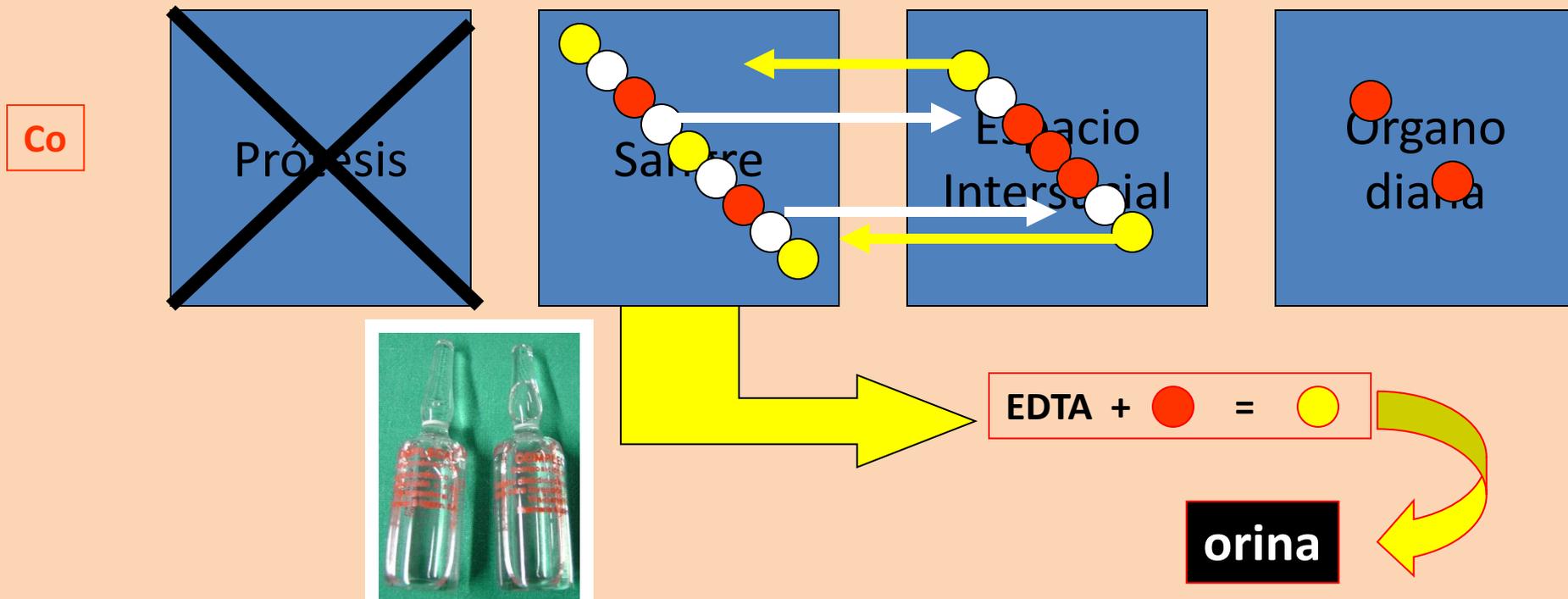
# Uso de quelantes en la intoxicación por Cobalto

El caso del EDTA cálcico disódico



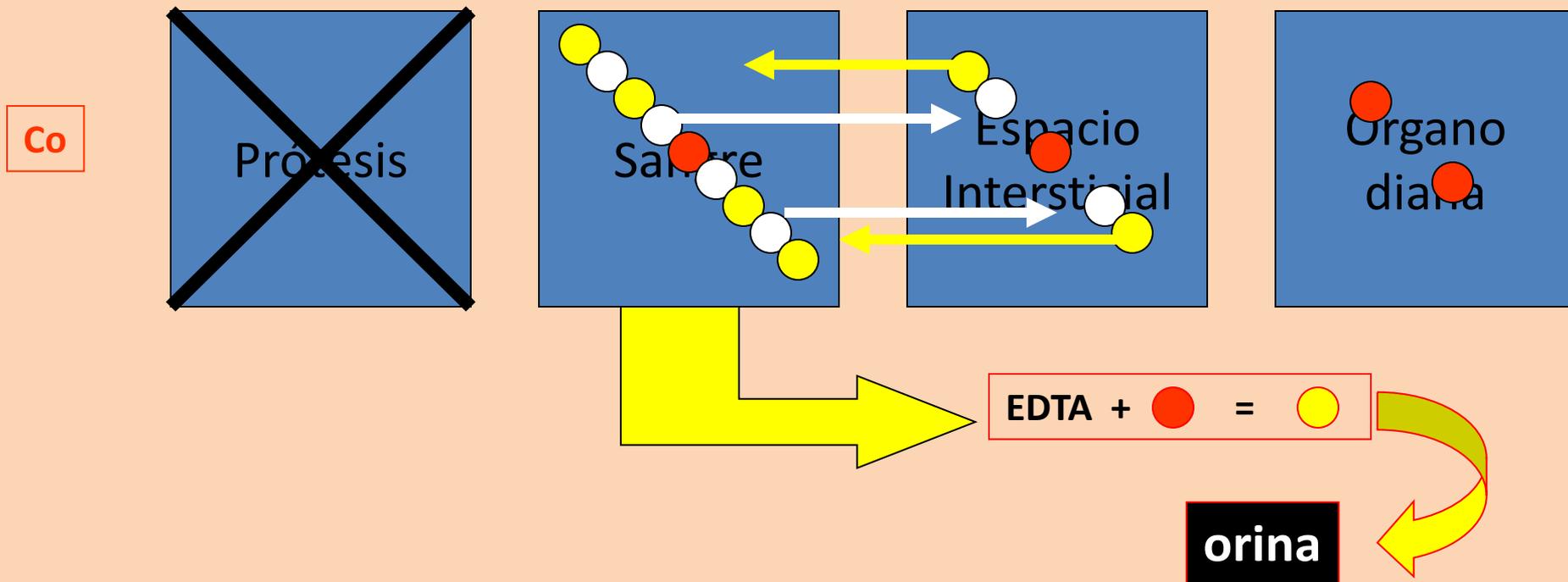
# Uso de quelantes en la intoxicación por Cobalto

El caso del EDTA cálcico disódico



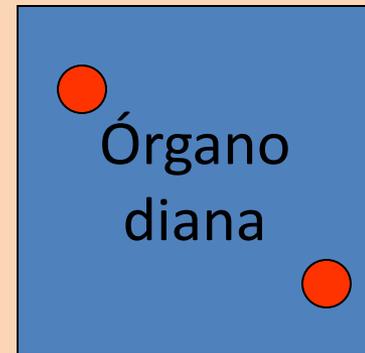
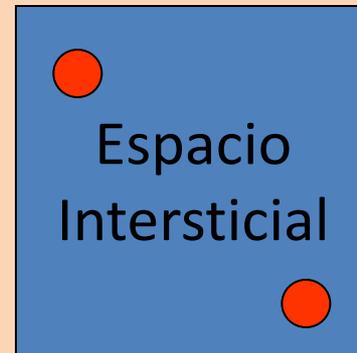
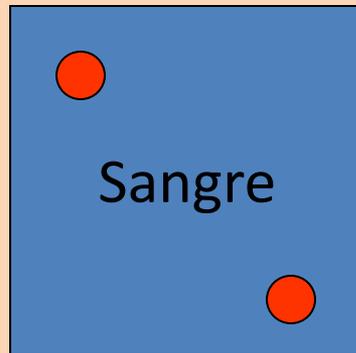
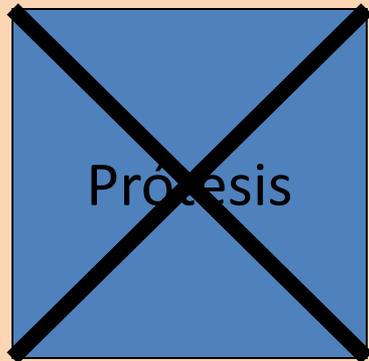
# Uso de quelantes en la intoxicación por Cobalto

El caso del EDTA cálcico disódico



# Uso de quelantes en la intoxicación por Cobalto

Co



# Principales quelantes propuestos para el tratamiento de la intoxicación por cobalto

EDTA cálcico disódico

NAC (N-acetil-cisteína)

DMSA (ácido dimercapto succínico)

DMPS (ácido dimercapto propano sulfonato)

# Valoración de la eficacia de un tratamiento quelante

Componente analítico-toxicológico

Componente clínico

Poco relevante

Muy relevante

Mejoría subjetiva

Mejoría disfunción orgánica

$Co_o \gggggggg Co_s$

Descenso del  $Co_s$

$Co_o$  con quelante  $\gggggggg Co_o$  sin quelante

Clearance Co con quelante  $\gggggggg$  Clearance sin quelante

$t_{1/2}$  Co con quelante  $\llllllllll$   $t_{1/2}$  Co sin quelante

Pero aunque se cumplan estos parámetros,  
no hay seguridad de mejoría clínica

## End point de un tratamiento quelante

El objetivo no es conseguir una toxemia de 0.

Es alcanzar una toxemia estable por debajo del límite biológico de exposición, es decir, una  $[Co_s]$  que no se asocie a depósitos orgánicos  $[Co_t]$  generadores de disfunción tisular, orgánica o funcional.

Y en el caso del Cobalto, ¿cuál es la concentración de seguridad?

## Límite biológico de exposición al cobalto [Co<sub>s</sub>]

En trabajadores que manipulan cobalto:	5 mcg/L (sangre) 15 mcg/L (orina) [ACGIH]
En portadores de prótesis:	7 mcg/L (sangre)
En la literatura médica:	23 mcg/L (sangre) y 119 mcg/L (orina) 100 mcg/L (sangre) 300 mcg/L (sangre)

Pero en la práctica, sólo algunos pacientes con Co<sub>s</sub> > 300 mcg/L tienen síntomas graves.

# Conclusiones

Es posible intoxicarse con cobalto a partir de una prótesis de cadera.

Es posible que una intoxicación por cobalto sea diagnosticada inicialmente de síndrome depresivo.

El cobalto induce insuficiencia multiorgánica y es potencialmente mortal.

El tratamiento fundamental es la exéresis de la prótesis y la limpieza de detritus.

El EDTA iv en la fase aguda y el DMPS oral en la fase subaguda, parecen los quelates de elección.

# Agradecimientos

- **Mercè Torra y Laboratorio de Toxicología**
- **Miquel Camafort y Servicio de Medicina Interna**
- **Jenaro Fernández-Valencia y Servicio de Traumatología**
- **Montse Castellà y Servicio de Farmacia**
- **Verónica Velasco (Facutat Química, UB)**
- **Josep Vivancos (Clínica del Pilar, Barcelona)**
- **Josep Lluís Domingo (Facultat de Medicina, URV)**
- **Bob Hoffman (New York Poison Control Center)**
- **Daniela Pelklovà (Praga Poison Control Center)**
- **Sally Bradberry (Birmingham Poison Control Center)**