

# Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 1, núm. 3 · setembre - desembre de 2018



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

## Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Antídots en intoxicacions per gasos de guerra.

## Antídots en intoxicacions per gasos de guerra ■

María José Rodríguez Fernández. Unitat de Producció. Centre Militar de Farmàcia de la Defensa, Madrid.

### ■ Introducció

Els gasos de guerra, també coneguts habitualment dins del context NRBQ (Nuclears, Radiològics, Biològics, Químics) com a *armes químiques de guerra* (AQ), són substàncies químiques tòxiques destinades a l'ús en operacions militars per matar, lesionar greument o impossibilitar. La Convenció per a la prohibició d'armes químiques (CAQ) de 1997 desenvolupa àmpliament aquesta definició, i incorpora altres conceptes com *substància química tòxica*, *precursor*, *component clau de sistemes químics binaris o de multicomponents* o *agent de repressió de disturbis*; a més, conté un annex que està compost per tres llistes de substàncies químiques (llistes 1, 2 i 3), que es diferencien pel grau de toxicitat de cadascuna.

L'ús de les primeres armes químiques data de la Primera Guerra Mundial el 1915, quan Alemanya, que

evoluciona en la indústria química i en plena guerra contra els aliats, va veure la possibilitat d'utilitzar substàncies químiques com a alternativa a les armes convencionals.<sup>1</sup> Per això, en la Segona Batalla d'Ieper (Bèlgica) es van utilitzar bombones farcides d'un gas tòxic (clor), i sis mil combatents van perdre la vida.

Es diferencien cinc classes d'armes químiques, també conegudes com a agents químics neurotòxics, vesicants, pneumotòxics, cianurats i incapacitants:<sup>2</sup>

- I. **Agents neurotòxics:** se'n coneixen el tabun, el soman, el sarin i el VX. Són inhibidors de l'acetilcolinesterasa a nivell sinàptic, i augmenten la concentració d'acetilcolina (ACh). Provoquen els coneguts efectes de miosi, rinorrea i sialorrea; també poden arribar a provocar fasciculacions, convulsions i depressió del centre respiratori i circulatori.
- II. **Agents vesicants o dermatòxics:** se'n coneixen mostasses ensofrades o nitrogenades com el famós *gas mostassa* o *iperita* i compostos arsenicals com la *lewisita*. Provoquen alquilacions del DNA, l'RNA, el glutatió i les proteïnes, i produeixen efectes citotòxics, citostàtics i mutàgens. Una característica de les mostasses és el període de latència que tenen de diverses hores, ja

que, com que no provoquen simptomatologia, inicialment no es realitza descontaminació, de manera que els efectes apareixen passades unes hores després del contacte. Els efectes més comuns són irritació ocular, eritema a la pell i les butllofes característiques.

- III. **Agents pneumotòxics pulmonars o sufocants:** se'n coneix el clor, la cloropicrina, el fosgen, etc. El mecanisme d'acció es basa en l'acilació de les proteïnes de membrana que es troben als bronquïols, que altera la permeabilitat de la membrana alveolar i impedeixen l'intercanvi entre gasos, de manera que es desenvolupa dispnea.
- IV. **Agents cianurats hemotòxics o sanguinis:** es coneixen les sals de cianur. Encara que es denominen *hemotòxics* no actuen a la sang, sinó que es distribueixen per la sang; el mecanisme d'acció és bloquejar la citocrom-oxidasa mitocondrial i impedir que la cèl·lula capti l'oxigen i, per això, arriba a una asfíxia mitocondrial. Els efectes són molt ràpids per via inhalatòria i provoquen hiperpnea i convulsions.
- V. **Agents incapacitants:** es coneix el benzilat de 3-quinuclidinil (BZ), que produeix al·lucinacions similars a les de l'LSD. El motiu de l'ús es basa en la idea "es fa més mal a l'enemic impossibilitant-lo que matant-lo".

## ■ Antídots contra agressions químiques

La taula 1 mostra el tractament terapèutic antidotal que cal seguir en intoxicacions per agents químics.

Taula 1. Tractament terapèutic antidotal que cal seguir en intoxicacions per agents químics.

Agent químic		Tractament
<b>Neurotòxic</b>		1. Antagonista competitiu de l'ACh: <i>atropina</i> . 2. Reactivador de l'acetilcolinesterasa: <i>oxima</i> . 3. Anticonvulsiu: <i>benzodiazepina</i> .
<b>Vesicant</b>	Mostasses nitrogenades/ ensofrades	No hi ha antídots. Tractament simptomàtic i de suport.
	Lewisita	<i>Dimercaprol o BAL (British antilewisita)</i> .
<b>Pneumotòxic</b>		No hi ha antídots. Tractament simptomàtic i de suport.
<b>Cianurat</b>		1. Antídots: - <i>Nitrit de sodi + tiosulfat de sodi</i> . - <i>Hidroxocobalamina</i> . - <i>Blau de metilè</i> . 2. Oxigenoteràpia. 3. Tractament contra l'acidosi.
<b>Incapacitant</b>		No hi ha antídots. Tractament simptomàtic i de suport.

A continuació, es desenvolupen els antídots disponibles i les dosis per a pacients adults:

### Contra agents neurotòxics

- **Autoinjectable atropina-oxima DEF:** conté 2 mg de sulfat d'atropina i 600 mg de clorur de pralidoxima. Tots dos principis actius actuen a nivell sinàptic contrarestant l'efecte de l'agent neurotòxic; l'atropina com a antagonista competitiu en els receptors postsinàptics de l'ACh i la pralidoxima reactivant l'acetilcolinesterasa (a més d'hidrolitzar l'ACh).

L'administració repetida d'atropina és necessària cada 10-15 minuts, màxim 6 mg, fins que desapareguin els signes d'atropinització; mentrestant, sempre que es requereixi, l'oxima cada 10-12 hores.

Té una gran rellevància recordar que la primera dosi contra un atac químic ha de ser un autoinjectable d'atropina-oxima, i la segona i tercera dosi, només d'atropina.

L'autoinjectable és un dispositiu que s'administra per via intramuscular (a la cara anterolateral de la cuixa) alliberant la solució medicamentosa, i el

mecanisme travessa la roba o l'equip de protecció individual (Figura 1).<sup>3</sup>

Figura 1. Autoinjectable d'atropina-oxima DEF.



- Autoinjectable d'atropina DEF: conté 2 mg de sulfat d'atropina. Té un ús pràcticament exclusiu com a segona i tercera dosis després d'una intoxicació per agents neurotòxics. S'administra per via intramuscular.
- Autoinjectable de diazepam DEF: conté 10 mg de diazepam. El diazepam actua com a coadjuvant en intoxicacions per neurotòxics a causa de l'efecte anticonvulsiu. S'administra per via intramuscular.
- Altres autoinjectables:
  - Autoinjectable de morfina DEF: conté 10 mg de clorhidrat de morfina. S'utilitza per alleujar el dolor intens de traumatismes.
  - Autoinjectable d'instrucció DEF: no conté solució medicamentosa ni agulla, conté aigua. Té un ús exclusiu per a la formació del combatent, pel fet que en una situació d'estrès per un atac real la rapidesa de resposta es pot veure disminuïda greument.
  - Autoinjectables en desenvolupament: obidoxima, pralidoxima, multicomponent. La falta d'una oxima d'ampli espectre obliga a disposar de diferents oximes i escollir en funció de l'agent neurotòxic.
- Pretractament en possibles intoxicacions per AQ:
  - Piridostigmina DEF: conté 30 mg de bromur de piridostigmina per comprimit, en blísters de 22 unitats. És un inhibidor reversible de

l'acetilcolinesterasa, que augmenta l'eficàcia del tractament posterior a la intoxicació per AQ. S'administra per via oral cada 8 hores durant 3 setmanes (Figura 2).<sup>4</sup>

Figura 2. Comprimits de piridostigmina.



- Altres presentacions de sulfat d'atropina:
  - Sulfat d'atropina 1 mg/ml DEF, en envasos de 10 ampolles d'1 ml.
  - Sulfat d'atropina 2 mg/ml DEF, en envasos de 10 ampolles d'1 ml.
  - Sulfat d'atropina 1 mg/ml DEF, en envasos d'1 xeringa d'1 ml.
- Altres presentacions de pralidoxima:
  - Pralidoxima DEF: conté 600 mg de clorur de pralidoxima en 5 ml, en envàs de 10 ampolles.
- Altres presentacions de diazepam:
  - Diazepam DEF: conté 10 mg de diazepam en 2 ml, en envàs de 10 ampolles.

### Contra agents vesicants

- Dimercaprol DEF: conté 100 mg de dimercaprol en 2 ml, en envàs de 10 ampolles. El dimercaprol és un agent segrestant, forma quelats molt estables amb l'arsènic, encara que pot dissociar-se especialment a pH àcid o rovellar-se. Per això, el tractament ha de proporcionar en excés l'antídot als líquids corporals fins a la excreció completa del metall. La dosi del primer i segon dies ha de ser de 3-4 mg/4 hores, des del tercer dia fins al setè ha de ser de 3-4 mg/12 hores (Figura 3).

Figura 3. Ampolla de dimercaprol DEF.



El dimercaprol presenta un elevat nombre d'efectes adversos; per aquest motiu, s'està començant a utilitzar altres alternatives com el DMSA (àcid dimercaptosuccínic) i el DMPS (àcid 2,3-dimercapto-1-propanosulfònic).

### Contra agents cianurats

- Nitrit de sodi DEF: conté 300 mg de nitrit de sodi en 10 ml, en envàs de 10 ampolles. El nitrit de sodi és un agent metahemoglobinitzant, que actua rovellant el ferro ferrós de l'hemoglobina a ferro fèrric, i forma metahemoglobina amb afinitat pel cianur.
- Tiosulfat de sodi DEF: conté 12,5 grams en 50 ml, en envàs d'1 vial. El tiosulfat és formador de tiocianats a causa de la unió al cianur, s'elimina fàcilment per orina. L'inconvenient és l'acció lenta.  
El nitrit de sodi i el tiosulfat de sodi s'utilitzen en un tractament combinat; s'administra seqüencialment primer el nitrit i després el tiosulfat.
- Hidroxocobalamina DEF: conté 2,5 grams de clorur d'hidroxocobalamina en 100 ml, en envàs d'1 vial. La hidroxocobalamina s'administra per via intravenosa, s'uneix al cianur formant cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), el qual és un quelat estable i no tòxic que s'elimina per orina. La dosi inicial és de 5 grams (2 vials) (Figura 4).

Actualment, aquest fàrmac s'utilitza com a antídote de primera línia per intoxicacions amb cianur.

Figura 4. Vial d'hidroxocobalamina DEF.



- Blau de metilè DEF: conté 100 mg en 10 ml, en envàs d'1 ampolla. S'administra per via intravenosa. El blau de metilè és un agent reductor que actua com a cofactor de la metahemoglobina-reductasa, que es redueix a blau de leuometilè, que redueix directament la metahemoglobina a hemoglobina.

### ■ Investigació i desenvolupament

El Centre Militar de Farmàcia de la Defensa, a més de ser centre de fabricació d'antídots en l'àmbit estatal, disposa d'una unitat d'investigació i desenvolupament, on es porten diferents línies d'investigació com la millora de formes farmacèutiques per a determinades elaboracions, la possibilitat de substitució de determinats principis actius per principis actius més actuals amb més efectivitat i eficàcia, el desenvolupament d'elaboracions noves que comencen a utilitzar-se dins dels països de l'Organització del Tractat de l'Atlàntic Nord (OTAN) o estudis d'estabilitat per augmentar la caducitat a certs antídots crítics davant de possibles desproveïments.



## ■ Centre Militar de Farmàcia de la Defensa

El Centre Militar de Farmàcia de la Defensa és l'únic laboratori productor de medicaments adscrit a l'Administració general de l'Estat (Figura 5). És el centre de referència per a la fabricació de medicaments per causes excepcionals relacionades amb la salut pública i l'elaboració d'antídots davant d'agressions nuclears, radiològiques, biològiques i químiques.<sup>5</sup>

Figura 5. Vista aèria del Centre Militar de Farmàcia de la Defensa.



Els productes fabricats es recullen en el Petitori de Farmàcia Militar, una relació de 78 presentacions de les quals 46 (60 %) són d'interès per a la defensa NRBQ, i concretament 24 són antídots que es troben en presentacions molt variades (ampolles, xeringues precarregades, vials, autoinjectables, càpsules, comprimits, solucions oral).

El Centre Militar de Farmàcia de la Defensa forma part del sistema de la defensa nacional, i resulta fonamental des de la perspectiva de la seguretat de la població. Ha esdevingut un centre de referència en la fabricació d'antídots i teràpies de suport a la defensa NRBQ, en l'emmagatzematge de recursos sanitaris estratègics i en la resposta davant emergències sanitàries.

## ■ Bibliografia

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

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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

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

**Subscripcions:** Si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica [butlletiantidots@gencat.cat](mailto:butlletiantidots@gencat.cat), indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

**ISSN:** En tramitació.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/BAC/>

Alguns drets reservats:



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

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