

UTILIZACIÓN DE AZUL DE PRUSIA

Dra. Sandra Ortigosa Gómez. S. Pediatria.

Dra. Mónica Marín Casino. S. Farmacia. Miembro SOCMUETOX.

UFTox Hospital del Mar - Parc de Salut MAR

UFTox
Hospital
del Mar

Parc
de Salut
MAR
Barcelona

- Niña de 12 años con cuadro de **vómitos** y **dolor de extremidades inferiores** que dificulta la marcha, de 24 horas de evolución. Acompañado de **pérdida de fuerza**, **parestesias** e **hiperestesias en pies**, **insomnio** y **ansiedad**.



- **Familiares:** Familia de Pakistán.
Padre 11 años en nuestro país.
Madre y hermanos (13 y 10 a) 1,5 años.

↘ Diagnosticada de trastorno conversivo



- **Fisiológicos:** 2ª gestación controlada, parto eutócico a término. No incidencias perinatales. Curva pondoestatural y desarrollo psicomotor correcto. Calendario vacunal actualizado. Adaptación correcta al colegio.
- **Patológicos:** sin interés.

Tª: 36,5°C, Peso: 42 kg, TA 128/80, FC 80 ppm

- Buen estado general. Normohidratada y normocoloreada.
- **Respiratorio:** No signos de dificultad respiratoria. Buena ventilación bilateral. No ruidos añadidos.
- **Cardiocirculatorio:** Tonos rítmicos. No soplos. No ruidos añadidos.
- **Abdomen:** Blando y depresible. No doloroso. No masas ni visceromegalias.
- **Piel:** No exantemas. No petequias.
- **ORL:** Normal.
- **Neurológico:** Glasgow 15. PINRs, pares craneales conservados. **Fuerza discretamente disminuida en EEII (3-4/5). Marcha lenta. Dolor a la palpación de EEII.** ROTs presentes y simétricos. Sensibilidad conservada.



1r día

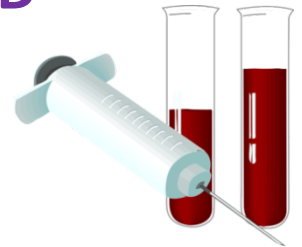
- Análisis sanguíneo:
 - Urea 16 mg/dl, creatinina 0,42 mg/dl, Na 141, Cl 105, K 4, CK 135 UI/l, GOT 34 UI/l, GPT 41 UI/l, PCR < 0,1 mg/dl, Hb 13,4 g/dl, Hto 38%, leucocitos 5.030, plaquetas 248.000,
 - Caio 0,87 mmol/L, Ca 7,9 mg/dl, FA 486 UI/L, P 3,4 mg/dl, PTH 523 pg/ml, 25-OH-D 5,7 ng/ml



Hipocalcemia secundaria a déficit de vitamina D



Tratamiento con Calcio y vitamina D



3r - 4º día

Empeoramiento estado general

DIGESTIVO:

- Persisten vómitos
- Disminución ingesta
- Estreñimiento.

NRL:

- Dolor intenso EEII (Hiperestésias) y lumbar
- Disminución fuerza EEII 2/5 y movilidad
- Parestesias manos
- Ptosis palpebral

EECC:

- Análisis sanguíneo:
glucosa 131 mg/dl, Na 142, K 3,5, Cl 101, EAB normal, VSG 7 mm/h, ANA negativo, Ac musculo liso 1/20, Ca 8,55 mg/dl, Caio 0,95 mmol/L, CK 162 UI/L, AST 122 UI/L, ALT 276 UI/L, urea 67 mg/dl, creatinina 1,25 mg/dl, ceruloplasmina 15,2 mg/dl, cobre 191 mcg/dl



Descartar porfiria y Enfermedad de Wilson
Interconsulta con psiquiatría

5º día

- Madre de viaje en Pakistán, ingresada hace 2 días por dolor neuropático en las extremidades inferiores con dificultad en la marcha y alopecia de forma recurrente en los últimos 5 meses -> **sospecha intoxicación por talio**
- Padre episodio de dolor en las extremidades inferiores y alopecia hace 8 meses



7º día

- Niveles talio sangre : 182 mcg/L
- Niveles talio orina de 24 h : 28.800 mcg/L
- Compatible con **INTOXICACIÓN GRAVE POR TALIO**
 - Niveles tóxicos en sangre: > 80 mcg/L (N < 2)
 - grave >300 mcg/L
 - letal >1.000 mcg/L
 - Niveles tóxicos en orina: > 500 mcg/L (N < 5)
 - Grave >10.000 mcg/L

Laboratorio de Toxicología Hospital Clínic Barcelona



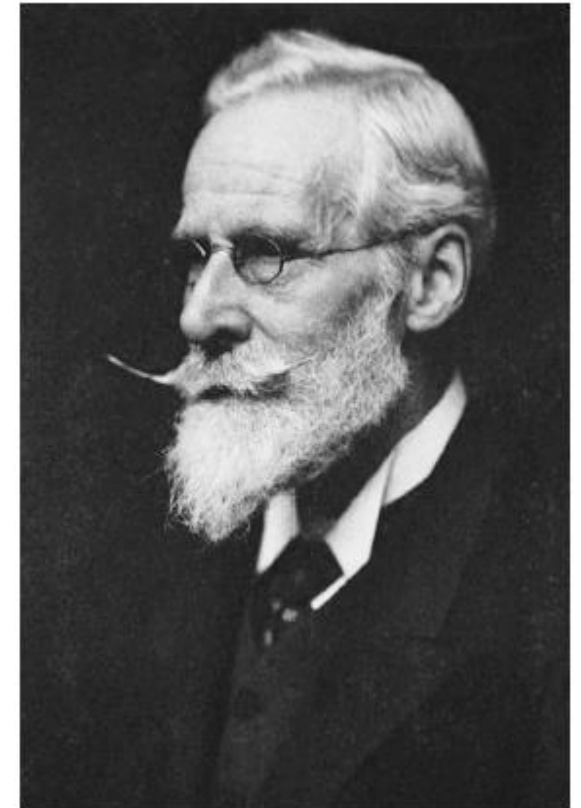
A INVESTIGAR...

Talio



Período	Grupo																18	
1	1																2	
1	1																	2
	H																	He
	Hidrógeno																	Helio
2	3	4											13	14	15	16	17	10
	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
	Litio	Berilio											Boro	Carbono	Nitrógeno	Oxígeno	Flúor	Neón
3	11	12											13	14	15	16	17	18
	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
	Sodio	Magnesio											Alumínio	Silicio	Fósforo	Zolfo	Cloro	Argón
4	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
	Potasio	Calcio	Escandio	Titanio	Vanadio	Cromo	Manganeso	Hierro	Cobalto	Níquel	Cobre	Zinc	Galio	Germanio	Arsenico	Selenio	Bromo	Kriptón
5	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
	Rubidio	Estroncio	Itrio	Zirconio	Niobio	Moolibdeno	Tecnecio	Rutenio	Rodio	Paladio	Plata	Cadmio	Indio	Estanho	Antimonio	Teluro	Yodo	Xenón
6	55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
	Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
	Cesio	Bario	Lantano	Hafnio	Tántalo	Volframo	Renio	Osmio	Iridio	Platina	Oro	Mercurio	Talio	Plomo	Bismuto	Polonio	Astato	Radón
7	87	88	89	104	105	106	107	108	109	110	111	112	114	116	118			
	Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Uun	Uuu	Uub	Uuq	Uuh	Uuo			
	Francio	Radio	Actinio	Rutherfordio	Dubnio	Seaborgio	Berilio	Hassium	Moscovio	Ununnilio	Ununnilio	Ununnilio	Ununquadio	Ununhexio	Ununoctio			
Lantánidos			6	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	
Lantánidos				Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
Lantánidos				Cerita	Praseodimio	Niocolino	Promecio	Samarita	Europio	Gadolino	Terbio	Disprosio	Holmio	Erbio	Tulio	Yterbio	Lutecio	
Actínidos			7	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	
Actínidos				Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	
Actínidos				Torio	Protactinio	Uranio	Neptunio	Plutonio	Americio	Curcio	Berkelio	Californio	Einsteinio	Fermio	Mendelevio	Nobelio	Lorenzio	

81 204,37
 1457 1,3
303 **TI**
 11,85
 $[Xe]4f^{14}5d^{10}6s^26p^1$
Talio



W Crookes 1861

Talio

- Uso industrial
 - joyas imitación, termómetros $\downarrow T^a$, lentes ópticas, fuegos artificiales, pigmentos
- **Rodenticidas**, insecticidas
 - ⊘ USA 1965, OMS 1973, **España 1991**
- **Hierbas tradicionales chinas**



Intoxicación por talio

- Accidente doméstico o laboral
- Suicida
- **Criminal**

INCOLORO
INODORO
INSÍPIDO



VENENO PERFECTO



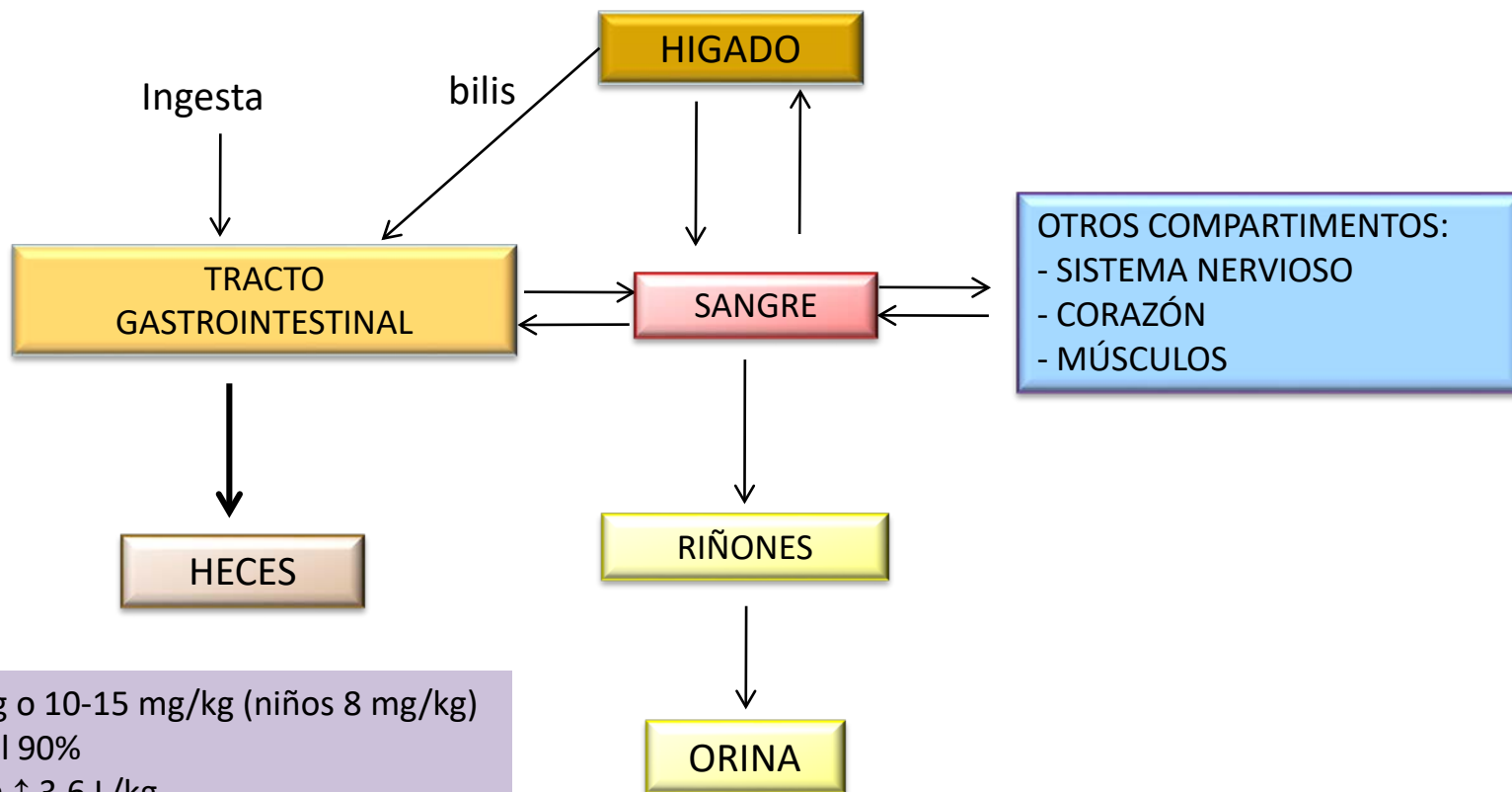
Intoxicación por talio

- Dosis letal en humanos:
 - Adultos: 15-20 mg/kg (aprox. 1 g)
 - Niños: 5-7,5 mg/kg
- Mortalidad: 6-15%

Publicaciones casos en España

1. Álvarez de Toledo R. **Una intoxicación aguda colectiva por acetato de protóxido de talio (acetato neutro talioso)**. Crónica Médica **1933**;37: 557-582.
2. Nogué S. **Acute thallium poisoning: an evaluation of different forms of treatment**. J Toxicol Clin Toxicol **1982**;19: 1015-1021.
3. Ruiz Extremera A. **Familial thallium poisoning. Clinical and therapeutic considerations**. An Esp Pediatr **1989**; 30:147-149.
4. Villanueva E. **Poisoning by thallium. A study of five cases**. Drug Saf **1990**;5: 384-389.
5. Herrero F. **Thallium poisoning presenting with abdominal colic, paresthesia, and irritability**. J Toxicol Clin Toxicol **1995**;33: 261-264.
6. Sarmiento J. **A 67 year-old woman with pain, paresthesia and progressive weakness of the limbs**. Med Clin **2005**;125: 346-352.
7. López Segura. **Envenamamiento por talio en una adolescente**. Med Clin (Barc) **2013**;141(12):556-9.
8. Curto- Barredo L. **Anagen effluvium due to thallium poisoning derived from the intake of Chinese herbal medicine and rodenticide containing thallium salts**. J Dermatol **2015**;42(10):1027-9.

Intoxicación por talio



dosis letal 1 g o 10-15 mg/kg (niños 8 mg/kg)
absorción oral 90%
V distribución ↑ 3.6 L/kg
 $t_{1/2}$ 1-30d
eliminación fecal/orina 2:1

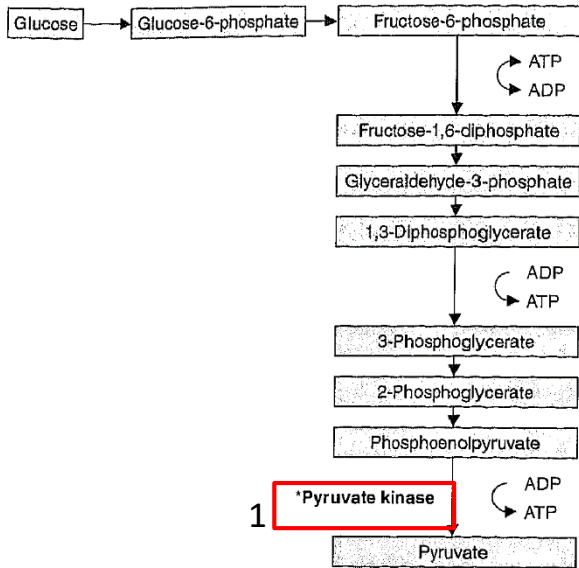
Intoxicación por talio

- Niveles tóxicos en sangre: >80 mcg/L
 - grave >300 mcg/L
 - letal >1.000 mcg/L
- Niveles tóxicos en orina: >500 mcg/L
 - grave >10.000 mcg/L

NIVELES EN ORINA
reflejan la CARGA TOTAL TALIO

Laboratorio de Toxicología Hospital Clínic Barcelona

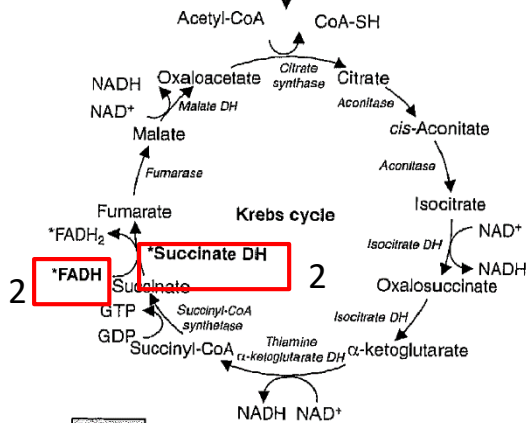
Intoxicación por talio



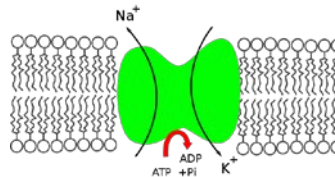
Talio \approx K^+ \rightarrow facilidad de entrada en la célula + alteración enzimática

- 1- **X Glucólisis:** inhibición Piruvato quinasa (x50 afinidad del K^+)
- 2- **X Ciclo de Krebs:** -Inhibición Succinato DH
-Secuestra riboflavina (precursor de Flavin-adenina-dinucleótido, FAD)
- 3- **X Fosforilación oxidativa:** acumulación de talio dentro de la mitocondria

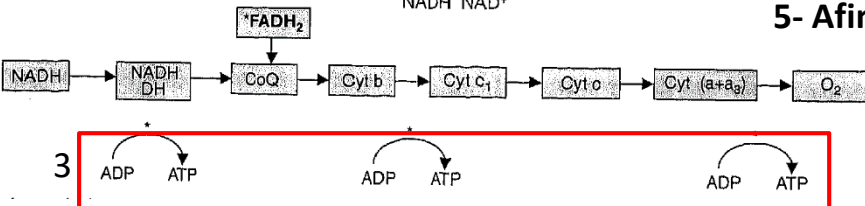
\downarrow producción de ATP (fibras sensitivas +susceptibles)



- 4- **X Bomba Na-K-ATPasa:** x10 afinidad del K^+
NO potenciales transmembrana \rightarrow **NO propagación del impulso nervioso** (efectos nerviosos, cardíacos y musculares)



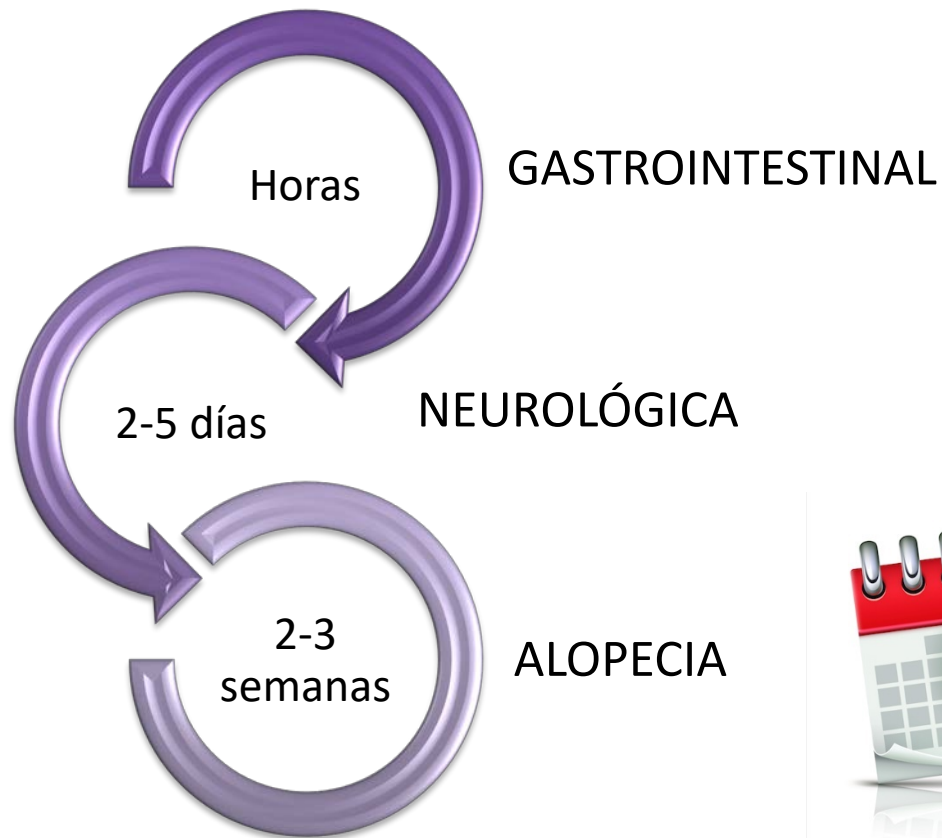
- 5- Afinidad por los grupos sulfhidrilo \rightarrow **rompe puentes disulfuro** (uñas, cabello, piel)



Hoffman Toxicol Rev 2003

Diapositiva: Núria López

Clínica



Triada clásica: gastroenteritis + polineropatía de predominio sensitivo + alopecia

Clínica

GASTROINTESTINAL

Dolor abdominal
Nauseas/vómitos
Estreñimiento
Diarrea

NEUROLÓGICA

Dolor EEII; ascendente
Debilidad muscular
Alodinia (+plantar)
Parestesia
Hiperestesia → hipoestesia
Hiporreflexia → arreflexia
Dificultad para hablar
↓ nivel consciencia
Cefalea
Temblor
Insomnio
Afectación de PC: disfagia,
fracaso respiratorio, déficit
visual...
Disfunción autonómica
Psicosis, depresión, ansiedad...

PIEL, CABELLO Y UÑAS

Alopecia
Pérdida 1/3 lateral cejas
Decoloración del cabello
Descamación palmo-plantar
Rash eritematoso (+ peribucal)
Xerostomía
Líneas de Mees
Acné

Clínica

GASTROINTESTINAL

Dolor abdominal
Náuseas/vómitos
Estreñimiento
Diarrea

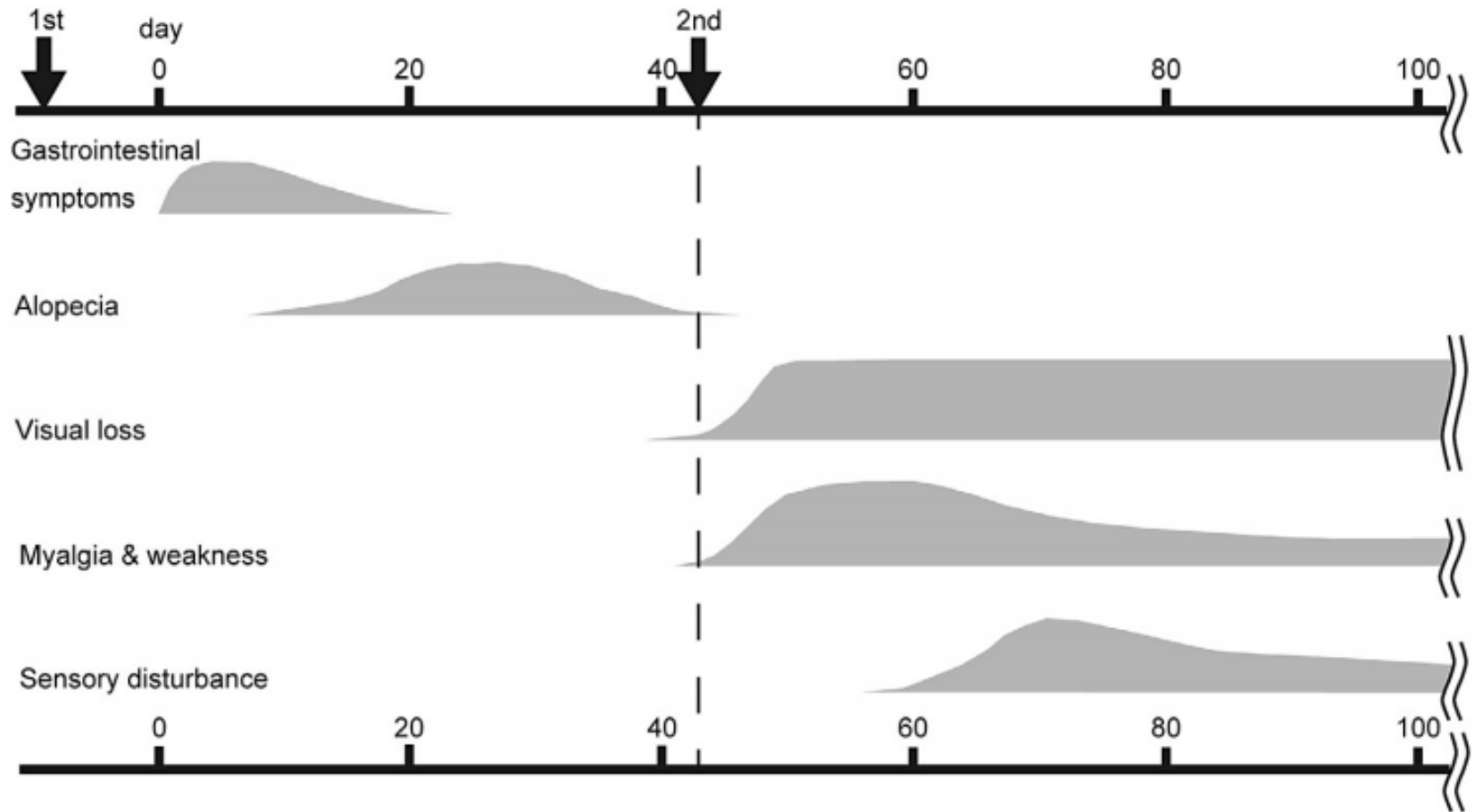
NEUROLÓGICA

Dolor EEII; ascendente
Debilidad muscular
Alodinia (+plantar)
Parestesia
Hiperestesia → hipoestesia
Hiporreflexia → arreflexia
Dificultad para hablar
↓ nivel consciencia
Cefalea
Temblor
Insomnio
Afectación de PC: disfagia,
fracaso respiratorio, déficit
visual...
Disfunción autonómica
Psicosis, depresión, **ansiedad...**

PIEL, CABELLO Y UÑAS

Alopecia
Pérdida 1/3 lateral cejas
Decoloración del cabello
Descamación palmo-plantar
Rash eritematoso (+ peribucal)
Xerostomía
Líneas de Mees
Acné

Clínica



Tratamiento

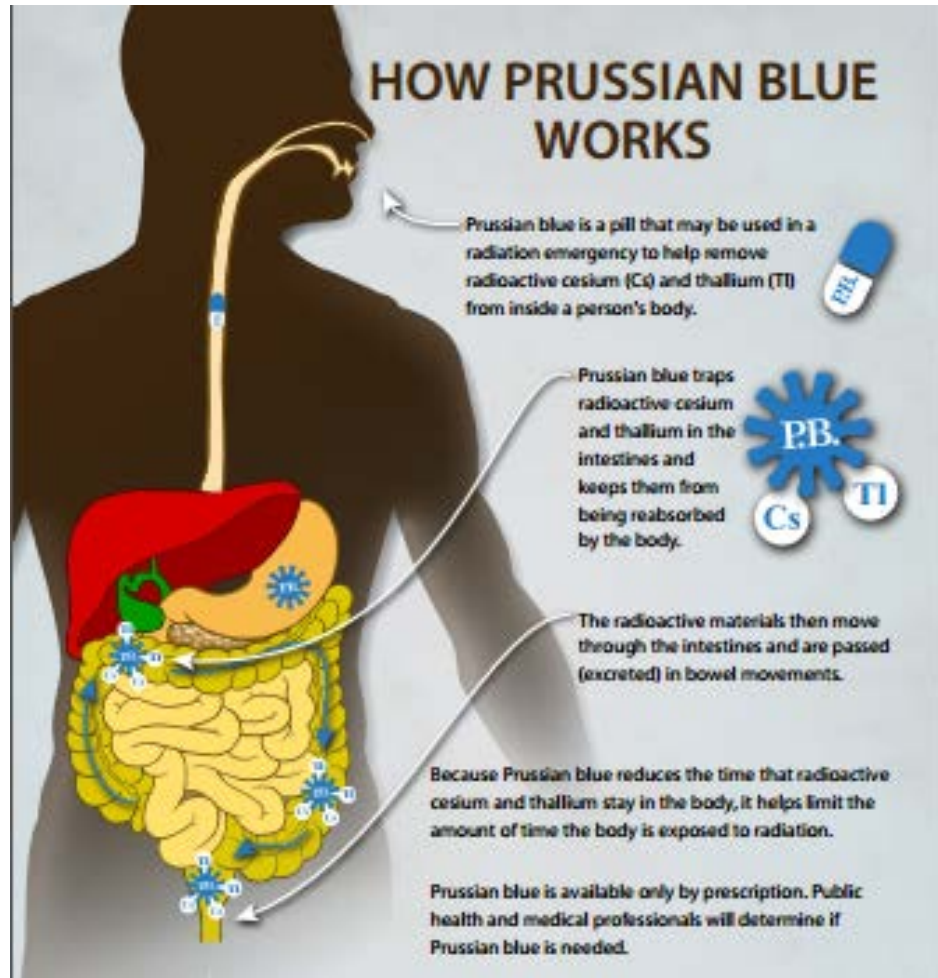
- Lavado gástrico si < 4h post-ingesta
- Carbón activado
- Diuresis forzada
- Hemodiálisis preferible si <48h post-ingesta
- Azul de Prusia
- Analgesia
- Tratamiento soporte
- Fisioterapia
- Psicoterapia

Antídoto: Azul de Prusia



- NO ensayos clínicos aleatorizados
- basado en estudios en animales y casos clínicos

Azul de Prusia: mecanismo de acción



Azul de Prusia: disponibilidad

Código	Principio Activo	Presentación	Proveedor	Precio Facturación(€)	Uso Hospitalario	Estudio Especial	Estado	Autorización temporal de uso / Protocolo de utilización	Conformidad Expresa	Observaciones	Fecha Ultima Actualización
000884	HIERRO III HEXACIANO FERRATO	ANTIDOTUM THALLI-HEYL 500 mg miligramo(s) 30 Cápsula dura	PHARMA INTERNATIONAL, S.A.	86.5	SI	NO	DISPONIBLE	NO	NO		09/04/2014
000590	HIERRO III HEXACIANO FERRATO	RADIOGARDASE - CS 500 mg miligramo(s) 30 Cápsula	PHARMA INTERNATIONAL, S.A.	83.07	SI	SI	DISPONIBLE	NO	NO		10/05/2013
012755	HIERRO III HEXACIANO FERRATO	RADIOGARDASE CS 500 MG 500 mg miligramo(s) 36 Cápsula	PHARMA INTERNATIONAL, S.A.	111.28	SI	SI	DISPONIBLE	NO	NO		27/04/2017



Expert Consensus Guidelines for Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care

Annals of Emergency Medicine

Volume 54, NO. 3 : September 2009

Antidote Stocking Guidelines

Dart et al

Table 2. Antidote recommendations for stocking at facilities that accept emergency patients.

Antidote	Poisoning Indication(s)	Recommendation			Class of Evidence [†]
		Should Be Stocked	Available Within 60 Minutes	Immediately Available*	
Prussian blue	Thallium/radiocesium	NC	NC	NC	II

Azul de Prusia: dosis y administración

(ferrocianuro férrico, hexacianoferrato férrico de potasio)

Mecanismo de acción

Intercambio iónico entre el Ta y el K → Interfiere en el ciclo enterohepático del Talio → Incrementa la eliminación

Presentación

Cápsulas 500 mg

Posología

250 mg/kg/día (3-30 g/día) en 3-4 dosis + manitol 20%
Niños 2-12 años: 1 g 3 veces/día
2-3 semanas hasta niveles urinarios Ta < 0,5 mg/24h

Administración

Producir una suspensión con agua tibia o solución manitol 20%
Administración con comida estimula peristaltismo y secreción biliar

Farmacocinética

Insoluble → baja absorción

Efectos adversos

Estreñimiento, tiñe de color azul las heces, reacciones alérgicas

- **AZUL DE PRUSIA** vo (1 g/8h) disuelto en Manitol 20%
- Laxante (lactitol 10 mg/día)
- Diuresis forzada (2L SSF + 84 mEq KCl)
- Analgesia (Pregabalina + Amitriptilina)
- Fisioterapia

CASO CLÍNICO



Investigando

- Niveles talio padre y hermanos niveles compatibles con exposición (46-86 mcg/L)
- Talio en rodenticida (11 g/L) traído de China usado en restaurante del padre y en una botella de agua de la que bebió la paciente antes del inicio de los síntomas
- Sospecha de intento de homicidio por parte de persona que convivía con la familia



7º - 10º día

Empeoramiento progresivo

NRL:

- Signos de parálisis flácida ascendente
- Disfagia/dificultad deglución
- Ptosis palpebral
- Afectación estado conciencia
- Glasgow 8
- Insuficiencia respiratoria

EECC:

- ENG-EMG: polineuropatía axonal sensitivomotora grave
- EEG: disfunción neuronal difusa con lentificación del ritmo de base de intensidad leve. Probable origen tóxico metabólico
- RMN: normal
- Ecografía abdominal: ligera hepatomegalia
- Mejoría parámetros analíticos



Ingreso UCI

GASTROINTESTINAL

Dolor abdominal
Náuseas/vómitos
Estreñimiento
Diarrea

NEUROLÓGICA

Dolor EEII; ascendente
Debilidad muscular
Alodinia (+plantar)
Parestesia
Hiperestesia → hipoestesia
Hiporreflexia → arreflexia
Dificultad para hablar
↓ nivel consciencia
Cefalea
Temblor
Insomnio
Afectación de PC: disfagia,
fracaso respiratorio, déficit
visual...
Disfunción autonómica
Psicosis, depresión, **ansiedad...**

PIEL, CABELLO Y UÑAS

Alopecia
Pérdida 1/3 lateral cejas
Decoloración del cabello
Descamación palmo-plantar
Rash eritematoso (+ peribucal)
Xerostomía
Líneas de Mees
Acné

11º - 29º día

UCI

- VM 13 días
- SNG
- Diuresis forzada
- Azul de Prússia
- Hemodiálisis
- Fisioterapia
- Vitamina D + calcio

Complicaciones UCI:

- Neumonía polimicrobiana asociada a VM (E. Coli, H Influenzae)-> ATB
- ITU por E. Coli y Klebsiella pneumoniae-> ATB
- Anemia normo/normo (por hemodiálisis) -> transfusión
- Desnutrición proteico calórica



GASTROINTESTINAL

NEUROLÓGICA

PIEL, CABELLO Y UÑAS



17º día



14º día

Alopecia

Pérdida 1/3 lateral cejas
Decoloración del cabello

Descamación palmo-plantar

Rash eritematoso (+ peribucal)

Xerostomía

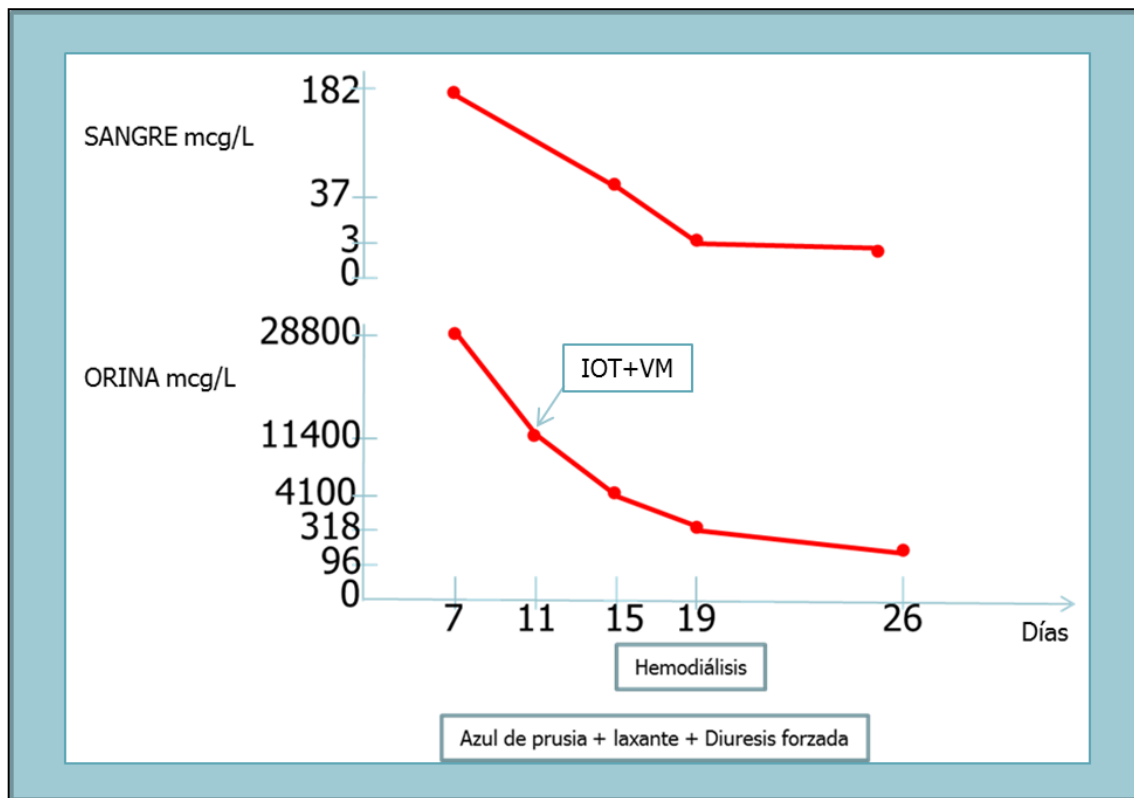
Líneas de Mees

Acné

CASO CLÍNICO

Evolución

Día ingreso	Sangre mcg/L	Orina mcg/L
7	182	28.800
11		11.400
15	37	4.100
16	11,2	4.965
17	6,5	
19	3,2	318
20	1,9	294
21	1,4	150
22	2,7	84
23	2,2	66
25	3,2	58
29		96



Mejoría clínica progresiva

30º - 44º día

Mejoría progresiva

- Sedestación -> bipedestación con apoyo
- ROTs vivos, aquíleos abolidos
- Fuerza extremidades 3-4/5 proximal 1/5 distal (D) 2-3/5 (I)
- Hiperestesias plantas
- Palabras sueltas -> conversación correcta
- Mioclonias en comisura bucal, temblor grosero -> normalización
- SNG -> ingesta oral bien tolerada

EECC:

- Videofluoroscopia: signos leves de alteración de la eficacia de la deglución en fase oral
- EEG: normal
- ENG-EMG: polineuropatía axonal sensitivomotora grave



Alta

CASO CLÍNICO

Evolución

44 días

- Bipedestación con apoyo. Pérdida de fuerza EEII. Hiperestesia pies
- Rehabilitación Hospital de l'Esperança → Institut Guttmann
- Tratamiento con pregabalina + vitamina D3 + complejo B

3 meses

- Deambulació con ayuda. Persiste dolor EEII
- ENG-EMG: alteración sensitivo motora
- Niveles talio orina 46 mcg/L (orina) y 1,9 mcg/L (sangre)

6 meses

- Deambulació autónoma con órtesis en pie derecho por debilidad del tibial anterior
- Fuerza EEII 4+/5 proximal y 1-2/5 distal derecho
- Persiste dolor EEII

CASO CLÍNICO

Evolución

9 meses

- Deambulación sin férula. Fuerza 5/5. Deambulación talones dificultosa
- Dolor EEII
- Niveles talio orina negativos en toda la familia

12 meses

- Mejoría dolor
- ENG: Denervación tibial anterior derecho

24 meses

- Desaparición del dolor. Exploración neurológica normal
- ENG: normal

un préstec en cas necessari. Aquesta comunicació informàtica és la "XARXA CATALUNYA".

Antidot. **GRACIAS** medicament
combatre l'acció d'una metzina
per a no caure en una falta

límits de disponibilitat

- La disponibilitat qualitativa es va discutir per a l'ús en l'administració i la ubicació geogràfica, entre...
- La disponibilitat quantitativa es va calcular utilitzant com la quantitat màxima d'antidot per tractar a un pacient, probablement tindrem problemes de disponibilitat...

Inclusió en "XARXA", llistes de treball:

- Disseny d'un medi de comunicació electrònic que permeti que faciliti la comunicació i informació entre els i que permeti la gestió d'un préstec en cas necessari.