

Tema de reflexión

De Bangladesh a Panamá: brotes de insuficiencia renal aguda por consumo de dietilenglicol

Mario Gómez Zepeda¹

¹Residente de Epidemiología.

Introducción

Durante el mes de septiembre de 2006, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Panamá detectó un aumento inusual de casos de insuficiencia renal aguda, que además se acompañaban de manifestaciones neurológicas. La población afectada eran pacientes mayores de 60 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o insuficiencia renal crónica.¹ Los pacientes presentaban en un inicio: náusea vómito, diarrea y debilidad progresiva de extremidades, que evolucionaba a la reducción del volumen urinario hasta la falla renal y en algunos casos la muerte. Las investigaciones iniciales se avocaron a descartar causas infecciosas como dengue, influenza A y B, virus del Oeste del Nilo, encefalitis equina y enterovirus. Al mismo tiempo se emitió una alerta epidemiológica para la búsqueda intencionada de los casos y se integró un equipo multidisciplinario para la detección de las causas y el tratamiento adecuado de los casos, así como un sistema de orientación telefónica a la población.²

La integración de un equipo multidisciplinario, apoyado por personal del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), permitió la realización de un estudio epidemiológico exhaustivo de los casos, los contactos y barrido de las localidades donde residían los pacientes. En un primer momento, la labor de los epidemiólogos permitió descartar el carácter transmisible de la enfermedad y establecer las medidas inmediatas de control.³ Para el 5 de octubre, con 28 casos registrados y una letalidad del 64%, el análisis histopatológico mostró datos de lesiones renales y de tejido nervioso atribuibles a agentes tóxicos.⁴ El primer factor de riesgo detectado fue el consumo de cierta presentación de lisinopril, por lo que se ordenó el aseguramiento del fármaco en todo el país, sin embargo las pruebas realizadas no encontraron asociación con la enfermedad. Se realizaron análisis para detectar arsénico, plomo, cadmio y evaluar 30 medicamentos diferentes como posible causa.⁵ Finalmente, se detectó la sustancia dietilenglicol (DEG) en un lote de jarabe antihistamínico expectorante sin azúcar que elaboró la caja del Segu-

ro Social, por lo cual ese medicamento y seis más elaborados en el mismo laboratorio fueron asegurados y se previno a la población sobre su consumo; simultáneamente se inició la administración de fomepizole, el antídoto específico del DEG, a los casos.⁶ El DEG se identificó además en un jarabe de difenhidramina y en ungüentos de calamina y pasta al agua, por lo que las autoridades sanitarias desalentaron al uso de cualquier medicamento producido por el laboratorio de la caja del Seguro Social. Al 17 de octubre, se han registrado 76 personas afectadas, de las cuales 32 han fallecido y 40 aún permanecen hospitalizados,⁷ reportando una letalidad de 35%.

El DEG es un solvente industrial utilizado principalmente en la producción de plásticos, resinas de poliéster, acrilato y metaacrilato, así como ingrediente de lubricantes, aceites industriales, tratamientos textiles y en la regeneración de la celulosa y nitrocelulosa. Es poco volátil y se absorbe fundamentalmente por el tracto gastrointestinal.

A los pocos minutos de la exposición puede detectarse en sangre, riñones, hígado y posteriormente en los músculos y el tejido adiposo. Tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, alcanzando su concentración máxima en el líquido cefalorraquídeo a las 4 horas. Es metabolizado a ácido acético (figura 1), produciendo acidosis metabólica que puede compensarse si el nivel es bajo en 24 horas, pero en niveles mayores, se agrava por acumulación de ácido láctico. Su vida media es de 3.5 horas y el 67% se elimina sin cambios en la orina y el 33% como acetaldehído.

Los eventos colectivos de daños a la salud por DEG no son nuevos; en la década de los 30, al menos 76 personas fallecieron por el consumo de la sustancia en un elixir de sulfanilamida.⁹ Durante 4 semanas 353 pacientes que consumieron la sulfanilamida para el tratamiento de diversos padecimientos infecciosos desarrollaron un cuadro de náusea y vómito, seguido de dolor de flancos, anuria, falla renal y coma.¹⁰ En total, 105 defunciones se atribuyeron al consumo del DEG como disolvente de la sulfanilamida, presentando una letalidad del 30%. Las dosis letales encontradas del elixir fueron de 53 mL para niños y 99 mL para los adultos, lo que equivale a 38 g de DEG en niños y 71 g en adultos como la dosis media que ocasionó la muerte en un promedio de 9.4

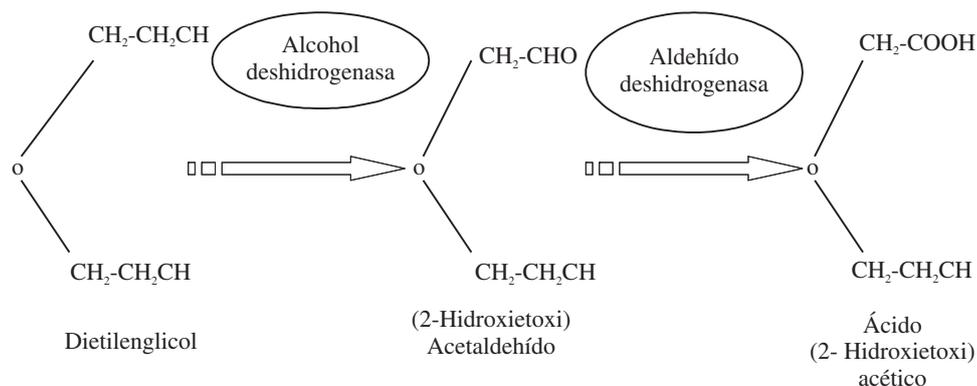


Figura 1. Metabolismo del dietilenglicol.

días posteriores a su consumo.¹¹ Este brote conocido como “El desastre del elixir de sulfanilamida” tuvo tal impacto en la historia de la regulación farmacéutica que desembocó en reformas a la Food and Drug Administration (FDA) en 1938, sentando las bases de la farmacovigilancia y la necesidad de evaluación de nuevos medicamentos.

A pesar de las regulaciones internacionales y la experiencia estadounidense de 1937, en 1969 se presentó en Sudáfrica un nuevo brote de insuficiencia renal con desenlace fatal, ocasionado por el uso del DEG como disolvente en preparaciones de sedantes en lugar del propilenglicol. Siete niños fallecieron a causa de necrosis tubular extensa y degeneración hidrótica del hígado.¹³ Situaciones similares sucedieron en Bombay, India en 1986 cuando 14 pacientes fallecieron después de recibir glicerina combinada con DEG al 18.5% (para abaratar los costos de producción del laboratorio)¹⁴ y en Nigeria en 1990, cuando nuevamente la sustitución de propilenglicol por DEG, ocasionó 40 defunciones entre niños de 6 a 23 meses de edad por administración de paracetamol en jarabe.¹⁵

El uso del DEG como disolvente de jarabe de paracetamol, también fue la causa de la epidemia en Bangladesh entre julio de 1990 y diciembre de 1992. De los 492 pacientes detectados con insuficiencia renal en ese periodo, en 339 no se identificó una causa específica, lo que propició la realización de un estudio epidemiológico que determinó que los pacientes sin causa identificada de falla renal tenían datos clínicos más severos, mayores niveles de creatinina sérica, mayor mortalidad y contaban en mayor proporción con el antecedente de uso de antipiréticos, por lo que el riesgo de desarrollar insuficiencia renal asociado al uso del antipirético fue 12 veces mayor en estos pacientes, que en aquéllos cuya causa de insuficiencia renal fue identificada (RM = 13.1). Se detectó DEG en siete marcas distintas de paracetamol en jarabe y el gobierno de Bangladesh ordenó su retiro del mercado, con lo cual descendieron los nuevos casos de falla renal inexplicable en 84%.

En antecedente latinoamericano del brote de Panamá estuvo asociado también al consumo de paracetamol en jarabe que con-

tenía DEG en una proporción del 14.4%.¹⁷ Aconteció entre 1996 y 1997 en Haití, donde se presentaron 109 casos de un cuadro de insuficiencia renal aguda, hepatitis, pancreatitis, alteraciones neurológicas, coma y, en 85 de 87 casos con seguimiento, la muerte (letalidad 98%). El estudio de brote encontró la asociación del consumo de un jarabe de paracetamol con la presencia de la enfermedad (RM = 52.7). El DEG estaba presente en la glicerina importada de China para la elaboración del jarabe. La dosis tóxica media estimada fue de 1.34 mL/kg.¹⁸

Conclusiones

El consumo de dietilenglicol como excipiente de productos terapéuticos ha sido la causa de eventos colectivos de daños a la salud desde hace casi 70 años, aun cuando existe la información suficiente para dar por sentado que la industria farmacéutica no requiera el análisis sistemático de su materia prima para descartar la contaminación por este producto. Sin embargo, esto no ha sucedido así, debido al interés en la reducción de costos y las excelentes propiedades químicas del DEG. Las lecciones aprendidas hacen suponer que la materia prima para la elaboración de medicamentos en Panamá podría estar contaminada como sucedió en Haití y Bangladesh. Si bien el conjunto de estos acontecimientos ha enriquecido el conocimiento sobre los efectos del químico en la salud humana, es en las estrategias de prevención donde habrá que trabajar, para que Panamá sea el último país donde se presente un suceso de esta naturaleza. Un control más estricto de los procesos de producción del medicamento y un análisis sistemático de la materia prima, acompañado del fortalecimiento de los sistemas de farmacovigilancia y de la vigilancia epidemiológica hospitalaria son instrumentos necesarios al interior de los países.

Es también una estrategia importante promover la toma de conciencia del riesgo por agentes químicos como desencadenantes de daños colectivos a la salud.

Referencias

1. Ministerio de la Salud de la República de Panamá. Comunicado de prensa 1. Publicado el 2 de octubre de 2006. Consultado en: <http://www.minsa.gob.pa/>
2. Ministerio de la Salud de la República de Panamá. Comunicado de prensa 2. Publicado el 3 de octubre de 2006. Consultado en: <http://www.minsa.gob.pa/>
3. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Avanzan Investigaciones Sobre Insuficiencia Renal. Publicado el 4 de octubre de 2006. Consultado en: <http://www.minsa.gob.pa/>
4. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Comunicado 5: Ministerio de Salud-Caja del Seguro Social Publicado el 6 de octubre de 2006. Consultado en: <http://www.minsa.gob.pa/>
5. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Comunicado 8: Ministerio de Salud-Caja del Seguro Social Publicado el 10 de octubre de 2006. Consultado en: <http://www.minsa.gob.pa/>
6. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Comunicado 11: Ministerio de Salud-Caja del Seguro Social Publicado el 12 de octubre de 2006. Consultado en: <http://www.minsa.gob.pa/>
7. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Comunicado 20: Ministerio de Salud-Caja del Seguro Social Publicado el 22 de octubre de 2006. Consultado en: <http://www.minsa.gob.pa/>
8. Bonnard N, Clavel T. Diéthylène-glycol: fiche établie par les servicetechniques et médicaux del I'INRS. Institut National de Recherche et Sécurité. Francia 2006.
9. Geiling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulfanilamida (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: Final report. JAMA 1938; 111: 9191-26.
10. Lynch KM, Diethylene glycol poisoning in the human. South Med J 1938; 31: 134-7.
11. Calvery HO, Klumpp TG. The toxicity for human beings of diethylene glycol with sulfanilamide. South Med J 1939; 32: 1105-9.
12. Paul W. Max. Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Ann Intern Med 1995; 122(6): 456-61.
13. Bowie MD, McKenzie D. Diethylene glycol poisoning in children. S Afr Med J 1972; 46: 931-4.
14. Pandya SK. An unmitigated tragedy. BMJ. 1988; 297: 117-9.
15. Okuonghae HO, Ighogboja IS, Lawson JO, Nwana EJ. Diethylene glycol poisoning in Nigerian children. Ann Trop Paediatr 1992; 12: 235-8.
16. Hanif M, Mobarak R, Roan A et. Al Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic. BMJ 1995; 311: 88-91.
17. Alan D, Woolf MD. The Haitian Diethylene Glycol Poisoning Tragedy: A Dark Wood Revisited. JAMA 1998; 279: 1215-1216.
18. O'Brien KL, Selanikio JD, Charleine H et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. JAMA 1998; 279: 1175-1180.

Matrimonios y divorcios

En México durante el año 2004, se registraron 600 mil 563 matrimonios y 67 mil 575 divorcios. En el ámbito nacional, la edad promedio al momento de contraer matrimonio en los hombres fue de 27.5 años por 24.7 de las mujeres.

En ese año, por cada 100 matrimonios realizados en el país, hubo 11.3 divorcios; trece estados superan el indicador nacional, los que presentaron los valores mayores son: Chihuahua (28.8%), Baja California (26.2%) y Yucatán (23.4%); los menores se registraron en Tlaxcala (1.5%), Oaxaca (2.6%), Guerrero (4.5%) e Hidalgo (4.8%).

En el país, la edad promedio de los hombres al momento de divorciarse es de 37.2 años y de las mujeres de 34.5.

Las entidades que registran los mayores promedios para ambos sexos son Morelos con 39.9 y 36.6 años y el Distrito Federal con 38.8 y 36.2 años, respectivamente.