



Documentación

NTP 277: Efecto antabús debido a la inhalación e sustancias de origen industrial

Effect antabus dû à l'inhalation de produits chimiques d'origine industrielle
Disulfiram effect from inhalation of industrial chemicals

Redactores:

Jordi Izquierdo
Especialista en Medicina del Trabajo

MUTUA METALÚRGICA

Eduard Gaynés
Especialista en Medicina del Trabajo.

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DEL TRABAJO

Pere Sanz
Doctor en Medicina

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL.
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Introducción

La ingesta de bebidas alcohólicas conjuntamente con diversos medicamentos (tabla nº 1), setas (*Coprinus atramentarius* y *Clitocibes clavipes*) y un amplio número de sustancias utilizadas en el medio laboral, pueden desencadenar un cuadro clínico conocido con el nombre de «efecto antabús».

Tabla 1: Medicamentos que pueden producir un efecto antabús

• ACETOHEXAMIDA	• MOXALACTAM
• CEFAMANDOL	• MONOSULFIRAM
• CEFOPERAZONE	• NIFURATEL
• CLORAMFENICOL	• NITROFURANTOINA
• CLORPROPRAMIDA	• PROCARBAZINE
• FENTOLAMINA	• PARGYLINE
• FURAZOLIDONA	• QUINACRINA
• GRISEOFULVINA	• SULFONAMIDAS
• ISONIACIDA	• TOLAZOLINA
• LEVAMISOLE	• TINIDAZOL
• MEPACRINE	• TOLAZAMIDA
• METRONIDAZOL	• TOLBUTAMIDA

En esta NTP nos referiremos a las sustancias químicas utilizadas en el medio industrial,

que producen dicho efecto.

Efecto Antabús (Interacción del etanol con otras sustancias)

La absorción, distribución y excreción del etanol por el organismo se basa en sus propiedades físico-químicas. El etanol es muy soluble en agua, se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal, no es transportado por proteínas plasmáticas y la eliminación es fundamentalmente a través de los riñones y pulmones. Alrededor del 90% del etanol absorbido es oxidado en el hígado a acetaldehído, por la acción de la alcohol deshidrogenasa y el paso de un hidrógeno al NAD, obteniendo el NADH:



Otros enzimas hepáticos capaces de metabolizar etanol a acetaldehído, aunque en ínfimas proporciones, son las catalasas y el sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS).

Tras la ingesta de etanol, las concentraciones de acetaldehído en sangre suelen ser moderadamente elevadas:



Sin embargo, un número importante de grupos químicos como tiuramos, amidas, hidrocarburos halogenados y oximas pueden producir un acúmulo de acetaldehído y el consiguiente cuadro clínico conocido como «síndrome aldehído», «síndrome antabús» o «síndrome disulfiram» resultante de la inhibición de la aldehído deshidrogenasa. Los síntomas resultantes de dicha inhibición o bloqueo consisten en taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea y síntomas de intoxicación enólica.

Este efecto se utiliza a nivel terapéutico en la deshabituación de pacientes alcohólicos con disulfiram. La ingesta de alcohol (3-12 horas después de tomar disulfiram) produce enrojecimiento facial al cabo de 5-15 minutos, congestión de la conjuntiva, dolor de cabeza pulsátil, taquicardia, hiperpnea y sudación. Posteriormente aparecen, a los 30-60 minutos, náuseas y vómitos e incluso hipotensión, vértigo y, algunas veces, desmayo.

A continuación comentaremos los grupos químicos más importantes que pueden producir un cuadro similar de intolerancia al alcohol.

Derivados de los tiuramos

De los derivados del tiuramo, el más representativo es el disulfiram (disulfuro tetraetiltiuramo).

Las utilizaciones más importantes son:

1. tratamiento del alcoholismo crónico,
2. como fungicida,
3. acelerador del caucho,

4. vulcanización del caucho y
5. desinfectante de semillas.

El disulfiram se absorbe lentamente (70-90%) por el tracto gastrointestinal. Alrededor del 20% de lo absorbido se elimina por las heces. La máxima concentración de disulfiram en plasma ocurre entre las 8 y 10 horas después de la ingesta oral, encontrándose pequeñas cantidades de disulfiram en el plasma 24 horas después de la ingesta. El disulfiram es muy liposoluble y se acumula en los tejidos grasos, se metaboliza en los eritrocitos y en el hígado. El hombre adulto a través del sistema eritrocito glutatión reductasa puede reducir DDC (dietilditiocarbamato) 50 gr de disulfiram en 24 horas.

Pacientes que ingieren disulfiram pueden padecer reacciones entre los 5 y 15 minutos después de la ingesta de etanol como son enrojecimiento cutáneo (cabeza, cuello, tronco), cefaleas, náuseas, vómitos, palpitaciones, disnea, hiperventilación, taquicardia, fiebre, dolor torácico, hipotensión, palidez y debilidad; la máxima gravedad puede aparecer entre los 20 y 30 minutos con recuperación completa entre las 2 y 4 horas.

Reacciones graves pueden incluir distress respiratorio, dolor torácico, isquemia miocárdica, hipotensión, shock, arritmias auriculares y ventriculares y muerte por colapso cardiovascular. El disulfiram por si mismo (sin interaccionar con el etanol) puede producir algunos efectos indeseables (mareo, sabor metálico, impotencia, alteraciones electroencefalográficas y reacciones cutáneas).

Amidas

Dimetilformamida

La dimetilformamida (DMF), cuya estructura química es $\text{H-CO-N}(\text{CH}_3)_2$, es miscible en agua y en la mayoría de disolventes orgánicos. Se utiliza como disolvente del poliacrilonitrilo desde 1942 con resultados excelentes.

La absorción en el medio laboral se produce por inhalación y/o contacto cutáneo; la biotransformación se efectúa a través de una progresiva dimetilación con formación de diversos metabolitos. El principal es la N-metil-formamida, eliminándose rápidamente a través de la orina.

Los efectos tóxicos de la DMF en los trabajadores expuestos pueden ser debidos a la acción irritativa de piel y mucosas, a las alteraciones hepáticas y a su efecto antabús. La DMF puede provocar cuadros graves como pancreatitis aguda, úlceras pépticas, alteraciones del tracto biliar o porfiria intermitente aguda.

La determinación de las concentraciones de metil-formamida (MF) en orina es un método útil y racional del control a la exposición a la DMF. Concentraciones de $\text{MF} > 50 \text{ mg}/24\text{h}$ corresponden a exposiciones $> 20 \text{ ppm}$ o bien $15\text{-}20 \text{ mg}/24\text{h}$ corresponden a una concentración de 10 ppm ($\text{TLV} = 10 \text{ ppm}$, vía dérmica y $\text{BEI } 40 \text{ mg/g}$ de creatinina).

Cianamida y cianamida cálcica

La cianamida ($\text{CH}_2 \text{N}_2$) y la cianamida cálcica (CaCN_2), también conocida como carbimida úlcica se utilizan principalmente como fertilizantes, en la síntesis de tiourea y de cianamida sódica. Otras amidas que pueden producir efecto antabús cuando se ingieren bebidas

alcohólicas son la n-butiramida y la isobutiramida.

Hidrocarburos halogenados

El rechazo a la ingesta de bebidas alcohólicas en trabajadores expuestos a diferentes disolventes clorados es conocido desde hace muchos años. De ellos, hay que destacar el tricloroetileno y el tetracloruro de carbono.

Tricloroetileno

El tricloroetileno (TRI) HCIC=CCl_2 es un líquido incoloro, de olor parecido al cloroformo y miscible en la mayoría de disolventes orgánicos.

El TRI fue sintetizado por Fisher en 1864. Se empezó a utilizar como desengrasante de piezas metálicas durante la Primera Guerra Mundial, posteriormente en el lavado en seco de las tintorerías, como insecticida, quitamanchas en el medio doméstico y durante la década de los años 40 se utilizó como anestésico principalmente en obstetricia.

En 1976 la FDA (Food and Drug Administration) recomendó la sustitución del TRI por otros disolventes clorados. El tricloroetileno se absorbe, en el medio laboral, por vía respiratoria y/o cutánea, metabolizándose principalmente en tricloroetanol y en tricloroacético.

Las manifestaciones clínicas van desde un cuadro de depresión del S.N.C., trastornos gastrointestinales, trastornos de la conducción cardiaca, afectación de pares craneales (principalmente el trigémino y neuritis óptica), alteraciones hepato-renales hasta intolerancia al alcohol (efecto antabús).

El tratamiento es meramente sintomático y las medidas preventivas se basan en el control del TLV (hasta 50 ppm) y el control de los metabolitos del tricloroetileno (tricloroetanol y tricloroacético).

Tetracloruro de carbono

El tetracloruro de carbono ($\text{Cl}_4 \text{C}$) es un disolvente para el que, debido a su elevada toxicidad hepática y renal, se ha ido restringiendo su utilización y ha quedado limitada fundamentalmente a la síntesis del diclorodifluórometano y del triclorofluórometano.

Después de la inhalación, el $\text{Cl}_4 \text{C}$ se absorbe rápidamente redistribuyéndose principalmente por los tejidos grasos. Alrededor del 50% se elimina por vía pulmonar, el resto se metaboliza a través del sistema microsomal hepático, formándose un radical libre. (diclorocarbono) que es altamente tóxico para el hepatocito (necrosis hepatocelular).

Las manifestaciones clínicas son principalmente alteraciones de la conciencia, necrosis tubular aguda y posteriormente aparece la necrosis hepatocelular. En el tratamiento de la necrosis hepatocelular se debe administrar N-acetil-cisteína. Otros disolventes clorados como el cloroformo, cloruro de metileno y el tetracloroetileno también pueden producir efecto antabús.

Oximas

Un número importante de oximas que se utilizan como antioxidantes en el medio laboral,

pueden producir efecto antabús si se ingieren conjuntamente bebidas alcohólicas. De ellas destacaremos la N-Butiraldoxima, acetaldoxirila, acetoxima, isobutirildoxima, ciclohexanona y la metiletilketoxima. Las principales sustancias químicas que pueden producir un efecto antabús quedan reflejadas en la Tabla nº2.

Tabla 2: Principales sustancias químicas industriales que pueden ocasionar efecto antabús

- DERIVADOS DEL TIURAMO (DISULFIRAM)
- DIMETILFORMAMIDA
- TRICLOROETILENO
- TETRACLORURO DE CARBONO
- TETRACLOROETILENO
- CLOROFORMO
- CLORURO DE METILENO
- N- BUTIRALDOXIMA (OXIMAS)
- CARBAMIDA
- CIANAMIDA Y CIANAMIDA CALCICA
- SULFURO DE CARBONO
- SULFURO DE HIDROGENO
- PLOMO TETRAETILO

Recomendaciones

El problema de los efectos sinérgicos de la exposición al etanol en combinación con diversos agentes químicos es un problema laboral mayor de lo que generalmente se reconoce.

La responsabilidad de controlar el problema de los efectos sinérgicos del alcohol con los agentes químicos es, desde cualquier punto de vista, colectiva. Cada parte de la empresa debe tender a reducir el componente de la exposición que le corresponde. Los trabajadores han de disminuir o suprimir la ingesta de bebidas alcohólicas y la dirección debe reducir la exposición de las sustancias químicas que producen efecto antabús o a reemplazarlas por otras que no lo producen.

Bibliografía

- (1) BALMES, M.F., SMITH, F.A., LEACH, L.J., YUILE, C.L.
Effects in the liver of methylene chlorido inhaled alone and with ethyl alcohol
Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1976;37:345-352.
- (2) BRIEN, J.F., PEACHEY, J.E., LOOMIS, C.W., ROGERS, B.J.
The calcium carbimide-ethanol interactions.
Effects of ethanol dose
Clin. Pharmacol. Ther. 1979,25:454-463.
- (3) CORNISH, H.H., BARTH, M.L., LING, B.
Influence of aliphatic alcohol on the hepatic response to halogenated olefins
Environ. Health Perspect. 1977,21:149-152.
- (4) CHIVERS, C.P.
Disulfiram effect from inhalation of dimethylformamide

Lancet 1978;1:331.

(5) EBEN, A., KIMMERLE, G.

Metabolism studies of N,N-Dimethylformamide

Int. Arch. Occup. Environ. Health 1976;36:243-265.

(6) FISHER, A.A.

Dermatologic aspects of disulfiram (Antabuse^R) use

Cutis 1982;30:461-524.

(7) FOLLAND, D.S., SCHAFFNER, W., GINN, H.E., CROFFORD, O.B., MCMURRAY, D.R.
Carbon tetrachloride toxicity potentiated by isopropyl alcohol. Investigation of an industrial outbreak

JAMA 1976,236:1853-1856.

(8) GONZÁLEZ, E.R.

Disulfiram doesn't always prevent drinking

JAMA 1981;246:1640.

(9) HILLS, B.W., VENABLE, H.L.

The interaction of ethylalcohol and Industrial chemicals

Am. J. Ind. Med. 1982;3:321-333.

(10) LAUWERYS, R.R., KIRITS, A., LHOIR, M. ET AL.

Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption

Int. Arch. Occup. Environ. Health 1980;45:189-203.

(11) LESTER, D., BENSON, G.D.

Alcohol oxidation in rats inhibited by pyrazole oximes, and amides

Science 1970; 169:282-284.

(12) LYLE, W.H., SPENCE, T.W.M., MCKINNELEY, W.M., DUCKERS, K.

Dimethylformamide and alcohol intolerance

Br. J. Ind. Med. 1979,36:63-66.

(13) MACFARLAND, H.N.

Toxicity of solvents

Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1986; 47:704-707.

(14) MULLER, G., SPASSOWSK, I M., HENSCHER, D.

Metabolism of trichloroethylene and ethanol

Arch. Toxicol. 1975;33:173-183.

(15) NOGUE, S., SANZ, P., MUNNE, P., REIG, R.

Intoxicación aguda por disolventes clorados

Rev. Clin. Esp. 1989;185:170-171.

(16) PARDYS, S., BROTMAN, M.

Trichloroethylene and alcohol: A stroight flush

JAMA 1974,229.521-522.

(17) RAINEY, J.M.

Disulfiram toxicity and carbon disulfide poisoning

Am. J. Psychiatry 1977;134:371-378.

(18) REDLICH, C.A., BECKETT, W.S., SPARER, J., ET AL.

Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide

Ann. Med. Int. 1988;108:680-686.

(19) RUPRAH, M., MANT, T.G.K., FLANAGAN, R.J.

Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment

Lancet 1985;1:1027-1029.

(20) SANZ, P., PRAT, A., REIG, R., BORRAS, L., CORBELLA, J.

Intoxicación por tricloroetileno. Presentación de tres casos y revisión de la literatura

Rev. Med. Univ. Nav. 1988;32:204-207.

(21) SCOTT, G.E., LITTLE, F.W.

Disulfiram reactions to organic solvents other than ethanol

N. Engl. J. Med. 1985;312:790.

(22) COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

Solvents in common use. Health risks to workers.**Royal Society of Chemistry 1988**

Publication N. EVR. 11533. ECSC-EEC-EAEC.

(23) STRUBELT, O., OBERMEIER, F., SIEGERS, C.P., VOLPEL, M.

Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity after low-level ethanol consumption

Toxicology 1978;10:261-270.

(24) SUCIU, I., OLINICI, L.

Hepato-renal involvement in acute occupational trichloroethylene intoxication

Med. Lav. 1983;74:123-128.

(25) TOLOT, F., ARCADIO, F., LENGLET, J.P., ROCHE, L.

Intoxication par la dimethylformamide

Arch. Mal. Prof. 1968;29:714-717.

(26) TOMASINI, M., TODARO, A., PIAZZONI, M., PERUZZO, G.F.

Patologia da dimetilformammide: osservazioni su 14 casi

Med. Lav. 1983;4:217-220.

(27) WEBB, P.K., GIBBS, S.C., MATHIOS, C.T., CRAIN, W., MAIBACH, H. **Disulfiram hypersensitivity and rubber contact dermatitis**

JAMA 1979;241:2061.

(28) WINDEMULLER, F.J.B., ETTEMA, J.M.

Effects of combined exposure to trichloroethylene and alcohol on mental capacity

Int. Arch. Occup. Environ. Health 1978;41:77-85.

(29) YONEMOTO J, SUZUKI S.

Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers

Int. Arch. Occup. Environ. Health 1980;46:159-165.

Advertencia

© INSHT