

Toxicidad sistémica asociada con la inyección intramuscular de mercurio metálico: reporte de un caso

Marie Claire Berrouet Mejía¹, Isabel Eugenia Escobar Toledo¹, Diego Mauricio González Ramírez²

Resumen

Los informes de toxicidad relacionada con el mercurio metálico aluden principalmente a la inhalación de vapores con efectos sobre los riñones. Hay pocos informes de casos de toxicidad relacionada con la inyección subcutánea, muscular o venosa de este metal. El espectro de manifestaciones es variado y depende de la afectación de los sistemas renal, endocrino y neurológico. Presentamos un caso de toxicidad sistémica secundaria a la inyección intramuscular intencional de mercurio metálico en una mujer de 16 años; en un comienzo la paciente no recibió quelantes y evolucionó con disfunción renal, hiperparatiroidismo y osteoporosis secundaria con fractura patológica de cadera.

Palabras clave

Falla renal, Hiperparatiroidismo, Intoxicación por mercurio

Summary

Systemic poisoning associated with the intramuscular injection of metallic mercury: a case report

Reports of toxicity by metallic mercury are mainly related with exposure by inhalation, leading to renal dysfunction. There are few reports of toxicity related with subcutaneous, muscular or intravenous injections of this metal. The clinical spectrum of manifestations is wide arising from the renal, endocrine and neurologic lesions. We report the case of a 16 year-old woman who suffered from systemic mercurial toxicity after an intentional muscular injection of this metal. She did not initially receive a chelating agent and developed renal dysfunction, hyperparathyroidism and secondary osteoporosis with a pathological hip fracture.

¹ Residente de Toxicología clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: junio 18 de 2008

Aceptado: junio 30 de 2008

Key words

Hyperparathyroidism, Mercury intoxication, Renal failure

INTRODUCCIÓN

Los metales que utiliza la industria en diferentes procesos son sustancias tóxicas conocidas por la humanidad desde hace cientos de años.^{1,2} En términos generales la exposición a una cantidad suficiente de cualquier metal pesado produce toxicidad, porque ingresa al organismo y se une con diversos componentes celulares formando complejos capaces de inactivar sistemas enzimáticos y de alterar proteínas estructurales, lo que lleva a disfunción y muerte celulares. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio; los signos y síntomas de toxicidad dependen de diferentes factores como son: la ruta de entrada del metal al organismo, el tiempo de exposición, la distribución y biotransformación del metal, los procesos de acumulación y eliminación del mismo y factores propios del individuo.^{1,2} Los informes de toxicidad relacionados con el mercurio metálico se refieren sobre todo a la inhalación de vapores, con afectación importante neurológica, gastrointestinal y renal. Hay pocos informes de casos de toxicidad relacionada con la inyección subcutánea, muscular o venosa de mercurio, en cuyo caso se afectan principalmente los sistemas renal, endocrino y neurológico y el espectro de manifestaciones es amplio.^{1,3}

Presentación del caso

Mujer de 16 años remitida de otro centro asistencial en junio de 2006 con diagnóstico de intoxicación por mercurio metálico y falla renal crónica. El único antecedente de importancia era la inyección intencional intramuscular de mercurio metálico en el brazo derecho dos años antes; en ese entonces se intentó extraer quirúrgicamente el metal pero el procedimiento fue infructuoso porque ya había diseminación al plexo braquial, aunque sin manifestaciones motoras o sensitivas iniciales. En el

lapso transcurrido desde la inyección del mercurio presentó fractura de cadera derecha que requirió corrección quirúrgica. Además, sintomatología depresiva, hipercalcemia y elevación comprobada de la creatinina sérica con falla renal crónica que motivó su remisión a un centro especializado.

No hubo hallazgos relevantes en el examen físico de ingreso, excepto por dolor en la cadera derecha atribuible a la fractura no consolidada. En los exámenes paraclínicos de ingreso se destacaron creatinina sérica de 1,8 mg/dL con depuración calculada de 45 mL/min, y nivel de mercurio de 1.080 µg/L. En las radiografías tomadas al ingreso se encontraron depósitos de material metálico en los tejidos blandos del hombro y en el hemitórax derecho. En la tomografía se observó fractura del cuello femoral derecho con cambios esclerosos en los bordes, que no hacían contacto por lo que se veía una línea de defecto.

Ingresó con el diagnóstico de intoxicación crónica por mercurio metálico e insuficiencia renal crónica; esta última contraindicó la terapia con penicilamina por lo cual se inició el tratamiento con N-acetilcisteína venosa a la dosis de 100 mg/kg/día. Se hicieron dos ciclos de tratamiento, cada uno de 15 días; no se presentaron hechos adversos relacionados con el tratamiento como enfermedad del suero o eosinofilia. Con este tratamiento no se logró una disminución significativa del nivel de mercurio metálico, el cual se mantenía muy elevado después del segundo ciclo, por lo que se planteó la necesidad de extraer quirúrgicamente el metal ante la contraindicación absoluta del empleo de penicilamina por la nefropatía.

Se inició el tratamiento para la insuficiencia renal con suplementos vitamínicos, calcio y calcitriol, y concomitantemente se estudió la alteración ósea. Se planteó la posibilidad de una nefropatía tubulointersticial secundaria a la intoxicación por mercurio con hiperparatiroidismo asociado. La ecografía renal mostró que los riñones eran de tamaño normal con hiperdensidad medular, hallazgos considerados compatibles con nefropatía.

En la biopsia renal se observó glomerulopatía membranoproliferativa. Se confirmó el diagnóstico de hiperparatiroidismo normocalcémico secundario. La densitometría ósea reveló osteoporosis (- 3,5 DE). Se midió el nivel del N-telopéptido, como marcador de resorción ósea; se encontró que estaba en 3,1 ng/mL (mujeres premenopáusicas 0,14-0,60 ng/mL). Se inició tratamiento con alendronato. En la gammagrafía ósea se halló un proceso inflamatorio de probable origen reparativo en el acetábulo derecho y la región intertrocanterea del mismo lado. No se encontró evidencia gammagráfica de necrosis avascular de la cabeza femoral. El tratamiento inicial de la fractura consistió en retirar el material de osteosíntesis y, un mes después del ingreso al hospital, hacer un

reemplazo total de cadera con prótesis metal-metal; la evolución fue favorable.

La paciente fue evaluada por el servicio de psiquiatría; se le diagnosticó un trastorno de personalidad y encontraron criterios de depresión mayor; hubo respuesta parcial al tratamiento con escitalopram.

Se decidió hacer la extracción quirúrgica del metal dado que no hubo mejoría con el tratamiento quelante. Se programó de manera electiva. Fue dada de alta después de 40 días de hospitalización, con cita para la extracción del material y un tercer ciclo de tratamiento quelante. No regresó a la institución y se desconoce su desenlace. En la tabla n.º 1 se presenta el seguimiento de los exámenes paraclínicos.

Tabla n.º 1. Seguimiento de los exámenes paraclínicos

Fecha	Leucocitos (μL)	N (%)	L (%)	E (%)	Hb (g/dL)	Hto (%)	VCM (fl)	Cr (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Plaquetas (μL)	Ca (mg/dL)	Hg (μg/L)	Alb g/dL	PTH pg/mL
21/6/06	8.200	65	15	3	11,2	33,4	74	1,4	34	300.000	8,5	1.080	3,8	-
23/6/06	14.700	90	41	2	10,7	31,2	73	1,6	-	300.000	-	-	-	-
28/6/06	7.700	65	17	1	10,4	30,4	73	1,7	-	-	-	-	-	70
29/6/06	7.700	73	11	3	9,7	28,2	73	1,7	23	350.000	8,5	-	3,6	-
3/7/06	12.200	79	9	3	10,0	29,0	73,6	1,5	24	-	8,2	-	-	-
10/7/06	-	-	-	-	-	-	-	1,6	23	-	7,6	-	-	81,2
14/7/06	12.600	75	12	3	11,0	33,5	70	1,8	21	-	8,2	915	-	-
21/7/06	9.600	70	15	3	11,3	33,9	75	1,6	33	-	-	-	-	-
27/7/06	-	-	-	-	8,6	26,4	-	-	-	-	8,1	-	3,6	-
11/8/06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	912	-	-

DISCUSIÓN

El mercurio es un metal ubicuo en la naturaleza. Se lo puede encontrar en tres formas, cada una de las cuales tiene diferentes características fisicoquímicas y cinéticas por lo que sus patrones de toxicidad difieren. Dichas formas son: mercurio metálico, mercurio inorgánico y mercurio orgánico (metilmercurio).^{3,4} En la tabla n.º 2 se presentan algunas de sus características.

El mercurio metálico se absorbe principalmente en forma de vapores por ser volátil a temperatura ambiente aunque se ha informado que ocurre absorción en menor porcentaje a través de la aspiración y desde depósitos subcutáneos. La ingestión de mercurio metálico no se considera tóxica pues la absorción intestinal es mínima; luego del proceso de absorción, el mercurio metálico se distribuye a todos los tejidos, principalmente al sistema nervioso central, el hígado y los riñones; su

Tabla n.º 2. Algunas características de las tres formas del mercurio

VARIABLE	Mercurio metálico	Mercurio inorgánico	Mercurio orgánico (metil-mercurio)
Vida media en días	60	40	70
Principal ruta de exposición	Inhalación de vapores	Oral	Oral
Órganos blanco	Sistema nervioso central, hígado y riñones	Riñones	Sistema nervioso central
Manifestaciones clínicas	Eretismo mercurial, neuropatía, neumonitis y alteración renal	Proteinuria, falla renal, acrodinia	Ataxia, parestesias, alteraciones visuales y auditivas

toxicidad depende de la oxidación inicial a ion mercurioso (Hg^+) y luego a ion mercúrico (Hg^{2+}) proceso mediado por la catalasa. La eliminación de este metal se hace a través de los riñones por procesos de filtración y secreción tubular. Hay pocos informes en la literatura de casos de toxicidad por inyección subcutánea o intravenosa de mercurio; la constante en tales informes es el daño en los tejidos blandos con formación de abscesos y granulomas.^{1,3,5,6} Chodorowski y colaboradores reportaron dos muertes asociadas con esta intoxicación, por falla renal en un paciente y por empiema en el segundo.⁷

La toxicidad subaguda o crónica asociada con el mercurio se presenta en algunos casos de inhalación, aspiración o inyección de mercurio metálico, el cual sufre un proceso de oxidación que lleva a producir iones mercuriosos y mercúricos como se mencionó anteriormente.⁸⁻¹⁰

Las principales manifestaciones de esta toxicidad son gastrointestinales, neurológicas, psiquiátricas, disfunción renal y cardiovascular.¹¹

El mercurio tiene la capacidad de atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica donde también sufre un proceso de acumulación; una vez en el SNC reacciona con grupos fosforilo, carboxilo y amida, interfiriendo con numerosos procesos celulares entre los cuales se incluyen: síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos, homeostasis del calcio, fosforilación proteica, disfunción de mecanismos de transporte y producción de estrés oxidativo. Las alteraciones

anteriores llevan a la aparición de diversos síntomas y signos neurológicos, entre los que se destacan el temblor mercurial y los síndromes de eretismo mercurial y neurastenia, caracterizados por fatiga, depresión, debilidad, pérdida de la concentración y labilidad emocional.^{4,11-13}

Las alteraciones renales relacionadas con esta intoxicación tienen un amplio espectro de síntomas y signos que van desde el paciente asintomático con proteinuria reversible hasta el síndrome nefrótico y la falla renal; a pesar de que el mecanismo de nefrotoxicidad del mercurio es aún controversial, se plantea que este metal produce alteraciones en las organelas celulares; las principales son: alteración del borde en cepillo de la membrana, secundaria al aflujo masivo de calcio, daño en las mitocondrias de las células del túbulo proximal que afecta la respiración celular y, secundario a esto, alteración de hormonas claves en la síntesis del heme; y la alteración de los lisosomas que lleva a la aparición de proteinuria.^{4,5}

La alteración de organelas celulares no es la única explicación para la nefrotoxicidad del mercurio; también lo es su papel en diferentes vías de señalización que regulan la expresión, función y metabolismo de las principales moléculas de adherencia de la célula, entre las cuales se destacan: caderinas, cateninas, integrinas, selectinas y ocludinas, que son necesarias para mantener la polaridad y la integridad de modo que se puedan llevar a cabo de manera eficiente los procesos de excreción de fluidos y solutos.^{5,6,13}

El mercurio inhibe la enzima catecol-o-metiltransferasa al inactivar la coenzima S-adenosilmetionina, produciendo niveles elevados de catecolaminas. El incremento de estas da lugar a hipertensión, sudoración y taquicardia que pueden ser indistinguibles de las manifestaciones de un feocromocitoma.^{6,13}

Es importante destacar el riñón como órgano blanco de la toxicidad del mercurio metálico; en el caso expuesto anteriormente fue evidente la secuencia de ingreso del metal al organismo y desarrollo de toxicidad neurológica y renal con complicaciones inherentes a esta última como anemia, hiperparatiroidismo y osteoporosis.^{5,6}

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación que se desarrolla no solo en los pacientes con falla renal crónica sino también en aquellos con osteomalacia secundaria a múltiples causas; ocurre cuando hay una resistencia parcial a las acciones metabólicas de la paratohormona (PTH), que lleva a producción excesiva de la misma; en el hiperparatiroidismo secundario a intoxicación mercurial existe una combinación de mecanismos que explican la aparición de hiperparatiroidismo y enfermedad ósea:

1. Trastorno de la función renal que se evidencia por hallazgos macroscópicos en la ecografía renal, síndrome nefrótico, glomerulonefritis membranoproliferativa y caída en la tasa de filtración glomerular; este trastorno está asociado a merma de la hidroxilación de la 1-OH-vitamina D₂ y, por lo tanto, a merma en la producción de 1,25-OH-vitamina D₃, lo que favorece la aparición de hipocalcemia transitoria y el cese del estímulo sobre el receptor citoplasmático de la célula paratiroidea, todo lo cual lleva al desarrollo de hiperparatiroidismo.^{5,6}
2. Probablemente el mercurio también puede producir osteomalacia por efectos directos e indirectos, favoreciendo el recambio óseo, tal vez de la misma forma que lo hace el plomo, con el que se describe una alteración en la cicatrización del hueso.^{5,6}

La enfermedad ósea que se desarrolla como parte de un hiperparatiroidismo secundario a falla renal se conoce como osteodistrofia renal.^{5,6} Estas alteraciones pueden explicar la fractura patológica de la paciente y su no consolidación.

Es controversial el papel de la terapia quelante en el tratamiento de la toxicidad secundaria a inyección de mercurio. Se consideran quelantes las moléculas que se unen a un metal formando un complejo no tóxico, para lo cual deben tener ciertas características como: alta afinidad por el metal, liposolubilidad, mínima toxicidad y buena absorción gastrointestinal. Los agentes quelantes tienen grupos tiol que compiten con los grupos sulfihidrido endógenos, previniendo la inactivación de las enzimas y proteínas que contengan estos grupos. Se han utilizado diversos agentes como terapia quelante en la intoxicación con mercurio, entre ellos: succimer, dimercaprol, D-penicilamina y N-acetilcisteína; en Colombia se dispone de los dos últimos. En los informes de casos de toxicidad secundaria a inyección de mercurio metálico se encontraron tratamientos con diferentes quelantes como: 2-3 dimercaptopropano-1-sulfonato (DMPS), ácido 2-3 dimercaptosuccínico (DMSA), dimercaprol (BAL, por la sigla en inglés de *British Anti-Lewisite*) y penicilamina. Por el antecedente de falla renal de la paciente y la toxicidad asociada a la penicilamina no se pudo iniciar el tratamiento con esta sustancia, por lo cual se administró N-acetilcisteína. Es importante resaltar que la evidencia actual no muestra que la terapia quelante con los antídotos disponibles aumente sustancialmente la eliminación del mercurio si existen depósitos subcutáneos de mercurio elemental.¹⁴

En resumen, presentamos el caso de una paciente con inyección intencional intramuscular de mercurio metálico, que desarrolló las siguientes manifestaciones tóxicas: enfermedad renal, hiperparatiroidismo secundario y osteoporosis con fractura patológica de cadera. Con este informe pretendemos llamar la atención hacia las complicaciones sistémicas graves de la entrada parenteral de mercurio al organismo y plantear la

importancia de hacer un tratamiento quirúrgico oportuno para extraer el metal, acompañado de terapia quelante y de un seguimiento cuidadoso para detectar oportunamente la presencia de complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krohn IT, Solof A, Mobini J, Wagner DK. Subcutaneous injection of metallic mercury. *JAMA* 1980; 243: 548-549.
2. Johnson HRM, Koumides O. Unusual case of mercury poisoning. *Br Med J* 1967; 1: 340-341.
3. Kales SN, Goldman RH. Mercury exposure: Current concepts, controversies, and a clinic's experience. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 143-154.
4. Magos L, Clarkson TW. Overview of the clinical toxicity of mercury. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 257-268.
5. Fowler BA. Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect* 1992; 100: 57-63.
6. Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE. Heavy metal poisoning: Clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med* 2006; 26: 67-97.
7. Chodorowski Z, Sein-Anand J, Nowicki A, Galant K. Subcutaneous self-injection and oral self-administration of metallic mercury: case report. *Przegl Lek* 1997; 54: 759-762.
8. Prasad VL. Subcutaneous injection of mercury: "Warding off evil". *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1326-1328.
9. Clarkson TW, Magos L, Myers G. The toxicology of mercury: Current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003; 349: 1731-1737.
10. Maynow C, Mathieu-Nolf M, Mestdagh H, Gillas-Buron G. Accidental subcutaneous injection of elemental mercury: a case report. *Acta Orthop Bel* 2000; 66: 292-295.
11. Winker R, Schaffer AW, Konnaris C, Barth A, Giovanoli P, Osterode W, et al. Health consequences of an intravenous injection of metallic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 581-586.
12. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Cougnon M, Poujeol P. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005; 99: 105-110.
13. Prozialeck WC, Edwards JR. Cell adhesion molecules in chemically-induced renal injury. *Pharmacol Ther* 2007; 114: 74-93.
14. Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: Therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2413-2446.

