



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**"GLUCONATO DE CALCIO: ANTÍDOTO  
CONTRA QUEMADURAS POR EXPOSICIÓN AL  
ÁCIDO FLUORHÍDRICO"**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

P R E S E N T A :

**LOURDES FABIOLA TREJO SERRANO**



MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

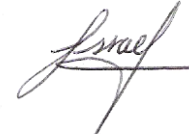
Presidente	Prof. Jaime Medina Oropeza
Vocal	Prof. Elia Brosla Naranjo Rodríguez
Secretario	Prof. Maria del Socorro Alpizar Ramos
1er. Suplente	Prof. Alejandro Ortiz Osornio
2o. Suplente	Prof. Maria Josefa Bernard Bernard

SITIO DONDE SE REALIZÓ EL TEMA:

Hemeroteca y bibliotecas de: Facultad de Química y UNAM.  
Laboratorios 2B edif. A y E212 edif. E, Fac. de Química

Asesor de tesis

Supervisor Técnico



---

M. en C. Jaime Medina Oropeza

---

I. Q. Israel Moreno Rios

Sustentante



---

Lourdes Fabiola Trejo Serrano

## Agradecimientos

Agradezco infinitamente a Dios por permitirme concluir proyectos importantes en mi vida como lo es mi carrera.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi gran escuela, agradezco su apoyo por darme la formación profesional que ahora poseo, y que me esforzaré cada día por enriquecer.

A mi asesor el M. en C. Jaime Medina Oropeza debo mi agradecimiento por guiarme tenazmente, brindándome oportunamente sus conocimientos para la realización de este proyecto y por darme su aliento en seguir adelante.

Al Ing. Israel Moreno Ríos por contribuir en el nacimiento del presente trabajo, ya que sus ideas y conocimientos compartidos han dado causa a logros que he tenido profesionalmente.

A mis sinodales, la M. en C. Elia Brosla Naranjo Rodríguez y la M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos, les agradezco sus valiosas observaciones, comentarios y apoyo brindados para la culminación del presente trabajo.

Le estoy agradecida al Dr. Alejandro Grajales por brindarme sus experiencias profesionales y conocimientos adquiridos relacionados a la manipulación, prevención y tratamiento del HF.

A la Psicóloga Patricia Barrera por impulsarme a revalorar las hermosas cualidades y capacidades que soy capaz de tener, como es el haber culminado este proyecto en mi vida.

Les doy las gracias a mis Amigos Mony, Erick y Vania por siempre apoyarme profesionalmente y brindarme su compañía en los buenos y malos momentos de mi vida.

A mis amigos Pancho y Liz, Anayatzin, Paco y Blanca, Armando y Luis, Gus, Santos y Paola, Verónica y Sergio, Adriana, Ana B., Lili, Tabo, Aideé, Ericka, Karina, por brindarme su apoyo.

A los amigos que ya no están físicamente pero que siempre recordaré su apoyo y aliento: Pablo y Bety.



Dedico este trabajo:

A mi mamá Mela que ha estado siempre dispuesta a brindarme su amor, apoyo y cuidados desde que nací.

A mi esposo Israel que adoro y siempre me ha dado lo mejor de sí: su amor, apoyo y confianza. Te amo gordito.

A mi hija Mariana que desde su llegada al mundo, hizo brotar en mi un lado inexplorado que me impulsa a seguir con más ánimos y me encanta compartirlo con ella todo el tiempo. Te amo hija.

A mi papá del alma, Tino que siempre me dió todo su amor y confianza durante mis primeros 12 años de vida.

A mi mamá Lula, Omar y mi hermano Lalo por su gran cariño y apoyo en los buenos y malos momentos compartidos en mi vida, siendo muy importantes en el pilar de mi familia.

A mi papá Juan, Sil y mi hermana Diana por todo su apoyo, consejos, cariño, entusiasmo y buenos momentos compartidos.

A mis suegros Rufi y Pepe que me han brindado su cariño desde que entré a su hogar.

A mis cuñadas Mary, Gris, Ana y Cristina, Adrián, Manuel y Beto, Alma y Fer, Yareli y Héctor, por todo su cariño y aliento.

A mis sobrinos: Fer, Sergio, Atzin, Libe, Pepe, Kary, Ada y los bebés, por su cariño.

A la señora Sofi por su apoyo y aliento en esta etapa de mi vida.



<b>Índice</b>	<b>i</b>
Lista de tablas y figuras	iii
Abreviaturas	iv
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
Justificación	3
Objetivos	4
<b>Capítulo I. Propiedades generales</b>	<b>5</b>
1.1 Ácido fluorhídrico	6
1.1.1 Propiedades físicas	7
1.1.2 Propiedades químicas	8
1.1.3 Aplicaciones	9
1.1.4 Toxicidad	16
1.2 Gluconato de calcio	21
1.2.1 Propiedades físicas	23
1.2.2 Propiedades espectroscópicas	24
1.2.3 Propiedades químicas	28
1.2.4 Usos y aplicaciones	29
1.2.5 Toxicidad	31
1.2.6 Regulación y control	32
1.2.7 Clasificación de riesgo y seguridad	35
1.2.8 Medidas de extinción y fuego	35
1.2.9 Condiciones de manejo y almacenamiento	35
<b>Capítulo II. Farmacología</b>	<b>36</b>
2.1 Vías de exposición al HF	37
2.1.1 Principios del programa de tratamiento	38

2.1.2 Tratamiento con gluconato de calcio	39
2.1.3 Casos clínicos	46
2.2 Toxicología del HF por exposición cutánea	52
2.2.1 Niveles de fluoruros en el cuerpo humano	56
2.2.2 Farmacocinética del HF	56
2.2.3 Farmacodinamia del HF	60
2.2.4 Mecanismo de acción del calcio como restaurador	60
2.2.5 Farmacocinética del gluconato de calcio	63
2.2.6 Farmacodinamia del gluconato de calcio	66
<b>Capítulo III. Tratamientos alternativos</b>	<b>67</b>
3.1 Vías de administración de los tratamientos para exposición al HF por vía tópica	68
3.2 Tratamientos alternativos para la exposición al HF por vía tópica	70
3.2.1 Leche de magnesia de Phillips	70
3.2.2 Compresas heladas de cloruro de Zefirán	71
3.2.3 Compresas heladas de acetato de calcio al 10 %	72
3.2.4 Solución de Hexafluorine	73
3.3 Disponibilidad del gluconato de calcio	76
3.4 Costos del tratamiento con gluconato de calcio	76
<b>Capítulo IV. Discusión y análisis</b>	<b>78</b>
4.1 Discusión y análisis	79
<b>Capítulo V. Conclusiones</b>	<b>84</b>
5.1 Conclusiones	85
<b>Bibliografía</b>	<b>88</b>

### Lista de tablas y figuras

Tabla 1	Códigos internacionales para HF	7
Tabla 2	Propiedades físicas del HF	10
Tabla 3	Límites de exposición para HF en humanos	18
Tabla 4	Toxicidad del HF en distintas clases de animales	20
Tabla 5	Códigos internacionales para el D-gluconato de calcio	23
Tabla 6	Dosis especificadas para la ingesta de calcio en humanos	30
Tabla 7	Dosis de gluconato de calcio en distintas especies animales	31
Tabla 8	Contenido de flúor intracelular y en líquidos corporales	56
Figura 1	Espectro de IR del gluconato de calcio	26
Figura 2	Espectro de NMR-H del gluconato de calcio	27
Figura 3	Espectro de masas del gluconato de calcio	27
Figura 4	Radiografía de tórax de un paciente expuesto vía inhalación al HF	49
Figura 5	Fotografías de la evolución de un paciente expuesto vía cutánea al HF	50



## Abreviaturas

<b>ACGIH</b>	Conferencia Americana de la Higiene Industrial Gubernamental
<b>ACGIH (TLV)</b>	Valor Umbral Límite Establecido por la ACGIH
<b>AE<sup>2</sup></b>	Adición Electrofilica Alifática
<b>ARDS</b>	Síndrome de Ansiedad Respiratoria en Adultos
<b>Beil.</b>	Beilstein Handbuch der Organischen Chemie
<b>BOE</b>	Óxido Grabado Amortiguado
<b>CAS RN</b>	Chemical Abstracts Service Registry Number
<b>CFR</b>	Regulación de Productos Controlados
<b>Código DPIM</b>	Código de Registro que Consiste en 3 Letras y 3 Números, es un Código Único
<b>CPK</b>	Creatinina Fosfoquinasa
<b>CRP</b>	Proteína C-Reactiva
<b>CT</b>	Tomografía Computarizada
<b>DNA</b>	Acido Desoxirribonucleico
<b>D<sub>2</sub>O</b>	Agua Deuterada
<b>DOT USA</b>	Código de Peligrosidad de 4 Dígitos, Asignado por el Departamento de Transportación de USA
<b>ECT</b>	Enciclopedia de Tecnología Química
<b>EINECS</b>	European Inventory of Existing Comercial Chemical Substances
<b>EM</b>	Espectrometría de Masas
<b>E.R.</b>	Efecto en la Reproducción
<b>E.T.</b>	Efecto Teratógeno
<b>EU No.</b>	Número de Clasificación Europeo de Aditivos para Alimentos
<b>FDA</b>	Food and Drugs Administration of USA
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

---

---

<b>FEV</b>	Fuerza de Volumen Espiratoria
<b>GRAS</b>	Sustancia Generalmente Reconocida como Segura
<b>Ho</b>	Función de Acidez de Hammett
<b>IM</b>	Vía de Administración Intramuscular
<b>Inhl.</b>	Vía Inhalación
<b>IP</b>	Vía de Administración Intraperitoneal
<b>IPPB</b>	Respirador de Presión Positiva Intermitente
<b>IR</b>	Espectroscopia de Infrarrojo
<b>IV</b>	Vía de Administración Intravenosa
<b>Ka</b>	Constante de Acidez
<b>KY</b>	Yoduro de Potasio
<b>LC<sub>50</sub></b>	Concentración Letal donde el 50% de la Población Analizada Muere
<b>LCLo</b>	Límite Bajo de la Concentración Letal
<b>LDH</b>	Lactato Deshidrogenasa
<b>LDLo</b>	Límite Bajo de la Dosis Letal
<b>LEVL</b>	Límite de Exposición en Periodos No Definidos, Suecia
<b>LTEL</b>	Límite de Exposición en Periodos Largos, Reino Unido
<b>M</b>	Molaridad
<b>MAK</b>	Concentración Máxima Permisible, Alemania
<b>MGA</b>	Método General de Análisis
<b>MI</b>	Merck Index
<b>MSDS</b>	Material Safety Data Sheet
<b>NIOSH</b>	Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional
<b>NIOSH (REL)</b>	Documento de Criterio del NIOSH Recomendando una Cierta Exposición Ocupacional
<b>NMR-H</b>	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear
<b>OEL</b>	Límite de Exposición en Periodos Largos (8 horas), Japón
<b>OSHA</b>	Agencia para la Seguridad y Salud Ocupacional
<b>OSHA (PEL)</b>	Estándares de Contaminación en Aire establecidos por la OSHA

<b>OSHA (STEL)</b>	Límite de Exposición en Periodos Cortos Establecido por la OSHA
<b>PEEP</b>	Presión Positiva Espiratoria de Salida
<b>PM</b>	Peso Molecular
<b>PNOC</b>	Partículas Clasificadas como No Diferentes
<b>PTH</b>	Hormona Paratiriodea
<b>RTECS</b>	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
<b>SC</b>	Vía de Administración Subcutánea
<b>SEA</b>	Sustitución Electrofílica Alifática
<b>SSI</b>	Solución Salina Isotónica
<b>TCLo</b>	Límite Bajo de la Concentración Tóxica
<b>TWA</b>	Time Weighted Average
<b>UN No.</b>	United Nations Number
<b>VLE</b>	Valor Límite de Exposición en Periodos Cortos (15 minutos), Francia
<b>WBC</b>	White Blood Cells

A decorative border with a repeating geometric pattern of interlocking circles and lines, framing the central text.

# Introducción

El uso del ácido fluorhídrico (HF) dentro de la industria es variado aunque selectivo por ser una sustancia altamente peligrosa. Se le encuentra en la industria nuclear como materia prima para la producción de los clorofluorocarbonos, en la industria siderúrgica para la elaboración de acero, y en la industria petroquímica tiene importancia por ser catalizador del proceso de alquilación del benceno, producto que a su vez es suministrado a las compañías jaboneras que lo emplean en la fabricación de detergentes; entre otros usos.

En las refinerías es de uso frecuente, por lo que los trabajadores y la población vecina corren un riesgo muy alto, ya que debido a sus propiedades corrosivas y tóxicas existe el peligro de accidentes.

La leve exposición al ácido fluorhídrico por inhalación irrita la nariz, garganta, y el sistema respiratorio, donde la aparición de los síntomas puede demorarse por varias horas. La exposición severa por inhalación causa quemaduras nasales y de garganta, inflamación y edema pulmonar, pudiendo además resultar efectos sistémicos que incluyen la hipocalcemia, lo cual si no es prontamente tratado puede ser fatal. La hipocalcemia también es posible aún cuando en la exposición haya pequeñas cantidades de soluciones diluidas de HF.

La ingestión puede causar quemaduras severas de boca, garganta y estómago, consecuencias que para el ser humano son fatales debido a la necrosis de esófago y estómago, con náuseas, vómito, diarrea, colapso circulatorio y muerte.

El ácido fluorhídrico en estado líquido y en forma de vapor causa quemaduras de piel, las cuales no son inmediatamente dolorosas o visibles. Sin embargo puede llegar a penetrar la piel y atacar debajo de los tejidos; en quemaduras severas puede causar hipocalcemia y

otros efectos sistémicos los cuales llegan a ser fatales. Cualquier solución diluida causa quemaduras y tanto el HF líquido como el vapor causan severa irritación de ojos y párpados, quemaduras de cornea y conjuntivitis, que pueden dar por resultado defectos visuales permanentes o destrucción ocular total.<sup>1,3</sup>

### **Justificación.**

A pesar de que se han considerado varias medidas de seguridad, puede haber riesgo de exposición, por lo que una de ellas es utilizar un antídoto a base de calcio para abatir la intoxicación. Dicho antídoto es el gluconato de calcio que puede tener presentación de gel en solución inyectable, y en tabletas efervescentes.<sup>4,5,6</sup>

Un antídoto, como su nombre lo indica es un contraveneno, con el cual se pretende evitar daño y primordialmente la muerte de la persona expuesta al veneno, buscando minimizar al mayor grado efectos colaterales indeseables, que pudiesen a mediano y largo plazo dar como resultado un cambio degenerativo físico y funcional, reduciendo así la calidad de vida.

Por lo anterior, y debido a la alta peligrosidad que el ácido fluorhídrico representa, se elaboró el presente trabajo haciendo resaltar las características tanto del veneno (ácido fluorhídrico) como del antídoto (gluconato de calcio), recalcando la importancia que tiene la presentación farmacéutica del compuesto, dando prioridad a la exposición vía cutánea.

La mención de gluconato en las hojas de seguridad de programas de prevención de accidentes (PPA´s)<sup>28</sup> atrajo la atención para realizar una búsqueda bibliográfica, por su relevancia en el sector químico de nuestro país.

## Objetivos.

El objetivo general contempla profundizar en el uso del gluconato de calcio como antídoto en una exposición por contacto con HF, analizando los mecanismos de acción farmacológica, la vía de administración y la eficacia.

Como objetivos primarios se fijaron:

- ▣ Recopilar y resumir las propiedades y usos tanto del ácido fluorhídrico como del gluconato de calcio.
- ▣ Analizar las características fisico-químicas y toxicológicas de ambas sustancias.
- ▣ Detallar el proceso fisiológico, la farmacocinética y farmacodinamia de la exposición al HF por vía tópica.
- ▣ Evaluar la importancia que tienen las vías de administración del antídoto y viabilidad aplicativa para la presentación en gel.

A decorative border with a repeating geometric pattern of interlocking circles and lines, framing the central text.

# Capítulo I

## **Propiedades generales**



## 1.1 Acido fluorhídrico<sup>1</sup>

Este es el más importante de los compuestos de flúor que son manufacturados. Además de servir como materia prima para otros compuestos químicos que contienen flúor. Está disponible tanto en forma anhidra, como en solución acuosa (usualmente al 70 %).

Debido a que es un material tan corrosivo y peligroso, las industrias observan precauciones de seguridad que han sido el criterio para el manejo del ácido fluorhídrico por lo que se puede decir que no han ocurrido accidentes graves.

Aunque se conoce desde el siglo XIX, su uso comercial ha sido limitado. En 1930 se produjo la primera presentación de ácido fluorhídrico en solución acuosa y fue empleada para el grabado del vidrio, para remoción de escamas de fundición y para la producción de fluoruros, pero su demanda se vió limitada debido al pequeño mercado de los clorofluorocarbonos.

En la segunda guerra mundial hubo una revolución en el uso del ácido fluorhídrico. La necesidad de obtener combustibles de alto octanaje para los aviones, el nacimiento de la industria nuclear que requería hexafluoruro de uranio y la baja en el mercado del uso de los productos clorofluorocarbonados debido al daño que causan en la capa de ozono, contribuyeron al crecimiento en la demanda de ácido fluorhídrico especialmente en forma acuosa. Se sabe que la primera producción de ácido anhidro se obtuvo por destilación del ácido fluorhídrico acuoso, y que la tecnología ha avanzado en la producción del ácido anhidro.

**Sinónimos** <sup>2,3,4</sup>

Acido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno, ácido fluorhídrico anhidro, ácido fluorhídrico gas (español).

Hydrofluoric acid, fluohydric acid, hydrofluoric acid gas, fluohydric acid gas, hydrofluoride, hydrogen fluoride, hydrogen fluoride anhydrous, anhydr. hydrofluoric acid (inglés).

Acide fluorhydrique (francés), acido fluorhídrico (italiano), fluorowodor (polaco), fluorwasserstoff (alemán), fluorwaterstof (holandés).

Tabla 1. Códigos internacionales para HF <sup>1,2,3,4,5,6</sup>

Códigos internacionales	
CAS RN	[7664-39-3]
MI	11, 4837; 12, 4836; 13, 4817
ECT	11,355
EINECS No.	231-634-8
RTECS No.	MW 7875000
Aldrich	38, 010-5 (48% en agua)
Código DPIM	HHU500
DOT USA	UN 1052 (anhidro) UN 1790 (solución)

**1.1.1 Propiedades físicas** <sup>1,2,3,4,7,5</sup>

Fórmula: HF, Peso molecular: 20.006, Composición(% en peso): H: 5.038, F : 94.96

Densidad, g/mL : (l) 25°C: 0.958, (g) 34 °C: 1.27(aire)

Punto de fusión:  $-83.55\text{ }^{\circ}\text{C}$

Punto de ebullición, normal a 101.3 kPa (1 atm):  $19.54\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; a 400 kPa:  $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; a 200 kPa:  $-13.2$ ; a 100 kPa:  $-28.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; a 40 kPa:  $-45.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; a 20 kPa:  $-56\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; a 5 kPa:  $-74.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Solubilidad: El HF es infinitamente soluble en agua fría, altamente soluble en alcohol, ligeramente soluble en éter y soluble en muchos solventes orgánicos. Solubilidad (% en peso a  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): en benceno 2.54, en tolueno 1.80, en m-xileno 1.28, en tetralina 0.27. El HF anhidro es un excelente disolvente para fluoruros iónicos.

Propiedades organolépticas: apariencia: gas; color: incoloro; olor: acre.

Las propiedades críticas, térmicas y coligativas se resumen en la tabla 2.

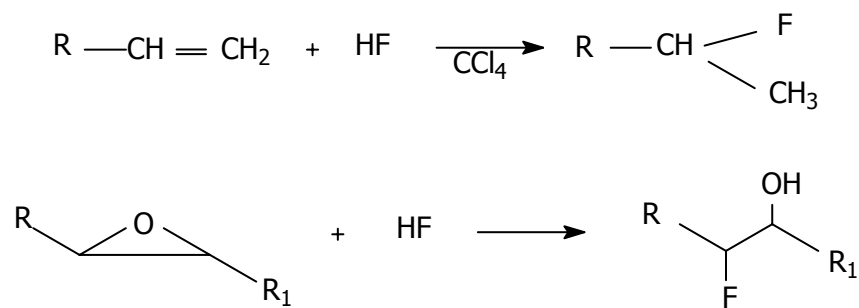
### 1.1.2 Propiedades químicas <sup>1,2,3,4,7,5</sup>

Está caracterizado por su gran estabilidad, teniendo una energía de disociación de 560 kJ (134 kcal). Corresponde a la única clase de compuestos que reacciona rápidamente con el vidrio, el concreto, el hule natural, el cuero, con muchos materiales orgánicos y ciertas aleaciones metálicas, especialmente aquellas que contienen sílice y silicatos.

Con compuestos orgánicos, el HF actúa tanto como un agente deshidratante, como fluorador, y polimerizante, es catalizador para las reacciones de condensación, e hidrólisis. Reacciona con alcoholes y compuestos insaturados para formar fluoruros y con los óxidos de alquileo para dar fluorhidrinas alquilenadas.

#### Reacciones de fluoruros y fluorhidrinas <sup>8,9</sup>





El ácido fluorhídrico en agua es un ácido débil, su  $K_a = 6.46 \times 10^{-4}$  mol/L. Es un ácido débil como soluto, y un ácido fuerte como solvente. Debido a que la concentración del HF se incrementa en mezclas acuosas, el sistema llega a ser más ácido con la presencia del agua como base fuerte.

Para el ácido fluorhídrico anhidro, la función de acidez de Hammett ( $H_o$ ) es de -10.98. El alto valor negativo de  $H_o$  muestra que es un ácido fuerte. Al adicionar pentafluoruro de antimonio para hacer una solución 3M en HF anhidro, la función de Hammett se eleva a -15.2.

Líquido no inflamable, humeante; tanto el HF líquido como el HF gaseoso son corrosivos.

### 1.1.3 Aplicaciones <sup>1</sup>

El mercado de HF en Norte América se distribuye en aproximadamente 70% para la producción de fluorocarbonos, 4% va a la industria nuclear, 5% a los procesos de alquilación, 5% a la industria del acero, y el 16% va a otros mercados; aunque esto está cambiando por el crecimiento de industrias como la de electrónicos. Estos valores no incluyen

al fluoruro de aluminio ya que la mayoría del HF producido para este propósito, es de autoconsumo.

 Tabla 2. Propiedades físicas del ácido fluorhídrico<sup>1,7</sup>

Propiedad	Valor
Presión crítica, MPa	6.48
Presión de vapor, mmHg (34°F)	400
Temperatura crítica, °C	188.0
Densidad crítica, g/mL	0.29
Densidad de vapor, g/mL (aire=1)	0.7
Factor de compresibilidad crítica	0.117
Calor de vaporización, 101.3 kPa, kJ/mol	7.493
Calor de fusión, -83.6°C, kJ/mol	3.931
Capacidad de calentamiento, presión constante, líquido a 16°C, J/(mol K)	50.6
Calor de formación, gas ideal, 25°C, kJ/mol	-272.5
Energía libre de formación, gas ideal, 25°C, kJ/mol	-274.6
Entropía, gas ideal, 25°C, J/(mol K)	173.7
Presión de vapor, 25°C, MPa	122.9
Viscosidad, líquido, 0°C, mPa s(=cP)	0.256
Volatilidad v.p. a 25°C, mmHg	400
Tensión superficial, mN/m(=dyne/cm), 0°C	10.2
Indice de refracción, líquido, 25°C, 589.3 nm	1.1574
Refractibilidad molar, cm <sup>3</sup>	2.13
Constante dieléctrica, a 0°C	83.6
Momento bipolar, C mc	6.104 x 10 <sup>-30</sup>
Conductividad térmica, a 25°C, J/(s cm °C)	
Líquido	4.1 x 10 <sup>-3</sup>
Vapor	2.1 x 10 <sup>-4</sup>
Constante crioscópica, K <sub>f</sub> , mol/(kg °C)	1.52
Constante ebulloscópica, K <sub>b</sub> , mol/(kg°C)	1.9
Indice de refracción $v_{H-F}$ , cm <sup>-1</sup>	4138

## Fluorocarbonos

Son una familia de productos con propiedades de valor para refrigerantes, agentes de ignición, solventes, y fuentes de materia prima para la producción de fluoropolímeros. Otra especialidad que contiene fluoruros, son los productos químicos orgánicos, algunos de los cuales son usados como anestésicos y extintores de fuego. Debido a que estos productos causan un daño irreversible a la capa de ozono, en un futuro no muy lejano se piensa cambiarlos por otros que también contengan flúor pero que no causen dicho daño.

El HF se usa como una fuente de fluoruro para la producción de varios productos fluorocarbonados. El HF reacciona y actúa como un conveniente catalizador para producir una familia de productos en forma análoga al ácido clorhídrico.

## Industria nuclear

La tecnología nuclear para la generación de electricidad, requiere convertir al uranio a hexafluoruro gaseoso ( $UF_6$ ), ya que en los procesos de enriquecimiento se requiere la forma gaseosa de uranio (método de separación- difusión).

Para convertir al óxido de uranio, que es una pasta amarilla ( $U_3O_8$ ) en hexafluoruro de uranio gaseoso, se utiliza el ácido fluorhídrico para obtener primero  $UF_4$ . Posteriormente se usa más HF para convertir el  $UF_4$  a  $UF_6$ . Entonces el  $UF_6$  es procesado en las plantas de enriquecimiento durante la difusión gaseosa.

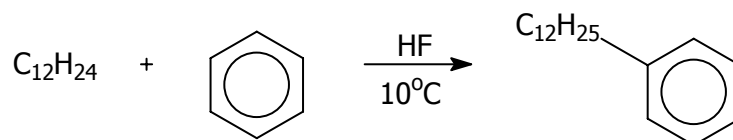
## Alquilación<sup>8,9</sup>

La producción de gasolinas y detergentes son procesos en los cuales se hace uso de las propiedades catalíticas particulares del HF anhidro. Para los segundos se implica el proceso

de elaboración del dodecilbenceno, donde el HF es el catalizador de la reacción de alquilación para obtener finalmente un detergente.

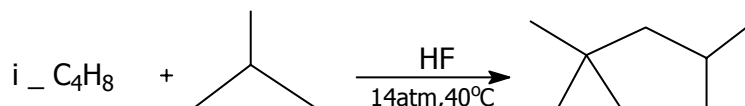
El proceso de alquilbenceno, es una alquilación de Friedel y Crafts vía sustitución electrofílica aromática (SEA) en la cual una olefina (tetrapropileno, "tetrámero") se combina con benceno en presencia de ácido fluorhídrico, obteniéndose como principal producto el alquilbenceno, que es suministrado a las compañías jaboneras que lo emplean en la fabricación de detergentes.

Reacción de alquilación Friedel-Crafts para dodecilbenceno<sup>8,9</sup>



En los procesos de alquilación de gasolinas, el alqueno se alquila con un alcano vía adición electrofílica alifática (AE<sup>2</sup> alifática), en este proceso el HF anhidro líquido es íntimamente mezclado con isobutano y olefinas ligeras bajo una presión elevada (del orden de 14 atm) y a una temperatura de aproximadamente a 40°C para producir una gasolina muy ramificada (alquilado) con altos valores de octanaje, de demanda y de rentabilidad. Ejemplo:

Reacción para la formación de gasolinas ramificadas<sup>8,9</sup>



En México, las plantas de alquilación se encuentran en las refinerías de las ciudades de Cadereyta, Ciudad Madero, Salamanca, Salina Cruz y Tula.

## Productos químicos

Los compuestos tanto orgánicos como inorgánicos que contienen flúor, muchos de los cuales son altamente especializados y con propiedades valiosas, son producidos a partir del HF. Típicamente estos productos químicos fluorados son relativamente complejos, lo cual algunas veces dificulta su manufactura y redonda en el alto valor. Estos materiales incluyen productos usados en telas y tratamientos de fibras, herbicidas e intermediarios farmacéuticos, fluoroelastómeros, y líquidos fluorados inertes. Otros productos incluyen al  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SF}_6$  y fluoroboratos.

Muchos procesos diferentes usan al HF como un reactivo o fuente de flúor en la manufactura de derivados químicos fluorados. La tecnología química empleada es compleja y en la mayoría de los casos se patenta.

### HF acuoso

Las soluciones acuosas del HF se usan en la industria electrónica y metalmecánica, en la limpieza del hierro colado, recubrimiento de fierro galvanizado, y manufactura del acero inoxidable, en molienda química, grabado de vidrio, en extracción de metales exóticos, purificación del cuarzo, como agente de flotación, en refrigeración y una variedad de otros usos incluyendo recubrimiento de metales y otros, el volumen pequeño de los compuestos fluorados inorgánicos aumenta cada vez más. El HF acuoso (típicamente al 49%) de extremadamente alta pureza es usado como grabador de "barquillos" de silicio.

### Industria del aluminio

En la producción de fluoruro de aluminio ( $\text{AlF}_3$ ), y criolita (fluoruro de aluminio y sodio  $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ), usados por las industrias del flúor y del aluminio se consumen grandes cantidades



de HF gaseoso. Ambos compuestos son usados en el baño fundido de alúmina a partir del cual se produce el aluminio por un método electrolítico.

Muchos productores de  $AlF_3$  y criolita, tienen sus propias facilidades de producción de HF. El HF(g) reacciona con alúmina trihidratada para formar  $AlF_3$  en un reactor de cama fluida. EL HF reacciona con hidróxido de sodio para formar fluoruro de sodio, el cual se usa para producir la criolita.

### **Industria Semiconductora (electrónica y metalmecánica) <sup>10</sup>**

La industria de semiconductores ha estado en continuo crecimiento, ya que sus ventas aproximadas son de \$200 billones de dólares, por año mundialmente hablando. Esta industria está creciendo tan rápidamente que otras industrias “maduras” indican que los microchips tienen todavía un alto potencial de crecimiento. Esta industria nos suministra de muchos lujos que hemos venido tomando por la gran inclusión de la tecnología moderna, como las computadoras, equipos de telecomunicación, modernos televisores, máquinas industriales computarizadas, novedosos equipos militares, porta aviones por mencionar algunos.

En orden de proveer estas comodidades y mantener competitividad en la industria, las compañías de electrónicos y metalmecánicas necesitan usar de una variedad de químicos. De hecho, la fabricación del microchip es principalmente una serie de procesos químicos. En todos los pasos de proceso, arriba del 20% son preparación de superficie amortiguada o limpieza, requiriendo estas compañías, el consumir grandes cantidades de químicos. Si todos los costos de producción son asumidos, las sustancias químicas podrían estar arriba del 40% de los costos de manufactura.

La industria semiconductora ha implementado al HF dentro de varios procesos incluyendo el proceso de grabado húmedo con dióxido de silicio, la limpieza de la cámara de reacción y la remoción de óxidos a partir de superficies de silicio. En el proceso de grabado húmedo con dióxido de silicio, el óxido de silicio es térmicamente mayor, entonces es grabado con solución al 3% de HF. Éste disuelve el dióxido de silicio, pero no ataca al silicio. La velocidad de grabado del HF es tan rápida que necesita ser mezclado con agua y fluoruro de amonio en orden de alentar el proceso. El componente resultante es  $\text{NH}_4\text{F}$ , está referido a un óxido grabado amortiguado (BOE). La concentración del BOE se ajusta como se necesite.

El HF es también utilizado en la remoción de óxidos a partir del buffer. Las capas de óxido son mayores en los baños de calentamiento después de haber sido limpiados con HF al 49%. Las capas son delgadas pero han previsto ser suficientes en evitar la superficie de silicio a partir de reaccionar durante otros procesos. Cuando este momento llega en el proceso de remoción de óxidos, la solución al 50% de HF ha sido el químico de elección. Este puede ser usado con agua para formar una solución de concentración variable (rango entre 100:1 a 10:7), dependiendo del grosor de la capa de óxido.

La cámara de reacción es un componente en un sistema de horno entubado en el cual los amortiguadores son oxidados; el HF protege al amortiguador de ser contaminado y funciona aún fuera de la temperatura en los tubos del sistema. La cámara de reacción está comúnmente compuesta de cuarzos de alta pureza; este es usado por su habilidad para resistir altas temperaturas y también porque es en mayor parte, una sustancia limpia. Sin embargo, los tubos de cuarzo requieren limpieza periódica. Un método es usar el HF ó una

solución agua-HF. El ácido limpia los tubos por remoción de una capa de cuarzo aunque a largo plazo los tubos son debilitados por los procesos de limpieza del HF.

### Uso doméstico

Unidades de limpieza de aire acondicionado, limpiador de ruedas automotrices con aluminio, cromo, latón y limpiador de cristal, limpiador de albañilería, removedor de manchas de óxido, componente para lavado de camión y carro comercial, removedor de manchas de agua.

#### 1.1.4 Toxicidad<sup>3,4,11,12</sup>

El HF es una sustancia conocida como peligrosa y venenosa, clasificada como muy tóxica y corrosiva que causa severas quemaduras por inhalación, por contacto con la piel y si es ingerida; en exposiciones severas es mortal. El manejo del HF desde su manufactura, así como su transporte y su uso final se rige por normas oficiales de cada país y/o asociaciones internacionales que describen el equipo y los procedimientos para el manejo seguro del ácido fluorhídrico.

Las recomendaciones mínimas incluyen frases de seguridad tales como: mantener encerrado y fuera del alcance de los niños (si se vendiera al público en general). Mantenerlo con sello hermético en un lugar bien ventilado en recipientes de plástico, plomo o recubiertos con parafina. En caso de contacto con ojos, enjuagar inmediatamente con abundante agua y buscar ayuda médica. Usar ropa de protección conveniente, guantes, protección de ojos y rostro. En caso de accidente o malestar, buscar ayuda médica inmediatamente (mostrar la etiqueta si fuera posible); etc. A diferencia de otras quemaduras de ácidos, las quemaduras

de HF siempre requieren cuidado médico especializado. Su acción deshidratante unida a su carácter fuertemente ácido y a la toxicidad propia del ión fluoruro, le dan un efecto destructivo sobre los tejidos. El ión fluoruro es extremadamente móvil y fácilmente penetra profundamente dentro de la piel destruyendo tejidos y por tanto afectando también a los huesos. Dependiendo de la magnitud de la quemadura puede o no haber sangrado; enseguida de esta etapa puede haber presencia de gangrena del área afectada llevando así un largo y lento período de curación.

### **Toxicidad en humanos**<sup>3</sup>

Para datos reportados de humanos, los efectos tóxicos son definidos como cualquier efecto dañino reversible o irreversible en el cuerpo, cualquier tumor benigno o maligno, cualquier resultado que se haya tenido a partir de la exposición a la sustancia por cualquier vía o ruta. La toxicidad informada tanto en humanos como en animales, incluye la vía de exposición, la especie y género estudiado, el límite de toxicidad, la cantidad de material en peso en el organismo o por unidad de volumen de aire, dónde se aplicó; la duración de la exposición, y en algunas una breve notación de la descripción del tipo de efecto reportado. Ej: el límite bajo de la concentración tóxica (TCLo) o de la concentración letal (LCLo).

(TCLo) a 1 min. por inhalación en hombres: 100 mg/m<sup>3</sup> en nariz, ojos y pulmones.

(LCLo) a 30 min. por inhalación en humanos: 50 ppm

Las concentraciones de HF (g) permitidas en aire y los límites de exposición ocupacional establecidos por varios países y organizaciones se muestran en la tabla 3.

### **Toxicidad en animales**<sup>3,4</sup>

Los estudios en las especies de mamíferos son portadores hasta el final de la

investigación para determinar el potencial de toxicidad de la sustancia en humanos.

Para los datos en animales los efectos tóxicos son limitados a la producción de tumores benignos (neoplastogénesis) o malignos (carcinogénesis); la producción de los cambios de la

Tabla 3. Límites de exposición para HF en humanos <sup>3,4</sup>

<b>Concentraciones de HF permitidas en aire</b>
OSHA (PEL): 3 ppm (2.0 mg/m <sup>3</sup> ) como F <sup>-</sup> .
OSHA (STEL): 6 ppm (5.2 mg/m <sup>3</sup> ) como F <sup>-</sup> .
ACGIH (TLV): 3 ppm (2.6 mg/m <sup>3</sup> ) como F <sup>-</sup> .
NIOSH (REL, TWA): 3ppm (2.5 mg/m <sup>3</sup> ) (MSHA y OSHA).
<b>Exposición ocupacional</b>
Alemania (MAK): 3 ppm (2.5 mg/m <sup>3</sup> )
Francia (VLE): 3 ppm (2.5 mg/m <sup>3</sup> )
Japón (OEL): 3 ppm (2.5 mg/m <sup>3</sup> )
Suecia (LEVL): 2 (mg/m <sup>3</sup> ) como F <sup>-</sup> .
Reino Unido (LTEL): 3 ppm (2.5 mg/m <sup>3</sup> ) como F <sup>-</sup> .
E.U.A. (STEL): 3 ppm (2.3 mg/m <sup>3</sup> ) límite máximo
<b>Por sus siglas en inglés</b>
OSHA: Agencia para la Seguridad y Salud Ocupacional OSHA (PEL): Estándares de contaminación en aire establecidos por la OSHA OSHA (STEL): Límite de exposición en períodos cortos establecido por la OSHA ACGIH: Conferencia Americana de la Higiene Industrial Gubernamental ACGIH (TLV): Valor umbral límite establecido por la ACGIH NIOSH: Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional NIOSH (REL): Documento de criterio del NIOSH recomendando una cierta exposición ocupacional TWA: time-weighted average MAK: Máxima concentración permisible VLE: Valor límite de exposición en periodos cortos (15 minutos) OEL: Límite de exposición en períodos largos (8 horas) LTEL: Limite de exposición en períodos largos

progenie resultan a partir de la acción directamente sobre el feto (teratogénesis); y la muerte. Sin embargo no hay una limitación que pueda causar dichos efectos, puede ser la duración de la exposición o la cantidad en la concentración de la dosis de la sustancia reportada; etc.

Algunas especies de aves son estudiadas para el aseguramiento del medio ambiente y el impacto al ecosistema, sin embargo los datos a partir de estos estudios también se usan para el aseguramiento de la toxicidad en humanos.

Ratas expuestas a 1300 ppm de HF por 30 min mostraron daño en tejido de la región nasal (necrosis de submucosa epitelial, acumulaciones de células inflamadas, exudados y extravasación de eritrocitos). Ratas similarmente expuestas por vía oral, tuvieron una alta mortalidad, mayor destrucción de tejido de la traquea, incluyendo submucosa epitelial, necrosis glandular y de cartílago, y daño en la periferia del pulmón.

Las concentraciones de 50 ppm a 250 ppm en la atmósfera son peligrosas aún en breves exposiciones, tanto para animales como para humanos.

Los efectos tóxicos en diferentes especímenes de prueba por varias vías se muestran en la tabla 4.

#### **Genotoxicidad<sup>4</sup>**

En la mitad de ratas intoxicadas se causaron aberraciones cromosómicas en células de médula ósea.

#### **Carcinogénesis**

El ácido fluorhídrico no es carcinogénico. Sin embargo, es altamente reactivo, y puede desarrollar calor o humos tóxicos.

Reacciona con ciertos metales que pueden causar su ignición ya que se desprende gas hidrógeno que es inflamable y explosivo.

 Tabla 4. Toxicidad del HF en distintas clases de animales <sup>3,4</sup>

Especie animal	LC <sub>50</sub> (ppm) a 1 hr, vía Inhl.	LCLo	LDLo (mg/Kg)	TCLo (µg/m <sup>3</sup> )
Rata	966	1300 ppm, 30 min, vía Inhl.	25, vía IP	470, 4 hr E.R 4980,4 hr E.T.
Ratón	342	-	500, vía SC	-
Mono	1774	-	-	-
Conejo	-	260 mg/m <sup>3</sup> , 7 hr, vía Inhl.	-	-
Cerdo de Guinea adulto	4327	-	-	-
Rana	-	-	112, vía SC	-
Insecto:				
Drosóphila melanogaster (LC <sub>50</sub> ): 2900 ppb, con pérdida del cromosoma sexual y de la no disyunción.				
Drosóphila melanogaster (LCLo): 1300 ppb, 6 semanas, con daño en el DNA.				
Abreviaturas				
LC <sub>50</sub> : Concentración letal donde el 50% de la población analizada muere		TCLo: Límite bajo de la concentración tóxica		
LCLo: Límite bajo de la concentración letal		LDLo: Límite bajo de la dosis letal		
ppm: Partes por millón		Inhl: Vía de administración por inhalación		
ppb: Partes por billón		IP: Vía de administración intraperitoneal		
mg/m <sup>3</sup> : Miligramo por metro cúbico		SC: Vía de administración subcutánea		
mg/Kg: Miligramo por kilogramo de peso		E.R: Efecto en la reproducción		
µg/m <sup>3</sup> : Microgramo por metro cúbico		E.T: Efecto teratógeno		

## 1.2 GLUCONATO DE CALCIO <sup>13,14,15,16</sup>

El gluconato de calcio surge a partir del descubrimiento del ácido D-glucónico; éste un ácido orgánico que ha sido investigado por muchas personas y fué descubierto durante la fermentación del ácido láctico en 1878.

El ácido glucónico se encuentra en procesos naturales como producto de descomposición de alimentos como el vino y la miel, ya que es intermediario de la ruta normal del metabolismo de la glucosa (oxidación) a través del ciclo de la pentosa 6-fosfato. En el cuerpo humano se presenta en la ruta metabólica nombrada "camino del fosfogluconato", indicando el importante papel del ácido glucónico.

El gluconato de calcio se prepara por medio de la fermentación de la glucosa pura y la neutralización adicional con cal o carbonato de calcio.

El método de manufactura del gluconato de calcio involucra la producción del ácido glucónico como producto intermediario que es subsecuentemente procesado a gluconato de calcio.

Hay tres procesos por los que se obtiene el ácido glucónico; en el proceso tradicional la glucosa es convertida a ácido glucónico por fermentación (estándar) aeróbica; en el proceso alternativo la glucosa es convertida a ácido glucónico por el uso de la glucosa oxidasa y catalasa (para degradarla a peróxido de hidrógeno); en el tercer proceso, el material inicial puede ser tanto el gluconato de sodio como la glucono-delta-lactona, en vez de la glucosa. En este tercer proceso, el gluconato de sodio es convertido a ácido glucónico mediante



resinas de intercambio catiónico, y la glucono-delta-lactona es convertida a ácido glucónico por hidrólisis.

El gluconato de calcio se prepara a partir del ácido glucónico por adición de carbonato de calcio o hidróxido de calcio. La solución del gluconato de calcio puede cristalizarse y secarse para dar gluconato de calcio monohidratado o secada sin la cristalización para dar el gluconato de calcio anhidro.

Es extensamente usado para aplicaciones en comestibles y en productos farmacéuticos, por lo que debido a su alta absorción es parte de varios suplementos de calcio para regular los niveles de este catión en sangre. El aumento del deseo por la toma de calcio, indujo la necesidad para ser agregado a bebidas, jugos de frutas y comestibles dietéticos.

La institución Food and Drugs Administration de los Estados Unidos (FDA) confirmó, al gluconato de calcio como una sustancia directa de los alimentos, certificando que es generalmente reconocida como segura (GRAS) y permitió su uso en ciertos alimentos para no exceder en las actuales buenas prácticas de manufactura (CFR 184.1199).<sup>16</sup>

### **Sinónimos**<sup>2,17</sup>

Gluconato de calcio, D-gluconato de calcio anhidro, D-gluconato de calcio monohidratado, calciofon, calglucon, ebucin, glucal, glucobiogen (español).

Calcium gluconate, calcium gluconate anhydrous, calcium gluconate (monohydrate); D-gluconic acid calcium salt (2:1), D-gluconic acid calcium salt monohydrate; calcium gluconate 2,3,4,5,6-pentahydroxycaproic acid, hemicalcium salt; D-gluconic acid hemicalcium; gluconic acid calcium (inglés).

Tabla 5. Códigos internacionales para el D-gluconato de calcio <sup>2, 13,18,19,20,21, 22</sup>

Códigos internacionales	
CAS RN	[18016-24-5] Anhidro [299-28-5] Monohidratado
MI	11, 1672; 12, 1712; 13, 1671
Aldrich	22, 754 -1
Beil.	3, 544; 3/4, 188
EU No.	578
Material Safety Data Sheet (MSDS)	No. C0384
Product Codes	No. 1272

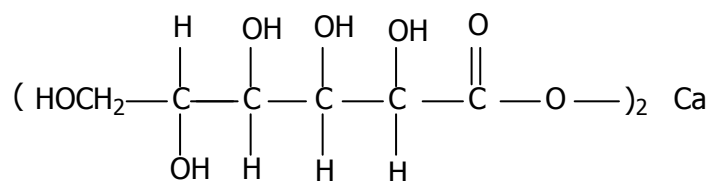
### 1.2.1 Propiedades físicas <sup>2,18,19</sup>

#### Fórmula

Condensada:  $C_{12} H_{22} Ca O_{14}$

Semidesarrollada:  $Ca [HOCH_2(CHOH)_4COO]_2$

Estructural:



Peso molecular: 430.38

Composición, % en peso:

C 33.49, H 5.15, Ca 9.31, O 52.05

## Propiedades organolépticas

Polvo cristalino ó granulado, blanco, inodoro e insípido.

**Rotación óptica**  $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{22} = +10.2^\circ$  (c=1).

## Solubilidad

Ligeramente soluble en 30 partes de agua fría, soluble en aproximadamente 5 partes de agua hirviendo. Insoluble en alcohol ú otros solventes orgánicos. Las soluciones acuosas más concentradas (20 a 30 %) se obtienen fácilmente por la adición de ácido bórico o ácidos formadores de complejos similares.

### 1.2.2 Propiedades espectroscópicas<sup>8,9,23</sup>

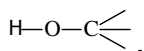
#### Espectroscopia de infrarrojo (IR)<sup>9,20</sup>

Este tipo de espectroscopia da mayor información acerca de la estructura de un compuesto orgánico por medio de su espectro. El fundamento se basa en que cada molécula vibra frecuentemente, sus enlaces se alargan y se contraen, la absorción de la luz infrarroja produce cambios en las vibraciones de ésta y dichos cambios son registrados como un espectro característico único. El espectro de infrarrojo ayuda a conocer la estructura de un compuesto mediante las bandas de absorción de los grupos funcionales que se encuentran en ella. La región compleja ó también llamada región dactilar del infrarrojo va de  $1500\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ . Por tanto si dos compuestos tienen espectros infrarrojos idénticos, es casi seguro que se trate del mismo compuesto. El espectro de infrarrojo se muestra en la figura 1.

El espectro tiene una absorción fuerte aproximadamente a  $1616\text{ cm}^{-1}$  debido al grupo carbonilo (éster del ácido glucónico). Unas absorciones pequeñas se muestran en el intervalo de  $3450\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$  característicos de alcoholes, en  $3400\text{ cm}^{-1}$  un OH secundarios y en  $3178\text{ cm}^{-1}$  un OH primario. Se observa una banda intensa en  $2930\text{ cm}^{-1}$  características de alcanos. Absorciones débiles se muestran en la región dactilar, peculiares de OH primarios y OH secundarios,  $1008$  y  $1087\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. En  $1460\text{ cm}^{-1}$  hay una vibración debida al  $-\text{CH}_2$ .

### Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR-H)

Esta técnica brinda información respecto a la estructura carbono-hidrógeno de una molécula. El fenómeno de resonancia magnética sucede ya que el núcleo de hidrógeno (o protón) tiene propiedades magnéticas; dicho fenómeno ocurre si se coloca un compuesto que contiene hidrógeno en un campo magnético muy fuerte y se le irradia simultáneamente con energía electromagnética, los núcleos de hidrógeno del compuesto pueden absorber dicha energía. El espectro de RMN del gluconato de calcio se muestra en la figura 2. Este espectro genera 2 picos de relevancia entre  $3.5$  y  $4.3\text{ ppm}$ , ya que el tercero y más pronunciado, es detectado a  $4.5\text{ ppm}$  debido a los  $\text{H}^+$  protegidos por deuterio del  $\text{D}_2\text{O}$  (utilizado como medio de disolución e intercambio) por tanto son equivalentes y la señal es amplificada, en función de la cantidad de  $\text{H}^+$  que lo causan (HDO), indica protones unidos a



La señal en 0 muestra al tetrametilsilano como compuesto de referencia.

## Espectrometría de masas

La EM ó MS (por sus siglas en inglés) es una técnica para medir la masa y como consecuencia el peso molecular (PM) de una molécula. Con frecuencia es posible adquirir información sobre la estructura de una molécula midiendo las masas de los fragmentos que se producen cuando las moléculas se desintegran al ser bombardeadas por un haz de electrones de alta energía. El espectro de masas que se muestra en la figura 3 es del ácido glucónico per se, ya que el gluconato de calcio, es un derivado del mismo, pues su estructura está compuesta por 2 ésteres del ácido glucónico, por lo que es de mejor comprensión el estudio de la molécula simple (molécula raíz).

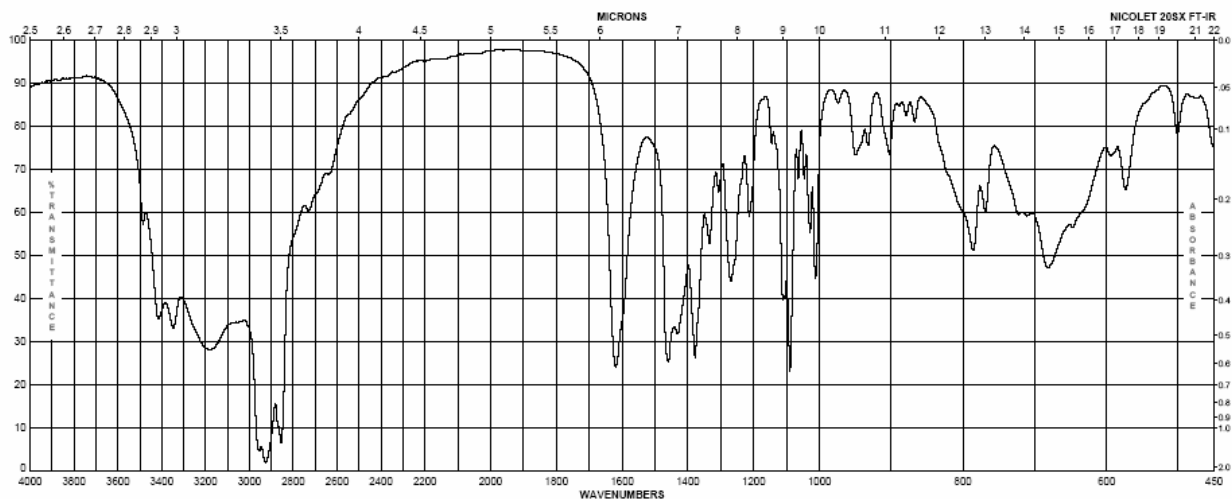


Fig. 1 Espectro de IR del gluconato de calcio <sup>23</sup>

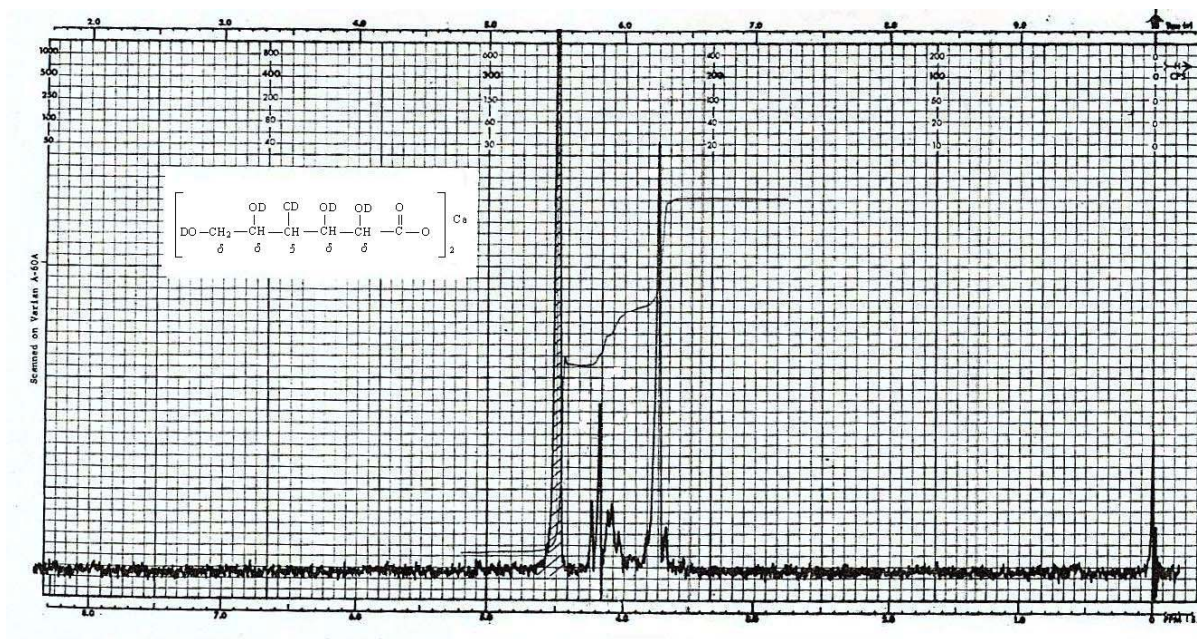


Fig 2. Espectro de NMR-H del gluconato de calcio <sup>24</sup>

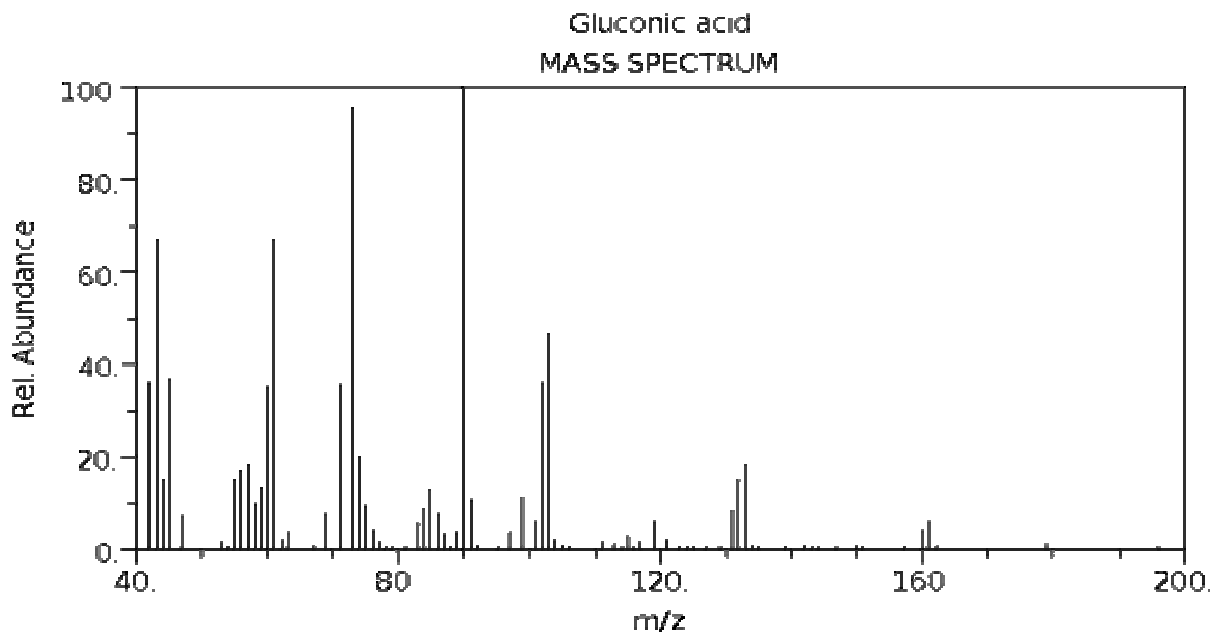


Fig. 3. Espectro de masas del gluconato de calcio <sup>23</sup>

### 1.2.3 Propiedades químicas<sup>2,22</sup>

#### Agua de cristalización

Al secar el producto monohidratado para obtener el gluconato de calcio anhidro siempre ocurre una cierta descomposición. Esta dificultad de preparar un producto cristalino sólido anhidro se observa también para el ácido glucónico mismo, razón por la cual este último se encuentra comercialmente solo en solución acuosa al 50%.

#### Acidez

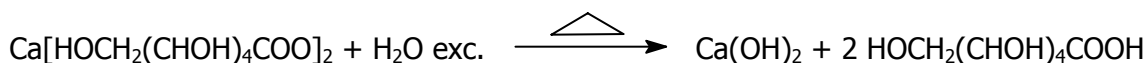
Las soluciones acuosas de gluconato de calcio son neutras al tornasol (pH: 4.5 rojo - 8.3 azul). Tienen un pH= 6-7.

#### Estabilidad

El gluconato de calcio es relativamente estable al aire pero algo inestable en solución acuosa, sobre todo por adición de vapor o en ebullición, descomponiéndose con formación de ácido glucónico, e incluso dióxido de carbono y monóxido de carbono al calentarlo. Se recomienda mantenerlo en contenedor herméticamente cerrado, en almacén seco, fresco y con ventilación. Se sabe que es incompatible con agentes fuertemente oxidantes. Evitar el calor, llamas, fuentes de ignición y sustancias incompatibles.

#### Hidrólisis

Reacción:



## 1.2.4 Usos y Aplicaciones<sup>2,16,25</sup>

### Productos de consumo final

La FDA afirmó previamente que el gluconato de calcio es una sustancia GRAS para usos como agente de firmeza, en formulaciones de ayuda médica, secuestrante, estabilizador o espesante, y como texturizador de acuerdo con la CFR 184.1 b1 a niveles que no excedan las actuales buenas prácticas de manufactura (21 CFR 1884.1199). Además el gluconato de calcio se usa en el café en polvo para prevenir su compactación, y se emplea en la purificación de aguas negras.

### Uso médico<sup>16,25,26</sup>

El gluconato de calcio es usado para la prevención y tratamiento de deficiencias de calcio (restaurador de calcio) como son la hipocalcemia tetánica, la hipocalcemia relacionada al hipoparatiroidismo y la hipocalcemia debida al rápido crecimiento fetal o embarazo.

También es usado en el tratamiento de la picadura del arácnido conocido como viuda negra o araña capulina, para aliviar el músculo acalambrado, y como un adjunto en el tratamiento de raquitismo, osteomalacia y los cólicos debidos a las sobredosis de plomo y sulfato de magnesio.

El gluconato de calcio se emplea para disminuir la permeabilidad capilar en condiciones alérgicas, la atrombocitopenia púrpura y exudados dermatosos como la dermatitis herpetiforme y para prurito de erupciones causadas por ciertos fármacos.

En la hipercalcemia, el gluconato de calcio puede ayudar a antagonizar la toxicidad cardíaca provista en los pacientes que no han recibido terapia digitalina.



Se aplica en forma de solución inyectable, tabletas, polvo ó gránulos. Las dosis especificadas en deficiencia de calcio son:

- ▶ Vía oral

Tabla 6. Dosis especificadas para la ingesta de calcio en humanos <sup>16,25,26</sup>

Clasificación	Bebés	Niños			Adolescentes	Adultos		Mujeres embarazadas y en lactancia
Edad	0-6 meses	7-12 meses	1-3 años	4-8 años	9-18 años	19-50 años	≥ 51 años	
mg/día	210	270	500	800	1300	1000	1200	1000
mL	2	2 a 5			5 a 20			10

- ▶ Vía intravenosa: 1 g/día

### Contraindicaciones

Las contraindicaciones señalan como efectos secundarios tanto arritmias cardíacas y fibrilación ventricular, como también desórdenes gastrointestinales. La aplicación intramuscular puede provocar dolor local.

La inyección intravenosa demasiado rápida puede producir bradicardia y en casos graves puede ocurrir paro cardíaco. La administración intravenosa de calcio está contraindicada cuando los niveles de calcio están por arriba de lo normal.

### Uso veterinario <sup>22,25</sup>

Se usa como una fuente de calcio en muchos tipos de deficiencia, como la paresia de la vaca parturienta, la enfermedad del parto en la oveja, la fiebre de la leche bovina y otras hipocalcemias no tan bien definidas. Se administra por vía endovenosa, subcutánea o intramuscular.

Tabla 7. Dosis de gluconato de calcio en distintas especies animales<sup>22,25</sup>

Especie animal	Dosis de gluconato de calcio (g)	Dosis de sol. al 23 % de gluconato de calcio (mL)	Dosis de sol. al 10 % de gluconato de calcio (mL)
Caballo y ganado vacuno	25 - 100	200 - 300	
Oveja y cabra	4 - 5	25 - 50	
Cerdo	4 - 5	50 - 100	
Perro	1 - 2		10 - 30
Gato	0.3 - 1.5		5 - 15

En caninos y felinos se inyecta por vía intravenosa o intraperitoneal para el tratamiento de la eclampsia y otros estados caracterizados por la hipocalcemia.

### 1.2.5 Toxicidad<sup>22,25</sup>

#### Exposición ocupacional

No hay información relacionada con LD<sub>50</sub> y LC<sub>50</sub> para rutas normales de exposición.

#### Riesgo en la gestación y lactancia

No existen datos de estudios elaborados que indiquen que el gluconato de calcio es teratogénico, y también no existen datos sobre alteraciones durante la lactancia, sin embargo se recomienda utilizarlo bajo prescripción médica.

#### Toxicidad en animales

El nivel de gluconato de calcio en las vacas es de 14 a 16 meq de calcio total / L de suero sanguíneo. Los síntomas de toxicidad por la inyección de gluconato de calcio en cantidad excesiva en la vaca son: debilidad, postración, depresión, cianosis seria, disnea, diuresis, excitación terminal y fibrilación ventricular.

### Límites de exposición por aerotransporte

- OSHA (PEL): 15 mg/m<sup>3</sup> polvo total, 5 mg/m<sup>3</sup> polvo minúsculo respirable
- ACGIH (TLV): 10 mg/m<sup>3</sup> polvo total contenido en material que no es asbesto y < 1% de sílica cristalina para partículas clasificadas como no diferentes (PNOC)

#### 1.2.6 Regulación y control<sup>18</sup>

El análisis químico tanto cuantitativo como cualitativo es necesario en todo momento que se trabaja con alguna sustancia ó compuesto, ya que es importante e indispensable el conocer el estado en que se encuentra, para que al final del proceso de manufactura se tenga un producto seguro. A los productos terminados también se les realizan pruebas de seguridad donde los resultados sustentan a los demás productos que contiene el lote analizado. Entre las pruebas que se realizan se encuentran: pérdida por secado, ensayos de identidad, límite de metales pesados, valoración, entre otras. De esta manera se afirma si cumple con la norma oficial establecida para el control de sustancias y/o productos, teniendo la completa seguridad y confiabilidad de uso para el cual fue elaborado.

#### Referencia – Grado de pureza

La forma anhidra contiene no menos del 98% y no más que el equivalente de 102% de gluconato de calcio.<sup>4</sup> El monohidrato contiene no menos que 99% y no más que 101%.

#### Identificación<sup>18,27,28,29</sup>

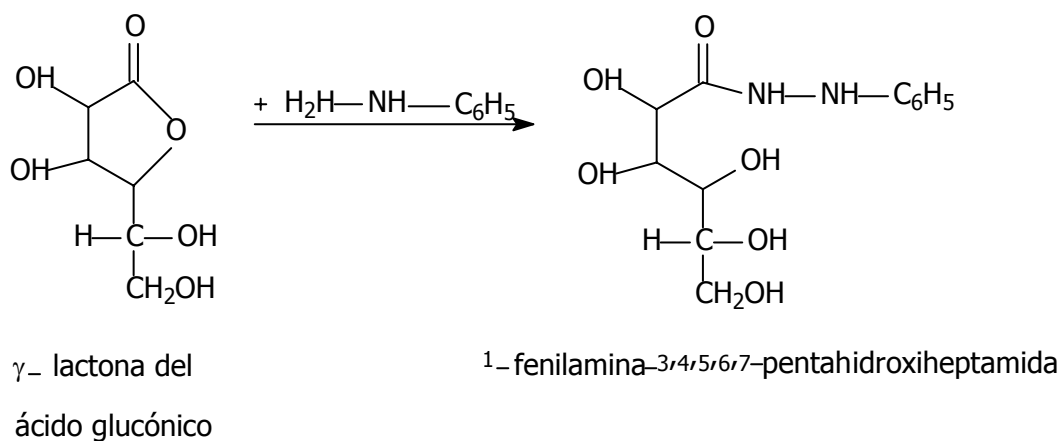
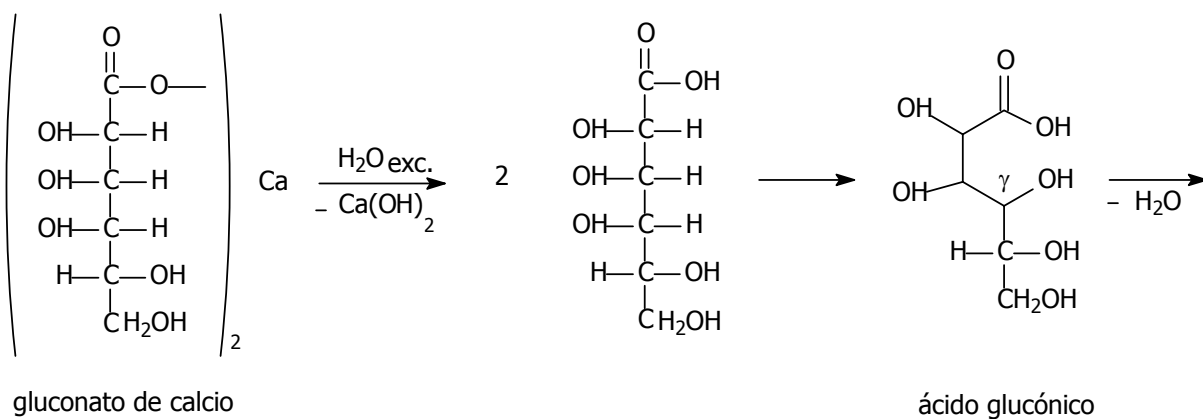
- a) Cromatografía en capa delgada: MGA 0511 y 0471.
- b) Método colorimétrico.

Se utiliza solución de acetato de uranilo y K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> como filtrante de luz. También el

gluconato de calcio con solución de cloruro de hierro (III), da un color amarillo el cual no es disipado con peróxido de hidrógeno. En la farmacopea europea se menciona que la identificación es con solución de  $K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$ , observándose una mancha de color azul grisáceo que aparece sobre un fondo amarillo.

c) Acidificación.

El gluconato de calcio con ácido acético presente, libera al ácido el cual se cicliza espontáneamente a  $\gamma$ -lactona en este medio. La lactona más reactiva que el ácido libre es convertida por la fenilhidrazina presente a 3,4,5,6,7-pentahidroxi-1-fenilamin-1-heptamida por un tipo de aminólisis, la cual se funde a alrededor de los  $200^\circ C$  con descomposición.



**Pérdida por Secado.** No más de 3.0 %; MGA 0671.

**Límite de cloruros.** No más de 700 ppm; MGA 0161.

**Límite de sulfatos.** No más de 500 ppm; MGA 0861.

**Límite de arsénico.** No más de 3.0 ppm; MGA 0111 para compuestos inorgánicos.

**Límite de metales pesados.** No más de 20 ppm; MGA 0561, método I.

**Límite de sustancias reductoras.** No más de 1.0 %; MGA 0991.

**Sustancias relacionadas.** MGA 0241 Cromatografía en capa fina.

**Valoración.**<sup>18,27</sup> Titulación con edetato disódico; MGA 0991.

**Pruebas no oficiales.**<sup>27,28,29</sup>

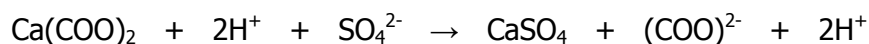
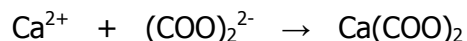
Este tipo de pruebas se utilizan solo para la identificación del calcio en sales.

a) Determinación potenciométrica con electrodos ión-selectivos.

El gluconato de calcio puede determinarse con un electrodo de membrana líquida de intercambio iónico; está elaborado con un electrodo sensible al calcio con recubrimiento de alambre de platino y con una membrana de un líquido intercambiador iónico que está dentro de un polímero como lo es el cloruro de polivinilo.

b) Determinación indirecta (determinación complejométrica de iones calcio)

Se hace precipitar al catión como oxalato de calcio, y se determina la cantidad de ácido oxálico en la solución del mismo en ácido sulfúrico.



c) Medición fotométrica del quelato de hierro de un ácido hidroxámico.

Se puede determinar también midiendo la emisión fotométrica del quelato de hierro de un ácido hidroxámico.

### 1.2.7 Clasificación de riesgo y seguridad<sup>22</sup>

Salud: 1–insignificante;      flamabilidad: 0–ninguna;      reactividad: 0–ninguna;  
contacto: 1–insignificante;      equipo de protección en el laboratorio: goggles, bata.

### 1.2.8 Medidas de extinción de fuego

Es posible que el fuego eleve la temperatura ya sea por el propio contacto con la fuente de ignición o con más sólidos orgánicos, la mínima polvadera puede incrementar la temperatura de ignición a 550°C. Los polvos no son peligrosos en sí (relación a clasificación de incrustaciones en minas). No se ha detectado explosión arriba de 200 g/ft<sup>3</sup> en aire.

Para extinguir un incendio por esta sustancia se puede usar aspersion de agua, polvo químico seco, espuma de alcohol, o dióxido de carbono.

### 1.2.9 Condiciones de manejo y almacenamiento

Código de color para almacenamiento: naranja (almacenaje general). Proteger contra daño físico. Mantener los contenedores de material vacíos aislados ya que puedan ser peligrosos al tener residuos de producto (polvo ó sólidos); observar todas las advertencias y precauciones listadas para el producto. La MSDS (Material Security Data Sheet) contiene toda la información requerida de criterios de peligrosidad de la CPR ó CFR (Regulación de productos controlados).

A decorative border with a repeating geometric pattern surrounds the central text.

## Capítulo II

# Farmacología

## 2.1 Vías de exposición al HF <sup>30,31</sup>

El daño causado por el ácido fluorhídrico depende de la concentración y cantidad total de ácido, así como de la puerta de entrada.

Este ácido en particular tiene una severa acción sobre los tejidos del cuerpo produciendo graves quemaduras. A concentraciones menores de 50%, las quemaduras pueden no sentirse inmediatamente y a concentraciones al 20% los efectos pueden no ser notados hasta varias horas después. A altas concentraciones la sensación de quemado se hace notar mucho más rápido siendo cuestión de minutos o menos.

Los iones del flúor penetran rápidamente en la piel y tejidos, en casos extremos necrosan el tejido subcutáneo, el cual eventualmente puede gangrenarse; si la penetración es suficientemente profunda, descalcifican los huesos.

Un ampulamiento es raro, especialmente si la exposición es hacia la punta de los dedos. La exposición subungüal típicamente produce una decoloración gris, negra o azulada en la base de la uña, el cual es un signo muy importante de un daño severo. La piel expuesta puede tomar una apariencia blanquecina y sentir correoso. Esto es común verlo en las líneas de piel borradas por el líquido, causando que el área sea levantada. La formación de escaras y necrosis licuefacción, puede también ser visto más adelante con el desprendimiento del tejido.<sup>10</sup>

Una ingesta de ácido fluorhídrico puede ser fatal después de una hora, en el curso de una irritación severa y daño al tracto gastrointestinal, acompañada de una pancreatitis



necrotizante ó como resultado de una diseminación sistémica del  $F^-$  por quemaduras de piel en tan solo el 9-10% de la superficie corporal en las extremidades inferiores después una severa hipocalcemia y arritmias ventriculares recurrentes.

La exposición crónica a los gases del HF en bajos niveles puede irritar el sistema respiratorio y causar problemas en los huesos. Los daños por la inhalación producen aflicción respiratoria orofaríngea y edema pulmonar a largo y mediano plazo. El contacto del líquido o vapor con los ojos puede causar irritación rápidamente, y si el tratamiento es retrasado, puede producir quemaduras con defectos visuales permanentes ó en casos fatales la pérdida total de la visión.

El ácido fluorhídrico o sus soluciones acuosas son capaces de producir severas quemaduras a pulmones, piel, ojos y otros tejidos blandos a partir de breves exposiciones agudas. En sobreexposiciones crónicas, esto trae como consecuencia cambios en los huesos, dientes, músculo y otros tejidos conectivos.

### **2.1.1 Principios del programa de tratamiento**<sup>31</sup>

La primordial y vital característica que se debe considerar es la velocidad tanto al inicio de los primeros auxilios como en el tratamiento definitivo. Al individuo expuesto se le debe quitar la ropa contaminada lo más rápido posible usando guantes apropiados, y conseguir una regadera lavando las áreas expuestas con la mayor cantidad de agua. La persona se debe evaluar y monitorear muy de cerca para asegurar su salud total.

### 2.1.2 Tratamiento con gluconato de calcio<sup>31</sup>

El gel de gluconato de calcio al 2.5 % ha tenido un notado avance en el tratamiento local. Se empaca en tubos de 25 g, el cual se da a los pacientes con instrucciones de frotar las áreas afectadas siempre que haya dolor.

Las exposiciones oculares pueden ser tratadas con gluconato de calcio por irrigación con una disolución al 1% en solución salina fisiológica, seguida por una solución al 1% de gluconato de calcio en presentación de gotas oftálmicas. Para infiltración de una piel profundamente dañada, la disolución de gluconato de calcio se recomienda al 5% en solución salina.

Para exposiciones por inhalación, se indica una solución de 2.5 a 3% con nebulizador y 100% de oxígeno, preferiblemente por presiones positivas intermitentes de la respiración (IPPB).

### Exposición cutánea<sup>31</sup>

La piel en contacto con las soluciones o vapor concentrado del HF rápidamente llega a convertirse en piel eritematosa con un color gris o blanco en la superficie debido a la coagulación del tejido.

#### Tratamiento<sup>10,31</sup>

El gluconato de calcio es frecuentemente administrado en forma individual, o en la combinación de 3 formas de tratamiento: como un gel tópico, una inyección intra-arterial,

seguido de un copioso lavado con agua de 15 a 20 minutos. Toda la ropa debe ser removida; los guantes de cuero y zapatos que no han sido descontaminados deben ser destruidos.

Todas las áreas quemadas deben ser tratadas con gel de gluconato de calcio al 2.5% y un lubricante como jalea de KY, aplicándolo como medida de primeros auxilios. La aplicación y el masaje dentro de la piel quemada puede continuarse por tres o cuatro días, durante 5 o 6 veces diariamente. Se debe tener cuidado de inspeccionar que el personal quien aplica el gel, especialmente al inicio de los primeros auxilios use guantes de caucho para prevenir contaminación de piel con HF y desarrollar quemaduras en manos. La desventaja de este gel es que puede tener limitada la eficacia en el tratamiento de las quemaduras con retraso en la aparición de los síntomas, como también su penetración puede no ser adecuada para atrapar a los iones fluoruro que están profundos en los tejidos.

Las quemaduras profundas con soluciones de HF a concentraciones mayores de 20%, pueden tratarse usando infiltraciones subcutáneas de gluconato de calcio, y también ser aplicadas en caso de dolor persistente por más de 45 min después de la exposición. Las ampollitas de 10% de gluconato de calcio pueden diluirse con solución salina fisiológica para obtener una concentración al 5% de gluconato de calcio. La solución puede ser infiltrada debajo del área quemada usando agujas de 25 x 1 1/2 in o 24 x 3 1/2 in, si el área es muy extensa, la aplicación debe ser aproximadamente en una periferia a 0.5 cm de la quemadura.

La infiltración puede evitarse en los dedos y sobreponerse con mucho cuidado en manos, pies y rostro. La administración de gluconato de calcio a concentraciones mayores de 5% tiende a producir severas irritaciones de tejidos que pueden causar cicatrices queloides intratables. Las quemaduras producidas con soluciones de HF menores al 20%, usualmente

no requieren infiltración. El volumen de las inyecciones de gluconato de calcio no deben ser mas de 0.5 mL/cm<sup>2</sup> de tejido y para dedos, no más de 0.5 mL por dedo. La inyección de un gran volumen podría causar potencialmente síndrome del compartimiento local que presenta dificultades como el no haber suficiente calcio para ligar todos los iones fluoruro. Por ejemplo, 0.5 mL de gluconato de calcio al 10% contiene solamente 4.2 mg de calcio elemental. Esta cantidad ha sido calculada para neutralizar solamente 0.025 mL de HF al 20%. Las inyecciones pueden también ser dolorosas, particularmente en exposiciones subunguales, como también las inyecciones podrían tener que ser hechas directamente dentro de la base de la uña. Esto puede ser acompañado por otro efecto produciendo hoyos en las uñas o la completa remoción de ellas. Las inyecciones pueden ser repetidas como sea necesario para ligar los iones fluoruro, tratando el dolor, y limitando el daño de tejido. Una alternativa a las inyecciones subcutáneas de gluconato de calcio, especialmente usadas en el tratamiento de las quemaduras de dedos, son 4 horas de infusiones intra-arterial, a través de la arteria radial o braquial. Este método provee la mejor liberación y elimina la necesidad de remoción de la uña. Esto también reduce la probabilidad de un subsecuente injertado de piel.

Los riesgos involucrados con la infusión intra-arterial del gluconato de calcio incluyen espasmos y sangrado local. Sin embargo este método de tratamiento está reservado para quemaduras digitales severas.

El uso de una dosis adecuada de corticosteroides para mantener la presión de la sangre y empleo de anti-inflamatorios en el área dañada son altamente recomendados. Es usualmente adecuado utilizar en una bolsa de solución intravenosa el succinato de hidrocortisona de sodio (Solu\_Cortef, marca registrada) 500 mg, por 4 a 6 veces al día.

Los antibióticos por cualquier ruta son innecesarios, ya que experimentalmente se ha demostrado que las quemaduras de HF rara vez llegan a infectarse. Desde el tejido que es digerido, las enzimas son innecesarias. Los pacientes con quemaduras de este tipo también pueden usar una crema de sulfadiazida de plata como tratamiento local para después de varios días iniciado el tratamiento con gluconato de calcio o infiltraciones.

La terapia sistémica en varios pacientes con quemaduras severas es soportable: tanto el mantenimiento del balance electrolítico, el monitoreo del paciente de los signos de toxicidad renal y hepática, el mantenimiento respiratorio y así también las funciones cardíacas.

Los médicos a cargo, cuidadosamente estiman el total del área afectada de piel involucrando la profundidad de las quemaduras. Las quemaduras de áreas grandes, mayores de 50 a 100 cm<sup>2</sup> pueden concernir a pacientes los cuales deben ser hospitalizados inmediatamente. Los involucrados en áreas mayores de 100 a 150 cm<sup>2</sup> probablemente requerirán de una unidad de cuidados intensivos. Todos los pacientes con quemaduras extensas de piel y que han inhalado los humos en cantidades menores, han deteriorado su propia protección del aparato respiratorio. Cada paciente debe ser evaluado en forma individual.

#### Estudios de gabinete para exposición cutánea<sup>31</sup>

El conteo completo de células sanguíneas para determinar la función del hígado, la urea nitrogenada en sangre o creatinina, electrólitos, calcio sérico, magnesio y los niveles de flúor pueden ser ordenados inmediatamente. La terapia intravenosa de fluidos se inicia tan pronto como sea posible; para aumentar la cantidad de calcio disponible en sangre se pueden

agregar 20 mL de gluconato de calcio al 10% al primer litro de solución intravenosa. Los niveles del calcio sérico y de magnesio normalmente guían a una posterior administración. Los electrocardiogramas pueden ser monitoreados continuamente por la prolongación del intervalo QT. (Es el tiempo en el que la contracción ventricular transcurre, dura casi desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T, debido a esto se llama intervalo Q-T y de ordinario es de 0.35 seg.)<sup>32</sup>

El mantenimiento y la adecuada cantidad de iones de calcio en sangre y tejidos es esencial en el tratamiento de las exposiciones severas al HF, ya sean en piel, por inhalación, o ingestión. Los iones fluoruro son rápidamente absorbidos reduciendo rápidamente el calcio en tejidos. El calcio en sangre es el más frecuente y cuidadosamente monitoreado y el necesario se administra intravenosamente como gluconato para mantener los niveles de calcio y subirlo lentamente sobre el límite de lo normal. Esto fortalece el movimiento del ión dentro de las áreas de menor concentración de fluidos extracelulares, y entonces entra a los tejidos.

El monitoreo del electrocardiograma es necesario para una detección temprana de arritmias que provengan de las alteraciones del metabolismo del calcio.

### **Exposición por inhalación**<sup>31</sup>

A las personas expuestas al HF por inhalación se les puede dar inmediatamente oxígeno al 100% a través de mascarilla ó catéter. Tan pronto como sea posible, los médicos pueden aplicar gluconato de calcio al 2.5-3% por inhalación, preferentemente por IPPB utilizando solamente un nebulizador. El paciente debe observarse cuidadosamente debido a los edemas

de las vías aéreas superiores con obstrucción respiratoria; la vía aérea puede ser mantenida por traqueotomía o intubación endotraqueal si es necesario. Todas las personas con un historial de exposición quienes experimentaron irritación respiratoria se pasaron a cuidados intensivos y observación por 24 ó 48 horas. La demora del edema pulmonar es probable en pacientes con quemaduras de piel, cara o nariz. Si el edema pulmonar se desarrolla, el paciente se coloca en IPPB con presión positiva espiratoria de salida (PEEP). La administración de respiración debe supervisarse, incluyendo la administración de gluconato de calcio por inhalación.

La toxicidad de la absorción pulmonar ó dérmica del ión fluoruro, se desarrolla rápidamente en hígado y riñones requiriendo medidas más enérgicas de control, además de incluir hemodiálisis, si la urea nitrogenada de la sangre y los niveles de potasio aumentan.

La reacción pulmonar del HF continua por alrededor de 3 semanas, siendo recomendable un estrecho monitoreo de los pacientes.

La gran solubilidad del HF en agua limitaría las exposiciones leves al árbol bronquial, pero en autopsias se han encontrado exposiciones severas como resultado de daño bronquial ó alveolar.

Los estudios radiológicos y las pruebas de función pulmonar son una gran ayuda en la evaluación de los efectos a largo plazo por de exposición al HF. La disnea durante la actividad física leve o pesada, ocurre a lo largo de 7 o 9 meses después de la exposición. La administración periódica de corticosteroides a lo largo de 3 meses es necesaria para controlar los episodios inflamatorios.

## Exposición ocular <sup>10,31</sup>

La cornea y la conjuntiva pueden ser extensivamente dañadas por la exposición solamente al vapor. EL HF líquido penetra rápidamente en la capa externa del epitelio del ojo, causando daños más severos.

Las características lipofílicas del ácido fluorhídrico propician a penetrar profundamente la cornea del ojo. Los efectos de la exposición son usualmente notados dentro del primer día aunque un caso de daño corneal desarrolló hasta el cuarto día después de la exposición. Los síntomas de la exposición ocular incluyen inflamación conjuntiva, coagulación epitelial corneal y desprendimiento, y quemado. Efectos posteriores incluyen el desarrollo de conjuntiva crónica, inflamación corneal y cicatrización. <sup>10</sup>

El tratamiento inmediato consiste en un rápido y copioso lavado de ojos seguido de bolsas con hielo, estas pueden usarse hasta que los médicos lo permitan. Los ojos se lavan completamente con gluconato de calcio en solución salina normal por 5 a 10 minutos; después de esto, se administra gluconato de calcio en solución salina normal cada 2 o 3 horas por 48 a 72 horas. No se deben usar aceites ni ungüentos. La inflamación disminuye por el uso de soluciones corticosteroidales para uso oftálmico. La cornea puede nublarse rápidamente y obscurecer la visión cuando se expuso al HF, la desescamación ocurre dentro de las 4 a 24 horas. La recuperación toma usualmente de 4 a 5 días; la cicatricación puede también ocurrir como una perforación corneal. La consulta de oftalmólogos y el monitoreo se prolongan por largo tiempo si es necesario. Los procedimientos quirúrgicos son necesarios en defectos de corrección causados por la exposición al HF. Las exposiciones severas al HF



anhidro causan la destrucción del ojo y la denucleación que sirve de protección de los tejidos aledaños.

### **2.1.3 Casos clínicos** <sup>33,34</sup>

El reciente crecimiento de las industrias electrónicas y químicas ha traído también un incremento en el uso del ácido fluorhídrico, junto con un peligro concomitante de envenenamiento agudo y crónico entre los trabajadores, por lo que nunca deben subestimarse los riesgos asociados con el manejo del ácido fluorhídrico.

#### **Caso 1. Exposición por inhalación** <sup>33</sup>

Un hombre de 52 años trabajador de una fábrica de hierro fue hospitalizado por una severa disnea. La película de rayos X del pecho indicó una neumonía intersticial. Aunque se le dieron dosis adecuadas de corticosteroides, su condición rápidamente se deterioraba, con constantes cambios en síntomas y en los resultados físicos. Se le trasladó a la unidad de cuidados intensivos por la tarde; estaba consciente y orientado, su temperatura fue de 37°C, velocidad de pulso 97/min; respiración 28/min y presión sanguínea 104/60 mmHg. Había una severa cianosis sobre las extremidades periféricas, sin embargo no había signos de daño sobre las vías respiratorias altas. En la examinación de pecho se escucharon murmullos de jadeos y roturas a través de los pulmones. No hubo murmullo cardíaco o fricción; El abdomen no estaba delicado ni en palpaciones superficiales ni profundas, la percusión fue normal.

La sangre arterial del monitor de gas ( $\text{PaO}_2$ ) mostró un marcado descenso de 46.6 mmHg y una tensión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) de 30 mmHg con un pH de 7.36 aún en 100% de  $\text{O}_2$  suministrado por máscara. Inmediatamente el paciente fue entubado endotraquealmente dándole 5 % de solución de gluconato de calcio por un respirador de presión positiva intermitente(IPPB) utilizando un nebulizador.

Los estudios de sangre de rutina mostraron 13.7 g/dL hemoglobina, 41.0% hematocrito,  $490 \times 10^6/\mu\text{L}$  de células rojas sanguíneas,  $25600/\mu\text{L}$  de células blancas sanguíneas, con un conteo diferencial del 69% de neutrófilos segmentados, 27% de neutrófilos no segmentados. Los valores de los linfocitos, monolitos y eosinófilos se redujeron extremadamente: 2.5%, 1.5%, y 0.0% respectivamente junto con decremento en la albúmina (2.8 g/dL). La lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina fosfoquinasa (CPK) y la proteína C-reactiva (CRP) fueron 251 U/L, 357 U/L y 26.6 mg/dL respectivamente, revelando un daño parenquimal extenso y una hipocalcemia profunda de 8.1 mg/dL.

La concentración de  $\text{F}^-$  en suero y esputo fueron marcadamente incrementadas. Las concentraciones elevadas se encontraron en las primeras 48 hrs. El electrocardiograma mostró un trazo normal. Los rayos X de pecho revelaron una fina difusión de un murmullo irregular en el espacio aéreo fusionado sobre el campo bajo pulmonar de ambos órganos. El escaneo de la tomografía computarizada (CT) de pecho reveló un incremento equitativo en la densidad de médula y cortex de cada pulmón. Como resultado de edema pulmonar el segmento bronquial se engrosó.

La terapia de pulso con corticosteroides e inhibidores de proteasa, utilizada para el síndrome de ansiedad respiratoria en adultos (ARDS), se desarrolló coincidentemente con

una presión positiva espiratoria de salida (PEEP) de 10cm de H<sub>2</sub>O, asociada con una concentración fraccional de gas O<sub>2</sub> inspirado (FiO<sub>2</sub>) de 0.8.

Después de los siguientes 3 días el monitor de gas sanguíneo reveló un pequeño cambio. Al quinto día había una firme mejora en el radiograma de pecho y en el escaneo de CT, la concentración de Ca<sup>2+</sup> en suero regresó dentro de los límites (9.2-9.4 mg/dL). Se terminó la terapia de inhalación de gluconato de calcio. La concentración de F<sup>-</sup> en suero y orina también cayeron en el rango normal. Al décimo día el monitor de gas en sangre mostró una PaO<sub>2</sub> de 113.7 mmHg y PaCO<sub>2</sub> de 45.7 mmHg en PEEP 3 cm de H<sub>2</sub>O, con FiO<sub>2</sub> de 0.4.

Se quitó la entubación endotraqueal y el paciente fue transferido al área de cuidados generales al onceavo día de hospitalización. La terapia de antibióticos por infusión de goteo intravenosa se continuó los siguientes 10 días para prevenir las infecciones pulmonares. Al día 21 de hospitalización, la película del pecho y el escaneo de CT no mostraron ninguna anomalía, y los gases en sangre revelaron una PaO<sub>2</sub> de 95.7 mmHg. El exámen de la función pulmonar del paciente estuvo dentro de los límites normales, con una fuerza de volumen espiratoria (FEV 1.0%) de 80.4% y un porcentaje de capacidad vital de 96.9. El paciente se dió de alta en el día 22 de hospitalización.

## Caso 2. Exposición cutánea

Un trabajador de 35 años de una fábrica de electrónicos fue admitido en el hospital local con quemaduras en cara y cuello después de exposición con HF al 100%. Al llegar al hospital, estaba consciente y bien orientado. El tratamiento comenzó con un copioso lavado

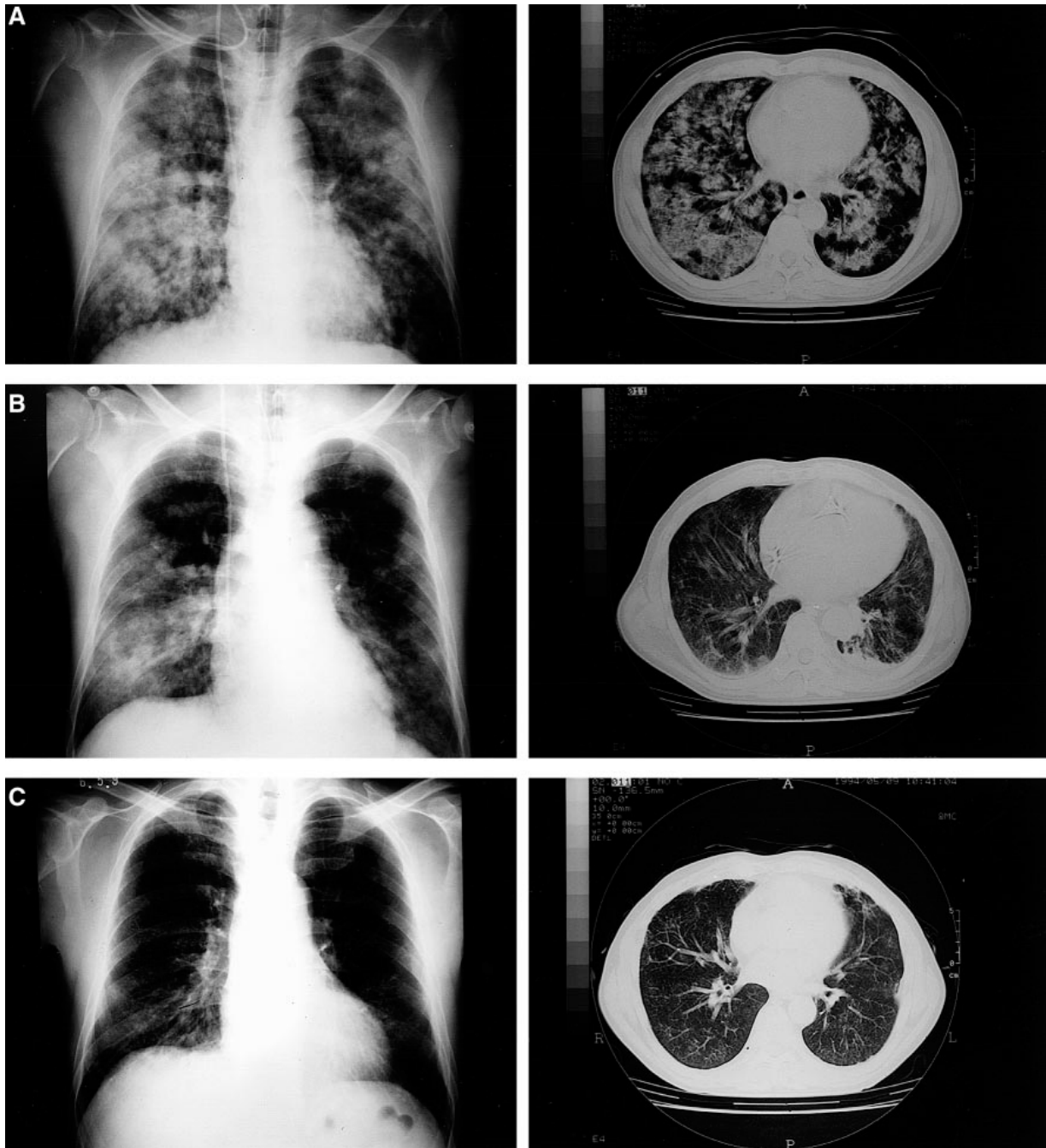


Fig. 1 Radiograma de pecho y escaneo de CT de pulmones en el paciente del caso 1.

A, el 1<sup>er</sup> día en el hospital. B, el 5<sup>o</sup> día en el hospital. C, el 21<sup>vo</sup> día en el hospital.

con agua corriente por más de 20 min. Se observaron muchas típicas y dolorosas ámpulas y erosiones en el área afectada. Sin embargo no hubo signos de daño oral ó sobre las vías respiratorias altas. En la examinación de pecho, no hubo sonidos como murmullos o fricción en la respiración. Los estudios de rutina en sangre mostraron un incremento marcado en las WBC (células blancas sanguíneas). La concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en suero estuvo dentro de lo normal; sin embargo el  $\text{F}^-$  en sangre fue de  $1980 \mu\text{g/L}$ , 100 veces el valor de referencia. El fluoruro en orina (7.17) estuvo también alto. Como medida de primeros auxilios se le aplicó gel de gluconato de calcio al 2.5% y el tratamiento se continuó varias veces al día. Las persistentes altas concentraciones en suero y orina del  $\text{F}^-$  fueron observadas por 2 semanas. El paciente se confirmó recuperado totalmente 3 meses después del tratamiento con las aplicaciones del gel a las quemaduras de HF.



Fig. 2 Resultados del caso 2 después de la quemadura con HF.

A, el 1<sup>er</sup> día en el hospital. B, el 21<sup>vo</sup> día en el hospital.

### Caso 3. Exposición cutánea<sup>34</sup>

Un técnico laboratorista de 37 años estaba desempeñando la digestión oleosa en una campana para disolver el sedimento en rocas utilizando HCl y HF al 70% a fin de liberar los fósiles de ácidos insolubles, para determinar la edad de la roca y el potencial oleoso de muestras de una zanja.

El creyó estar sentado cuando derramó sobre su regazo una pequeña cantidad (100-230 mL) de ácido fluorhídrico, salpicando ambos muslos. El equipo de protección personal que usaba era un par de muñequeras largas, guantes de hule y un par de protectores de manga de fluoruro de polivinilo. Como el laboratorista estaba trabajando solo, no está muy claro si fue un derrame del vaso a partir de la digestión o del volumen del contenedor del ácido.

El técnico sufrió quemaduras en el 9% de la superficie corporal a pesar de lavar sus piernas con agua de una cañería improvisada que suministró 6 L/min de agua. No había gluconato de calcio que fuera aplicado al área afectada y la ropa contaminada no fue removida durante el lavado. Posterior al lavado, el técnico quien pareció tener un severo dolor y entrar en shock, se sumergió en una alberca en la parte trasera del lugar de trabajo, donde permaneció de 35 a 40 min antes de que llegara la ambulancia.

El lesionado estaba hipotérmico e hipocalcémico en la admisión a la unidad de cuidados intensivos del hospital cercano, donde pronto estuvo inconsciente. Su condición se deterioró a pesar de las inyecciones subcutáneas de gluconato de calcio y de la administración de calcio y magnesio. Su pierna derecha fue amputada 7 días después del incidente. Subsecuentemente él murió a partir de una falla multiorgánica 15 días después del derrame del ácido fluorhídrico.

#### **Caso 4. Exposición ocular**

Es un breve reporte clínico documentado del uso de gotas oftálmicas de gluconato de calcio al 10% para tratamiento de quemaduras oculares en humanos, donde un paciente fue tratado con gotas por 5 días y al final de los 2 meses subsecuentes del tratamiento sufrió de daño visual.

#### **2.2 Toxicología del HF por exposición cutánea** <sup>6,35,36</sup>

El HF tiene una acción deshidratante que unida a su carácter fuertemente ácido y a la toxicidad propia del ión fluoruro, le dan un efecto destructivo sobre tejidos.

El ión fluoruro es extremadamente móvil y fácilmente penetra dentro de la piel destruyendo tejidos y por tanto afectando también a los huesos.

Los fluoruros reaccionan con el calcio soluble de los componentes dentro del cuerpo, para formar fluoruro de calcio y este actúa como anticoagulante, permitiendo que la acción de la solución de fluoruros induzca una hemorragia.

La biotransformación del ácido fluorhídrico no está completamente esclarecida, pero se sabe que el flúor y los fluoruros actúan como venenos celulares directos interfiriendo en el metabolismo del calcio y los mecanismos enzimáticos. Una posibilidad es a través del enlace con los iones divalentes presentes en los tejidos. Esto es particularmente cierto en relación al calcio y al magnesio, los cuales forman sales insolubles con el ion fluoruro. Otras investigaciones sugieren que la severidad de la acción tóxica del ácido fluorhídrico depende de la combinación del pH y la toxicidad del ion fluoruro libre dentro de los tejidos celulares.<sup>36</sup>

El HF en formas concentradas es un ácido prótico fuerte, las soluciones diluidas son ácidos débiles ( $pK_a = 3$  o  $K_d = 3.5 \times 10^{-4}$  cte. de disociación, resultado a partir de la fuerte electronegatividad del ión fluoruro) que siguen relativamente no ionizados, pero pueden penetrar tanto al estrato corneal como a la fuerte e impermeable capa de piel externa de células muertas, llegando profundamente dentro de las capas de tejido.

El ión fluoruro no es tan rápidamente disociado a causa del ión hidrógeno, pero esta baja ionicidad hace al HF lipofílico y altamente permeable cruzando membranas; de esta forma, el HF actúa más como una base que como un ácido. Sin embargo, un daño tópico menor causado por el ión hidrógeno altera la barrera protectora lo suficiente para auxiliar en la penetración de los iones fluoruro dentro de los tejidos corporales.

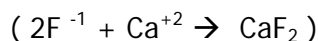
El HF produce dos tipos de quemadura, la primera involucra el inmediato daño a tejido causado por los iones hidrógeno y necrosis-licuefacción que puede continuar a pesar de la descontaminación de superficie. La segunda etapa es atribuida al ión fluoruro libre del ácido que puede llegar a penetrar profundamente y continuará hasta que el ión haya sido neutralizado.

Una vez que el ión fluoruro está libre, va en busca del calcio y magnesio externo, y forma sales insolubles de fluoruro. Esta acción disminuye el contenido de calcio y magnesio en las membranas celulares, incrementando la permeabilidad al potasio. El cambio iónico debido al potasio es responsable por el dolor extremo asociado con la exposición con HF. Como el calcio está inmovilizado, el resultado es la formación de anomalías tisulares, deterioro del metabolismo celular, daño celular y muerte celular con una necrosis tisular subsecuente. Si el ión fluoruro no está completamente atado en los tejidos superficiales éste



avanzará y descalcificará hueso causando hipocalcemia, arritmia cardíaca y muerte potencial.<sup>10</sup>

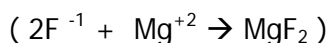
La acción del HF es atrapar calcio donde el contacto ocurra ya sea en piel u otras partes del cuerpo. En la interfase tejido-aire, el HF penetra a la célula como molécula y una vez absorbido, forma sales solubles las cuales son completamente dissociables ( $\text{HF} \rightarrow \text{H}^+ + \text{F}^-$ ). La disociación es extremadamente rápida y es altamente favorecida a pH fisiológico de 7.4. El ion fluoruro es el villano y ataca causando necrosis-licuefacción (consistente con daño alcalino, no daño ácido) del tejido blando y destrucción del tejido de soporte, por la formación del fluoruro de calcio insoluble.



Su acción es distinta de otros ácidos, los cuales son rápidamente neutralizados, la destrucción y neutralización de tejidos por HF puede proceder por días. Aunque el lavado es efectivo en la remoción del ácido superficialmente, esto no afecta al  $\text{F}^-$  el cual puede penetrar rápidamente.

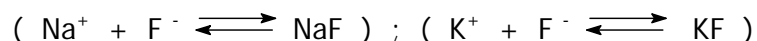
Debido a que el calcio es necesario para la vida celular, esta reacción puede causar muerte celular en corto tiempo. Si la exposición cubre una gran superficie dérmica, se inactivan cantidades excesivas de calcio quedando cantidades inadecuadas de  $\text{Ca}^{2+}$  disponibles para las funciones vitales. Esto causa hipocalcemia, la cual hace que la función cardíaca disminuya, los latidos se vuelven anormales apareciendo arritmias cardíacas (fibrilación ventricular). El daño a hígado y riñón también puede ocurrir.

El ion fluoruro puede también ligar al magnesio y formar  $\text{MgF}_2$  insoluble:



El ligamiento del magnesio causa hipomagnesemia, una disminución anormal del contenido de magnesio del plasma sanguíneo, el cual causa hiperirritabilidad neuromuscular (una patología responsable del estímulo escaso de músculos y nervios).

También se consideró la formación de otras sales fluoradas solubles:



Estas sales son muy tóxicas a altas concentraciones. Actúan directamente como veneno celular interfiriendo con los mecanismos enzimáticos.<sup>6</sup>

Cuando un individuo se ha expuesto a una solución de HF, la reacción que ocurre es rápida, llegando a presentarse vómitos, diarrea y deposiciones que generalmente vienen acompañados de sangre. Los túbulos renales y el epitelio son también necrosados y sangran. Los niveles de sangre del cuerpo se dilatan y se observan numerosas hemorragias en muchos tejidos. Los iones de calcio también regulan el equilibrio neuromuscular y su ausencia da por resultado un disturbio del mismo, induciendo a su vez, severas convulsiones y dolorosos espasmos musculares.

La degeneración del metabolismo del calcio depende de la cantidad de ácido fluorhídrico o fluoruros absorbidos, con la cual, a un alto grado de absorción se pueden deteriorar los centros vasomotores y de respiración, condición suficiente para causar la muerte.

Los fluoruros solubles pueden ser excretados por la piel, causando una sensación de quemadura en la cara y en otras partes del cuerpo. El fluoruro de calcio insoluble es retenido en los huesos, en la piel, y en otras partes del cuerpo. La mayor parte de los cristales de fluoruro de calcio en los huesos deteriora su nutrición y da paso a la anemia aplásica.

### 2.2.1 Niveles de fluoruros en el cuerpo humano <sup>35,36</sup>

El flúor se encuentra naturalmente como elemento en el agua, la tierra y en los tejidos de plantas y de animales. Se halla comparativamente en grandes cantidades en huesos y dientes y por tanto cuando es ingerido, la cantidad de fluoruro incrementa en el contenido de las estructuras antes mencionadas. Se encuentra en menor cantidad en la epidermis del pelo, en testículos y en otros órganos.

En el hueso normal se ha reportado que el contenido de flúor va desde 0.03% a 0.065%.

Tabla 8. Contenido del flúor intracelular y en líquidos corporales <sup>35,36</sup>

Sitio de estudio	Sangre completa	Plasma	Células rojas
Contenido ( $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ )	28 rango (11 - 45)	28 rango (10 - 45)	27 rango (11 - 44)

Aunque estos datos dependen de la cantidad de fluoruro presente en los alimentos y agua ingeridos, así como también va a depender de la edad, ya que se reporta mayor cantidad de flúor depositado en huesos, en personas de edad avanzada.

### 2.2.2 Farmacocinética del HF <sup>30</sup>

Dinámica de la absorción, distribución y eliminación de fármacos.

Debido a la extensa presencia del fluoruro en los elementos bióticos y abióticos naturales, un sistema regulador en animales sirve para equilibrar la fluctuación de la ingesta diaria. Un estudio farmacológico en conejos mostró que el fluoruro en suero es un pronóstico

del buen estado en equilibrio de las concentraciones en otros órganos del cuerpo. Hay una falta de evidencia del control hemostático de los niveles de flúor en el suero, pero las fluctuaciones diarias del fluoruro en sangre son compensadas con un intercambio pequeño de aproximadamente 30% por la acción disminuida en el sistema óseo, el cual contiene el 99.7% de fluoruro en el cuerpo, y por la eliminación del fluoruro que no es absorbido en el tracto gastrointestinal.

Existe una relación directa entre la ingesta y el fluoruro en suero sanguíneo y del cordón umbilical, así como en huesos, orina, leche, saliva y placenta.

El fluoruro se absorbe a partir del tracto gastrointestinal, se distribuye principalmente en los compartimientos extracelulares y luego en el total de fluidos corporales.

Se han descrito decesos a partir de quemaduras del ácido fluorhídrico; en un caso con solamente 2.5% de superficie corporal expuesta con daño adicional al tracto respiratorio con pulmonía y un edema pulmonar hemorrágico, debido a la rápida absorción ocurrida en los primeros momentos del accidente.

La ingestión de sales fluoradas en cantidades anormales generalmente da por resultado un almacenamiento extensivo de fluoruros en el esqueleto. La evidencia obtenida de experimentos en humanos indica que el fluoruro puede ser almacenado en el tejido por meses o incluso por años con una ingesta diaria de fluoruro de sodio de 12 a 20 mg. De la cantidad absorbida 37 a 48% se almacenó en tejidos y mayoritariamente en huesos y dientes. Un 10 a 30 mg/100mg de sustancia se encontró en los huesos, en contraste de 0.02 a 0.08 mg/100 mg de sustancia en tejidos blandos. En casos de soluciones de fluoruros se han detectado cantidades apreciables de  $F^-$  en uñas y cabello.

La clarificación del plasma de 0.1 mg/kg hr incluye la clarificación renal y extrarrenal (aproximadamente 110 mL/min) la cual se aplica principalmente en el compartimiento óseo. El contenido de fluoruro en suero normal es de 0.01 a 0.04 mg/L, en órganos blandos es de 0.2 a 0.8 mg/kg de tejido seco.

En humanos la ingesta prolongada de fluoruro en el agua potable incrementa los niveles de  $F^-$  en plasma en forma directamente proporcional a la concentración. Una concentración de fluoruro en el agua potable de 1 mg/L causa niveles de aproximadamente 0.02 mg/L en plasma, la de 2 mg/L da por resultado 0.035 mg/L en plasma. Si el fluoruro se administra en solución o en un medio ambiente ácido, la absorción se da rápidamente en más lugares, porque la relación directa de la toxicidad de las concentraciones en plasma aumenta.

Los síntomas de la intoxicación con fluoruros, usualmente ocurren dentro de una hora, presentándose desde la salivación, dolor abdominal, náusea, vómito y en algunos casos diarrea con soluciones de concentración baja, extendiéndose a reflejos hiperactivos, convulsiones tónico-clónicas, y en casos muy severos, puede ocurrir la muerte, usualmente a partir de deterioros cardiorrespiratorios. Si la función del riñón es deteriorada, la excreción de fluoruros puede ser muy lenta; aparentemente una dosis moderadamente mediana causa la muerte bajo ciertas condiciones.

El contenido de fluoruro en suero se eleva a 56.2 mg/L después de la ingesta de ácido fluorhídrico. Pero los hechos fatales ocurren después de las quemaduras con el ácido fluorhídrico, ya que los niveles de flúor en suero van de 3 mg/L a 4.17 mg/L, siendo una hazaña el caso de un niño que sobrevivió debido a la intensa terapia teniendo una concentración de fluoruros en suero de 14 mg/L. Las concentraciones de fluoruro

postmortem en órganos blandos se hallan en el mismo orden de magnitud. Un decremento extensivo de los niveles de calcio se observó en el caso de una persona fatalmente quemada (22-35 mg/L; rango normal 88-103) a pesar de la administración intravenosa de calcio (280 meq  $\text{Ca}^{2+}$ ) durante las últimas 4 horas de su vida. Adicionalmente, las concentraciones de magnesio en suero fueron reducidas a 6 y 19 mg/L (rango normal 19.9 – 27.5). Una inhalación crónica de humos de ácido fluorhídrico provocó la concentración urinaria de fluoruros de 12.02 mg/L en tres empleados; después de la instalación de una exhaustiva ventilación local, el valor fue reducido a 1.41 mg/L (rango normal 0.43-3.5 mg/L).<sup>30</sup>

El promedio de la excreción urinaria de fluoruro en el hombre es de 0.4 a 1.0 mg por día. Con una ingesta normal de 6mg de fluoruro diariamente los desechos urinarios y fecales se equilibran. La magnitud de la excreción urinaria varía directamente con las cantidades de fluoruro absorbido, con altos niveles de ingesta, la excreción urinaria aumenta, pero la excreción del fluoruro almacenado se mantiene por meses o años. El riñón excreta un promedio de 77% del fluoruro absorbido, a través de la transpiración de piel se elimina un 24%, la otra porción se excreta por medio de las secreciones intestinales cuando la sudación es excesiva, la fracción total de fluoruros en el sudor puede alcanzar casi la mitad; alrededor del 90% de fluoruro filtrado por los glomérulos se reabsorbe en los túbulos renales.<sup>37</sup>

La eliminación a dosis bajas (2-5 mg) ocurre con una característica logarítmica de eliminación y vida media de 3 a 4 h.

### 2.2.3 Farmacodinamia del HF <sup>30,38</sup>

Mecanismos de acción y relación entre la concentración y efecto de los fármacos.

Las acciones farmacológicas del fluoruro con la excepción de sus acciones sobre huesos y dientes, pueden clasificarse como tóxicas.

El fluoruro es un inhibidor de varios sistemas enzimáticos, disminuye la respiración tisular y la glucólisis anaerobia. El fluoruro también es un anticoagulante útil in vitro porque se une al  $\text{Ca}^{2+}$ . También inhibe la glucólisis en eritrocitos.

El ejemplo mejor conocido de un efecto inhibitorio es la competencia de enolasa por las concentraciones excedentes de fluoruro 0.03 mM (0.6 mg/L) en presencia de 5 mM fosfato.<sup>30</sup> Otras enzimas inhibidas por el fluoruro son la ácido fosfatasa, ATPasa, succínico deshidrogenasa, y colinesterasa. La inhibición de la síntesis de proteínas es el principal efecto citotóxico del fluoruro, en ella el metabolismo celular y en particular la ruta metabólica glicolítica no son afectados in vivo por la inhibición de la enolasa. Sin embargo los parámetros que fueron afectados por las concentraciones de fluoruro causando un incremento del efecto inhibitorio fueron la síntesis de DNA y la actividad de la ornitina descarboxilasa, los resultados fueron asumidos en base al decremento de la síntesis de proteínas.<sup>38</sup>

### 2.2.4 Mecanismo de acción del calcio como restaurador(regulador) <sup>38</sup>

El calcio es el principal catión bivalente extracelular en el cuerpo. El varón y la mujer

adultos normales poseen alrededor de 1300 y 1000 g de  $\text{Ca}^{2+}$ , respectivamente, de los cuales más del 99% se encuentra en los huesos. Hay pequeñas cantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  en líquidos extracelulares y, en menor grado, dentro de las células donde su concentración ionizada en situaciones basales es de alrededor de 0.1  $\mu\text{M}$ .

Es esencial para muchos procesos importantes, entre ellos activar reacciones enzimáticas, excitabilidad neuronal, liberación de neurotransmisor, manutención de la integridad de la permeabilidad capilar, contracción muscular y cardíaca, los músculos liso y esquelético, la función renal, la respiración, integridad de membrana celular y coagulación de la sangre. El calcio también juega un rol en la liberación y almacenamiento de neurotransmisores y hormonas, en la formación y canal de salida de aminoácidos, en la absorción de la cianocobalamina (vit B12) y la secreción de la gastrina. Además, muestra una función de segundo mensajero para las acciones de muchas hormonas. Para llevar a cabo esas diversas funciones, el  $\text{Ca}^{2+}$  debe estar disponible en la concentración apropiada. En plasma humano, este ión circula a una cifra de alrededor de 8.5 a 10.4 mg/dL (2.1 a 2.6 mM). Casi 45% está unido a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, y aproximadamente 10% forma complejos con amortiguadores aniónicos, como citrato y fosfato. La fracción restante, el  $\text{Ca}^{2+}$  ionizado, es el componente que ejerce efectos fisiológicos y, cuando se reduce, origina síntomas de hipocalcemia. Por consecuencia, es imposible interpretar cualquier valor dado de calcio plasmático total sin corregir para la concentración de proteínas plasmáticas. La regulación de las concentraciones extracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  se encuentra bajo control endócrino estrecho, que influye sobre su entrada en el



intestino y su salida por los riñones, y que regula un reservorio esquelético grande para retiros en momentos de necesidad.

La acción intrínseca del calcio como regulador de los niveles en sangre depende de la concentración de la solución y el tipo de compuesto utilizado, para nuestros fines se revisó el gluconato de calcio con el que se han tenido mejores resultados administrándolo por vía IV y tópica en exposiciones al HF vía cutánea y por inhalación.

El gluconato de calcio en inyección (una solución al 10%; 9 mg de  $\text{Ca}^{2+}$ /mL) es una fuente fácilmente disponible de calcio, y la administración de esta sal por vía intravenosa es el tratamiento más adecuado en la tetania grave de origen hipocalcémico. Los pacientes con hipocalcemia de moderada a grave se tratan mediante suministro lento, por vía intravenosa, de gluconato de calcio, 10 a 15 mg/kg de peso corporal de  $\text{Ca}^{2+}$  durante cuatro a seis horas. Dado que la ampollita habitual de 10 mL de una solución al 10% sólo contiene 90 mg de  $\text{Ca}^{2+}$ , es posible que se requieran muchas de ellas. No se emplea la vía IM porque pueden formarse abscesos en el sitio de la inyección. Para controlar síntomas más leves de hipocalcemia, bastan los medicamentos por vía oral, a menudo en combinación con vitamina D o uno de sus metabolitos activos. Las dosis promedio para pacientes con hipocalcemia constan de gluconato de calcio, 15 g/día en dosis divididas. El gluconato de calcio (10 a 30 mL en una solución al 10%) puede revertir algunas de las acciones cardiotóxicas de la hiperpotasemia, en tanto otros esfuerzos están en proceso para disminuir las cifras plasmáticas de  $\text{K}^+$ .

### 2.2.5 Farmacocinética del gluconato de calcio <sup>14</sup>

La administración intraperitoneal del gluconato de calcio causa principalmente la excreción del anión gluconato inalterado en la orina mientras que el resto es metabolizado (ácido glucónico y compuestos de calcio). El 20% de la dosis de gluconato de calcio se absorbe a partir del intestino.

El ácido glucónico y sus derivados son no tóxicos y bien tolerados en humanos, ya que no se ha tenido evidencia de irritación gástrica o renal en pacientes tratados con esos compuestos. El ácido glucónico es bien tolerado por el sistema digestivo, es de relativamente baja toxicidad cuando es inyectado parenteralmente, y no ha sido obvia una acción fisiológica negativa. Pueden ocurrir elevaciones transitorias en el plasma de los niveles del 11-hidrocorticosteroides cuando se administra calcio intravenoso, pero regresan a valores normales después de 1 hora. El gluconato de calcio intravenoso puede producir valores de falsos negativos por suero y magnesio urinario. <sup>25</sup>

### Distribución del calcio en el organismo <sup>25,38,39,40</sup>

El hueso actúa como un gran reservorio y amortiguador de ( $\text{Ca}^{+2}$ ) y ( $\text{PO}_4^{-3}$ ). Los niveles de éstos dos iones ayudan dentro de un estrecho límite por un péptido paratiroideo llamado hormona paratiroidea (PTH) la cual incrementa en el hueso la movilización del calcio, la absorción intestinal y decremento de la excreción renal de calcio; y un segundo péptido de origen tiroideo, calcitonina, la cual tiene una acción opuesta por el decremento del calcio

liberado de huesos y por el incremento de la excreción de calcio y fósforo por el riñón. La vitamina A está también involucrada, principalmente en la absorción intestinal de calcio.

Los mecanismos celulares del transporte de calcio en intestino y riñón muestran semejanzas importantes, pero las regulaciones hormonales son diferentes en los dos órganos. El riñón juega un doble papel en la homeostasis del calcio: primero, se excreta calcio, el cual es absorbido dentro del intestino (o reabsorbido por los huesos); y segundo, al mismo tiempo actúa como un órgano endócrino que controla la absorción intestinal del calcio. En la parte proximal del duodeno ocurre transporte activo dependiente de la vitamina D y la PTH, lo que explica que una fracción grande de la captación total de  $\text{Ca}^{2+}$  en todo el intestino delgado es debido a la difusión facilitada (y/o absorción pasiva). Pero también hay una pérdida diaria obligatoria de calcio por el intestino, de unos 150 mg/día, que refleja el mineral contenido en las secreciones mucosas y biliares, así como en las células intestinales desprendidas.

La excreción urinaria de  $\text{Ca}^{2+}$  es el resultado neto de la cantidad filtrada en el glomérulo y la cantidad resorbida; cada día se filtran unos 9 g de  $\text{Ca}^{2+}$ . La resorción tubular es muy eficaz, más de 98% del  $\text{Ca}^{2+}$  filtrado regresa a la circulación. La eficacia de la resorción está altamente regulada por la hormona paratiroidea (PTH), pero también está influida por el sodio filtrado, la presencia de aniones no resorbidos y los diuréticos (estos últimos actúan sobre la rama ascendente del asa de Henle, aumentan la calciuresis). Durante la lactancia se secretan cantidades importantes de calcio en la leche y el sudor también hace una pequeña contribución a las pérdidas diarias.<sup>38</sup>

Estas interacciones se resumen en el decremento del calcio sérico debido a la deposición incrementada en los huesos que estimula la paratiroides para secretar la PTH (hormona paratiroidea). La regulación de un minuto a otro del  $\text{Ca}^{2+}$  plasmático se debe al efecto de la hormona paratiroidea sobre los túbulos renales. La PTH actúa en los riñones incrementando la reabsorción del calcio y por tanto disminuyendo su pérdida en la orina, lo que estimula la síntesis de la hormona  $1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$  (1,25-dihidroxicolecalciferol), que estimula la absorción del calcio a partir del intestino, induciendo la síntesis de la  $24,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$  (24,25-dihidroxicolecalciferol) en el riñón. La  $24,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$  suprime la secreción de PTH y previene la hipertrofia de las glándulas paratiroides.

La eficacia de la absorción intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  guarda una relación inversa con la ingestión de calcio, de modo que una dieta con bajo contenido de este elemento genera un incremento compensatorio de la absorción fraccionaria debido, en parte, a activación de vitamina D. En personas normales, el calcio en la dieta sólo influye levemente sobre el  $\text{Ca}^{2+}$  urinario.

Casi todo el calcio ingerido presente en el estómago está generalmente en forma iónica por las bajas condiciones de pH. Sin embargo cuando el calcio entra al intestino, las condiciones son más neutras (pH entre 6 y 7) y el calcio puede precipitar como fosfato de calcio insoluble, dependiendo de la cantidad de fosfato presente, aunque el cuerpo es incapaz de absorber esos precipitados de fosfato de calcio.

Por lo anteriormente citado, se hace notar la importancia de los múltiples controles hormonales que proveen alta estabilidad de la concentración del calcio extracelular, y la

adaptación para intercambiar las demandas de calcio sin mayores cambios en los niveles de calcio sérico.<sup>39</sup>

### 2.2.6 Farmacodinamia del gluconato de calcio<sup>39</sup>

El calcio es una parte integral de muchos sistemas proteínicos que comprometen los procesos de coagulación sanguínea. Las proteínas dependientes de la vitamina K constituyen un clase de proteínas de construcción de calcio que exhiben afinidad intermedia para el calcio, pero se tienen varios sitios de calcio.

Las funciones de calcio son mantener la apropiada conformación proteínica y la subsecuente construcción de estas proteínas a membranas fosfolipídicas. La construcción de membranas, junto con la asociación simultánea de proteína-proteína, produce una estrecha construcción de proteínas en el lugar donde es apropiado para las membranas citosólicas que han sido expuestas y donde es necesaria la coagulación. Este modo preciso de construcción de calcio a  $\gamma$ -carboxiglutamato en la proteína sigue siendo desconocida, como es la estructura química exacta en la interfase de la membrana proteínica.

A decorative border with a repeating geometric pattern of interlocking circles and lines, framing the central text.

# Capítulo III

## **Tratamientos alternativos**

### 3.1 Vías de administración de los tratamientos por exposición cutánea al HF<sup>10,18,41,42</sup>

Generalmente los tratamientos para este tipo de exposición son utilizados como soluciones inyectables y aplicación inter e intradérmica (preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de o los principios activos y aditivos en agua y uso interno adicional como es el caso de las soluciones oftálmicas y óticas que deben ser soluciones estériles).

También se conocen los geles (preparación semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida) se usan frecuentemente por su fácil y eficaz resultado observado en investigaciones anteriores.

Se ha reportado una nueva forma de vía de administración, la llamada compresa helada empapada de la sustancia en cuestión (es una gasa estéril mojada de solución contenida en un baño de hielo), la cual por estar a temperaturas bajas da una sensación de alivio al dolor al momento de la aplicación, y disminuye la absorción y penetración de iones fluoruros, por constricción de los vasos sanguíneos en los tejidos dérmicos, reduciendo el daño tisular; este método alternativo es una forma fácil y sencilla de aplicar los primeros auxilios después de ocurrida la exposición con HF, siendo la compresa helada una vía momentáneamente eficaz.

Los resultados de la investigación vía compresa helada, se informan en conjunto con la sustancia utilizada, siendo lo más relevante esta última, pues se buscó evaluar y comparar tanto los resultados como los datos histopatológicos arrojados del estudio de 4 compuestos

utilizados, (se analizó el grosor del daño de tejido tanto de las lesiones tratadas como de las intratadas, control) observando de esta manera el grado benéfico de las sustancias para los tejidos superficiales y profundos de la piel, la epidermis, dermis y subdermis.<sup>41</sup>

El cuarto método de administración que se encontró es la liberación iontoforética que puede ser usada en quemaduras de concentraciones del HF mayores al 20%; dicho método es una transferencia dérmica de fármacos ionizables, donde moléculas cargadas eléctricamente son impulsadas por un campo eléctrico externo para cruzar la piel (transporte facilitado de compuestos); cuando se aplica la iontoforésis las fuerzas de campo eléctrico generadas por compuestos cargados se mueven disminuyendo su gradiente electromotriz. Por lo tanto, la iontoforésis mejora la penetración y transporte transdérmico del calcio; aunque la estructura de la matriz lipídica intercelular dérmica es compleja y los espacios intercelulares estrechos, son llenados con regiones hidrofóbicas e hidrofílicas. Las regiones hidrofóbicas consisten de arreglos de llenado estrechos y casi enteramente de cadenas hidrocarbonadas lipídicas, las cuales contribuyen a esta impermeabilidad a más compuestos.

Cuando la iontoforésis es aplicada, un campo eléctrico puede alterar la estructura de la matriz lipídica, la cual disminuye su impedancia e incrementa la permeabilidad química.

Se tiene que recalcar que para este tipo de vía de administración no fue utilizado el gluconato de calcio, sino el cloruro de calcio y SSI (solución salina isotónica). En el experimento in vitro, a los animales utilizados se les cortó el grosor completo de la espalda. El transporte transdérmico del calcio fue examinado a través de un aparato llamado difusor celular de flujo vertical.<sup>42</sup>



Una única pieza montada horizontalmente sobre la piel, separó las cámaras catódica y anódica del lado de la membrana a partir del receptor celular que se inmergió en la superficie dérmica. El volúmen celular fue de 67 mL, y el área efectiva fue de 12.56 cm<sup>2</sup>. El receptor celular tuvo dos orificios para la circulación de agua de la chaqueta que fue mantenida a 37°C durante el experimento. Se puso un agitador dentro del receptor celular para mantener el fluido homogéneo. La corriente liberada de los electrodos fue hecha con cables de aluminio. Una batería comercial de 1.5 V fue usada para mantener la corriente constante que pasaba a través de los electrodos. El voltaje y la temperatura fueron monitoreados continuamente durante el experimento. Las cámaras catódica (+) y anódica (-) fueron llenadas con 6 mL de solución salina y cloruro de calcio (1 meq/mL). El receptor celular fue llenado con solución salina, y un volumen de 0.5 mL de sol. salina fue extraído a tiempos asignados a partir del lado hueco para medir de la concentración de calcio. Un volumen igual de SSI fue reemplazado después de cada muestreo. La concentración de calcio fue determinada por el método complejométrico de ortocresoltaleína, y expresado en mg/dL.<sup>42</sup>

### **3.2 Tratamientos alternativos para la exposición al HF por vía tópica**<sup>2,10,41</sup>

#### **3.2.1 Leche de magnesia de Phillips (hidróxido de magnesio y aluminio)**

Hidróxido de magnesio (Mg(OH)<sub>2</sub>) PM: 58.32 Insoluble en agua, polvo amorfo, soluble en ácidos diluidos; imparte una ligera reacción alcalina al agua, pH acuoso= 9.5 – 10.5.

Absorbe CO<sub>2</sub> en presencia de H<sub>2</sub>O. Es antiácido, catártico, laxante.

Hidróxido de aluminio.  $(\text{Al}(\text{OH})_3)$  PM:77.99 Antiácido, soluble en soluciones acuosas alcalinas o en  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y otros ácidos fuertes en presencia de poca agua. Absorbe ácidos y  $\text{CO}_2$ .<sup>2</sup>

Esta suspensión fue investigada debido a que se sabe que las sales de magnesio y antiácidos interfieren con la absorción de la ingesta de fluoruro debido a que el magnesio atrapa al  $\text{F}^-$  por lo que de esta manera el  $\text{F}^-$  no está disponible para acomplejarse con el calcio tisular. Además las investigaciones han demostrado que el antiácido Mylanta(marca registrada)<sup>36,41</sup>, también reduce el daño de tejido en conejos expuestos al HF.

Las compresas (3 capas de  $2 \times 2 \text{ in}^2$  de gasa estéril suave) fueron sumergidas en leche de magnesia de Phillips fría, la cual fue mantenida en un baño de agua que contenía cubos de hielo a temperatura de  $0.8$  a  $2.1 \text{ }^\circ\text{C}$  y entonces se aplicaron a los sitios dérmicos expuestos al HF. Las compresas sumergidas en la solución fueron cambiadas cada 3 min en un periodo de tratamiento de 3 horas.

Los resultados de la patología microscópica de las quemaduras ocasionadas por la exposición y tratadas con esta solución demostraron ser efectivas en las capas: epidérmica y dérmica para quemaduras superficiales.

Para quemaduras profundas de HF fueron clasificadas como el tratamiento menos efectivo de los tres alternativos mencionados en el artículo consultado, aunque se mostró eficacia en la capa subdérmica.

### **3.2.2 Compresas heladas de cloruro de Zefirán (cloruro de benzalconio)**

Cloruro de benzalconio, cloruro de alquilbencildimetilamonio ó Zefirán. Muy soluble en

agua, alcohol, acetona. La sustancia anhidra es muy soluble en benceno y poco soluble en éter dietílico.

Eficaz como desinfectante de heridas irritantes. Uso como desinfectante contra virus(antiséptico tópico).<sup>2</sup>

Mostraron su eficacia en las quemaduras superficiales o de corta exposición, puesto que los resultados enfatizaron que fue más eficaz que las otras terapias.

Solución fría de Zefirán mantenida en un baño de agua conteniendo cubos de hielo a temperatura de 1.3 a 2.5 °C, se aplicó a compresas (consistiendo en 3 capas de 2x2 in<sup>2</sup> de suave gasa) cubriendo los sitios expuestos al HF. Las compresas permanecieron en el lugar por 3 horas y solución fresca de Zefirán les fue administrada cada 3 min con una jeringa de mayor volumen.

Los resultados de la patología microscópica de las quemaduras superficiales ocasionadas por la exposición al HF y tratadas con esta solución demostraron reducir el daño de tejido más efectivamente en la capa epidérmica y sobre todo en la capa dérmica en comparación con los otros tratamientos; en la subdermis no se observaron rastros de lesión. Con respecto a las quemaduras profundas se mostró ser equivalentemente eficaz en la reducción del daño de tejido en las capas epidérmica y dérmica junto con los otros dos tratamientos (gluconato de calcio y acetato de calcio). En la capa subdérmica fue también clasificado comparable y aparentemente como muy efectivo junto con los otros tratamientos.

### **3.2.3 Compresas heladas de acetato de calcio al 10%**

Acetato de calcio PM: 158.17,  $C_4H_6CaO_4$ . Muy higroscópico, cristales en forma de

bastón. En calentamiento arriba de  $60^{\circ}$  se descompone a acetona y  $\text{CaCO}_3$ . Tiene una densidad de 1.5. Soluble en agua; ligeramente soluble en metanol, prácticamente insoluble en etanol, acetona y benceno. <sup>2</sup>

Las compresas heladas de esta solución demostraron ser eficaces en todas las capas de piel, sobresaliendo su efecto para tejidos profundos a partir de exposiciones breves al HF (menos de 9 min).

La solución fría de acetato de calcio se mantuvo en un baño de agua conteniendo cubos de hielo a temperatura de  $1.6$  a  $2.1^{\circ}\text{C}$ , se aplicó a compresas cubriendo los sitios expuestos al HF cada 3 min x 3 horas. Esta solución resultó ser menos eficaz que los otros tratamientos en la capa epidérmica de tejidos superficiales así como también en la dermis, ya que los resultados no fueron favorables y fue clasificado como el tratamiento menos efectivo.

Sin embargo, para quemaduras profundas, las compresas heladas de acetato de calcio al 10% mostraron ser equivalentes en eficacia al Zefirán y gluconato de calcio para reducción del daño de tejido en la capa dérmica y subdérmica, mostrando un mejoramiento en todos los casos. En la capa epidérmica los resultados fueron comparablemente efectivos con los otros tres tratamientos. <sup>41</sup>

### **3.2.4 Solución de Hexafluorine (Hexafluoruro)** <sup>10,42,43</sup>

Poco se sabe de la composición de esta solución hipertónica, anfotérica y quelante, ya que se encuentra patentada por unos laboratorios franceses llamados Prevor que son los que la manufacturan, pero los resultados en artículos relacionados muestran que su eficacia debe ser tomada en cuenta para manejarlo como un buen tratamiento alternativo.

El hexafluorine es usado como un tipo de lavado acuoso y es igualmente efectivo tanto en piel como en ojos. Tiene la habilidad de ligar tanto al ión  $H^+$  como al ión  $F^-$  previniendo quemaduras caústicas y envenenamiento sistémico por fluoruro. Los productores del hexafluoruro recomiendan que sea utilizado de inmediato, dentro del tiempo de 2 minutos después de ocurrida la exposición. El hexafluoruro reemplaza la necesidad del lavado inicial con agua, lo que acorta el tiempo de espera del tratamiento, ya que se aplica enseguida.

Los resultados muestran que si se usa dentro del margen de tiempo recomendado previene efectos adversos. Si el hexafluoruro fuera utilizado por ejemplo, después de 1 hora ocurrida la exposición, éste podría ser efectivo en el tratamiento de cualquier daño, pero no podría corregir los daños que ya han ocurrido. No se han observado quemaduras secundarias después de la contaminación con este producto, y rara vez es requerido un tratamiento adicional.

En 1995 un trabajador sufrió una exposición ocular y dérmica involucrando HF al 40% donde sus ropas fueron saturadas con éste. Posterior a la exposición su ropa fue desgarrada de su cuerpo y sus colaboradores lo enjuagaron con hexafluorine. Sus ojos fueron enjuagados una vez más con el producto y él fue llevado al hospital donde fue examinado. No se encontró daño y él regresó a trabajar al siguiente día.

Se ha descubierto que el hexafluorine liga al ión hidrógeno 100 veces más que el gluconato de calcio.

Otro estudio reciente fue el de 120 conejos albinos de Nueva Zelanda, separados en 6 grupos y expuestos al HF al 70%. La exposición fue llevada a cabo empleando una pieza de

papel filtro, saturada en HF, en un área superficial corporal menor a 1%. Después de la exposición, las áreas fueron enjuagadas con agua por 5 min seguidos por la aplicación de gel de gluconato de calcio al 2.5%, o descontaminación con hexafluoruro por 3 min a una velocidad de 0.2 L por min. Las observaciones fueron hechas a 10 min, 1 hora, 2 horas, y cada 24 horas por 6 días. No hubo quemaduras visibles en los conejos tratados con gluconato de calcio a 10 min, 1 hora y 2 horas; sin embargo, las quemaduras fueron visibles en el primer y segundo día y fueron severas del tercero hasta el sexto día. Los conejos irrigados con hexafluorine no mostraron quemaduras en ningún momento del estudio.

Otro estudio animal fue conducido usando 62 ratas Charles River Wistar macho adultas, las cuales fueron divididas en grupos de 20 animales y las 2 restantes fueron utilizadas como controles inexpuestos. A todas las ratas se les indujo quemaduras por la aplicación de 1 cm<sup>2</sup> de papel filtro saturado con HF al 70 % en la piel. Entonces los tres grupos fueron tratados usando 3 métodos diferentes: irrigación de agua sola, irrigación de agua más solución de gluconato de calcio y enjuague con hexafluorine solo. Los niveles de calcio en suero se midieron para determinar si ocurría la hipocalcemia y si había diferencias en los animales sobre el tiempo de experimentación en los diferentes métodos de tratamiento. Con la irrigación de agua sola y la irrigación de agua más solución de gluconato de calcio, se presentó hipocalcemia a partir de 10 min a 4 horas posteriores a la exposición. Sobre un periodo de 5 días, los niveles de calcio en suero regresaron a la normalidad. Con la irrigación de hexafluorine, no se vió una deficiencia pronunciada de calcio a las 4 horas y esto fue en los primeros dos grupos de animales. En el quinto día marcado, los niveles de calcio fueron similares a los de los animales control.

### 3.3 Disponibilidad del gluconato de calcio<sup>10,21</sup>

Desde que se aprobó por la FDA en EU como una sustancia GRAS, el gluconato de calcio ha sido el tratamiento estándar para quemaduras por exposición al HF. El gluconato de calcio puede ser comprarse a través de una variedad de vendedores o prepararse a conveniencia, mezclando una ampolleta de 10 mL (10%) con 1 onza de gel lubricante de KY. Las soluciones de lavado de ojos, pueden ser elaborarse mezclando una ampolleta de 10 mL (10%) con 90 mL de solución salina para conseguir una solución de gluconato de calcio al 1%. A pesar de que la vida de anaquel de estas mezclas no se haya determinado, se recomienda reemplazarlas después de un período de 6 meses.

### 3.4 Costos de gluconato de calcio.<sup>10</sup>

Las compañías disminuirán costos si decidieran hacer sus propias mezclas de soluciones de gluconato calcio, sin embargo muchas optan por comprarlas a los manufactureros. El gluconato de calcio es vendido por Pharmascience Inc. en Québec, Canada a un costo aproximado de \$280 a 290 pesos por tubo de 25 g, más un cargo adicional del 5% adicional por manejo y envío. También son disponibles los paquetes de 6 y 12 tubos a un costo menor por comprarse al mayoreo. Attard's Minerals en San Diego California, vende el gel de gluconato de calcio en presentaciones de 30 g a un precio aproximado de \$290 pesos y en tarros de 60 g a un precio estimado a los \$420 pesos; aunque existen compañías donde la presentación de 25 g tiene un precio entre \$300 y 330 pesos.

La solución de gluconato de calcio al 10% utilizada para inyecciones e infusiones intra-arteriales puede encontrarse en las farmacias hospitalarias a un costo aproximado de \$100 a 150 pesos por ampolleta de 10 mL.

En algunos casos el gel de gluconato de calcio ha provisto ser suficiente para detener el daño a partir de la exposición con HF, sin embargo en muchos casos, un tratamiento adicional es necesario, y las visitas hospitalarias llegan a durar desde horas hasta días.

El costo de una estancia hospitalaria ha sido reportada alrededor de \$600 u \$800 pesos por noche no incluyendo gastos adicionales como costos de medicamentos y tratamiento; además el empleado en varias ocasiones llega a pagar consultas con médicos privados. Cuando se suman los costos, se encuentra que el tratamiento para exposiciones severas al HF con gluconato de calcio pueden terminar costando arriba de los \$1000 pesos por día durante del tratamiento.



A decorative border with a repeating geometric pattern of interlocking circles and lines, framing the entire page.

## Capítulo IV

# **Discusión y análisis**

El extenso uso del HF en las industrias incluyendo las nuevas como la electrónica y metalmeccánica, hacen más frecuente el peligro de exposición química en los trabajadores implicados en los procesos donde se maneja este tipo de ácido. Debido a su baja constante de disociación el ácido fluorhídrico es altamente lipofílico lo cual facilita una rápida absorción cutánea y por consiguiente una buena distribución sanguínea. Dentro del organismo los iones flúor e hidrógeno se separan, ocasionando fácilmente una segunda quemadura a causa del ion hidrógeno la cual trae como consecuencia formación de escaras, necrosis licuefacción y desprendimiento; mientras que el ion flúor busca al calcio extracelular para así causar hipocalcemia y después la muerte. Por ello es de vital importancia el tratamiento oportuno.

El gluconato de calcio tiene la habilidad de ligar al ion fluoruro para prevenir el envenamiento sistémico, sin embargo tiene una eficacia limitada para ligar al ion hidrógeno y por lo tanto también para este tipo de quemadura, aunque es peligrosa en menor grado comparada con la del fluoruro.

Además de la localización de las quemaduras, el tamaño de las mismas, la concentración del ácido y el lavado inmediato del área afectada, la aplicación del gel de gluconato de calcio para reducir el canal de entrada del ión fluoruro puede prevenir una fatalidad.

Su eficacia en quemaduras oculares continúa en discusión ya que no es recomendado del todo por los efectos colaterales que trae como resultado al final del tratamiento.

La viabilidad aplicativa de la presentación de gluconato de calcio como: gel, compresa helada, inyección e infusión intra-arterial, así como la liberación iontoforética se analiza a continuación.

a) Gel

El uso del gel de gluconato de calcio es muy sencillo, pero ha tenido una eficacia limitada, como el no poder ligar los iones fluoruro que han penetrado profundamente dentro de los tejidos corporales. Lo que es también común del gel, es tener que aplicarlo por un periodo de días o algunas veces semanas, y esto es frecuentemente necesario, seguir su aplicación con inyecciones o infusiones intra-arteriales.

b) Compresa helada

Es una gasa estéril empapada de la solución contenida en un baño de hielo. Pero también tiene la limitante del tiempo de aplicación, ya que pueden ser por periodos largos y las repeticiones durante el día son significativas para el progreso de la recuperación del paciente.

c) Solución inyectable

Las inyecciones de gluconato de calcio son efectivas pero pueden ser dolorosas considerando que las uñas pueden ser removidas, y el gluconato de calcio por sí mismo puede quemar en grado mínimo al entrar al cuerpo. Las infiltraciones intra e inter-arteriales de gluconato de calcio han probado ser efectivas, sin embargo el tratamiento es invasivo y algunas veces resulta en efectos adversos como espasmos arteriales y sangrados locales. En adición, el gluconato de calcio ha limitado su eficacia como un tratamiento para exposiciones oculares y puede producir un efecto tóxico si se inyecta dentro del ojo.

#### d) Método iontoforético de transporte transdérmico

Como ya se mencionó, es un método de administración transdérmica de fármacos ionizables, donde los resultados mostraron que el transporte transdérmico del calcio fué mayor en pieles descubiertas que facilitan la iontoforésis, y más eficaz que la terapia tópica o de infiltración para quemaduras experimentales por ácido fluorhídrico, pues el tamaño de la quemadura y el resultado patológico se mejoró notablemente después de iniciado el tratamiento dentro de los 30 min después de la exposición al HF.

El aparato iontoforético usado es portátil y fácil de aplicar, incluso para ser administrado antes de que el paciente sea transportado al hospital. El único inconveniente es que se usa solamente donde los parches catódico y anódico puedan ser puestos lado al lado de la lesión (no se puede aplicar en lesiones digitales); a la vez que la lesión debe ser de tamaño moderado para observar el resultado esperado, ya que los parches desarrollados para el estudio no son de gran tamaño.

El tratamiento inmediato para quemaduras de HF en el lugar de trabajo es necesario para minimizar el daño de tejido como resultado de la exposición; algunos resultados mostraron que el Zefirán es el tratamiento más efectivo para exposiciones de poco tiempo (quemaduras superficiales) pero no lo es así para exposiciones largas al HF. Por lo que varios estudios sugieren que el gluconato de calcio es por mucho el tratamiento más efectivo en disminuir y retrasar las quemaduras de HF. Aunque en sí los estudios revelan que una proyección del modelo animal en estudio siempre va a ser imperfecta; sin embargo, se reveló a través de estudios, que la piel de cerdo tiene similitudes a la piel humana siendo un

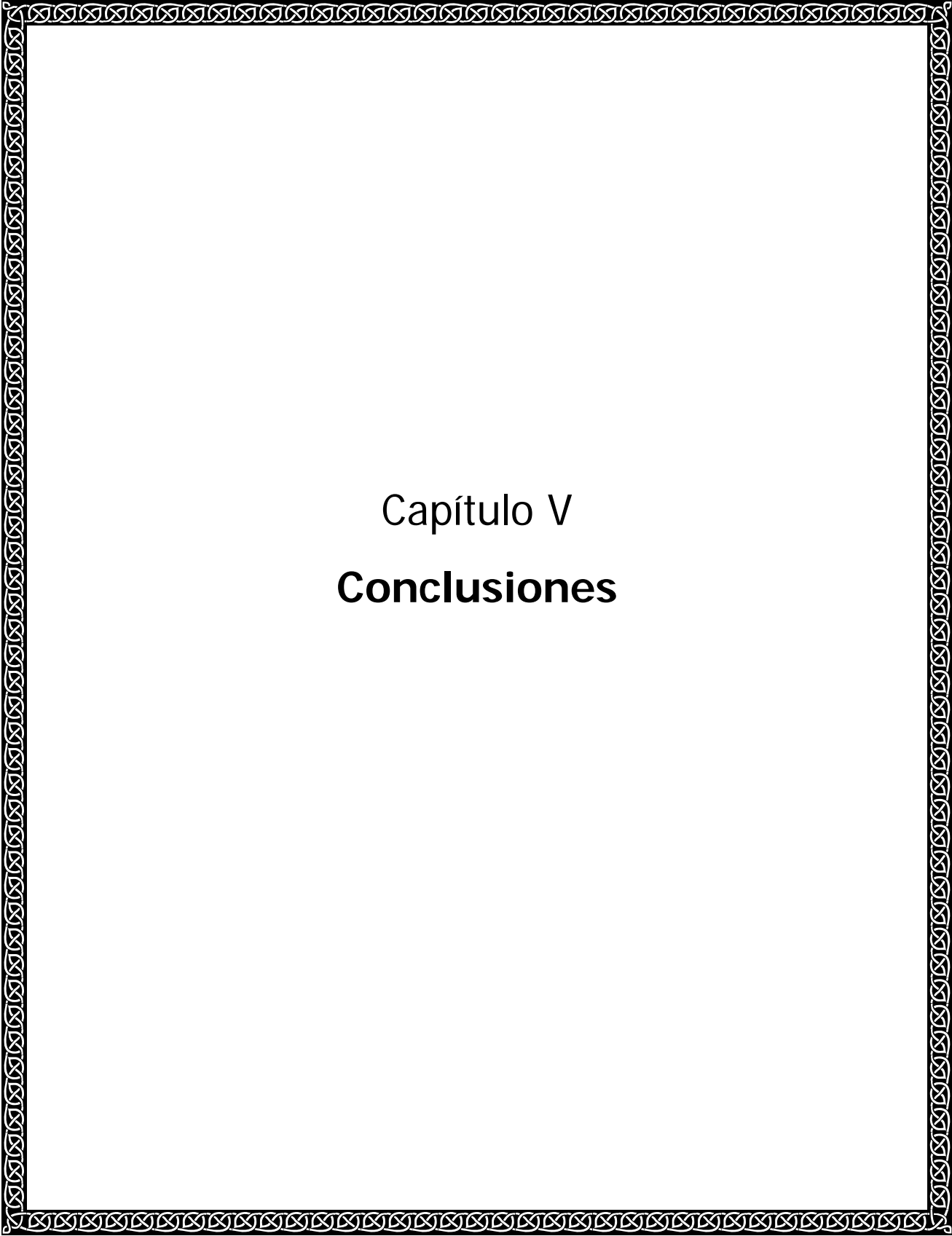
mejor modelo a los efectos de la toxicidad potencial de sustancias como el HF, por lo que el uso del cerdo en experimentos con perfil dermatológico, se incrementaría en comparación con el uso de ratas por ejemplo, ya que también se ha revelado que su piel es más permeable que la del humano.

Como tratamiento alternativo, las compresas heladas de Zephiran, mostraron resultados más eficaces para quemaduras dérmicas superficiales que las otras terapias evaluadas. También se confirmaron los resultados de las compresas heladas de acetato de calcio al 10%, las cuales fueron efectivas para el tratamiento de quemaduras dérmicas profundas de HF y se corroboró el trabajo de otros investigadores que demostraron los benéficos efectos de los antiácidos que contienen magnesio para tratamientos tópicos de la exposición de HF en piel.

El gluconato de calcio ha sido el tratamiento de elección desde que fue aprobado por la FDA, como una sustancia GRAS para cualquier tipo de exposición (cutánea, oftálmica, o por inhalación), por lo que muchas empresas optan por elaborar sus propias soluciones y geles de gluconato de calcio para disminuir los gastos de compra del antídoto ya elaborado. Aunque el costo del gluconato de calcio en presentación de gel o solución es bajo, los casos estudiados muestran que las exposiciones al HF requieren comúnmente un tratamiento a mediano o largo plazo que incrementa sustancialmente los gastos de atención médica.

El tratamiento con Hexafluorine ha demostrado ser una excelente opción terapéutica, ya que tiene la habilidad de ligar tanto al ión fluoruro como al ión hidrógeno previniendo

quemaduras caústicas y también envenenamiento sistémico de fluoruro, no observándose quemaduras secundarias y restableciendo de manera instantánea la salud del paciente; por consiguiente, ningún tratamiento secundario a corto o mediano plazo es requerido y no se aumentan los gastos médicos subsecuentes a la exposición. A pesar de que sólo es recomendado para su uso como descontaminante dérmico, es viable visualizarlo también como una posible alternativa de tratamiento oftálmico.

A decorative border with a repeating geometric pattern of interlocking circles and lines, framing the entire page.

# Capítulo V

## **Conclusiones**

Todas las exposiciones relacionadas al HF significan una alta toxicidad potencial. La peligrosidad del uso y manejo del HF han hecho pensar seriamente a las compañías que lo requieren, en estrictos manuales y reglas de seguridad para controlar los riesgos asociados en el lugar de trabajo; y aunque la prevención es el mejor tratamiento, cuando ocurre una exposición al ácido fluorhídrico, inmediatamente se debe aplicar la medida de emergencia más sencilla, que seguirá siendo el copioso enjuague con grandes cantidades de agua.

Como se mostró en los casos clínicos presentados, aún cuando se exponga al manejo de bajas concentraciones de HF, el trabajador debe ser avisado de usar una máscara de seguridad y ropa de protección para prevenir daños severos.

La terapia escogida para el tratamiento de exposiciones dérmicas al HF es de una consideración extremadamente importante y va a depender del tipo de exposición, cuánto tiempo duró la exposición y la concentración del ácido a la cual se expuso. Cuando los primeros auxilios no son rápidamente suministrados, el daño tisular y sistémico puede ser cada minuto más grave.

La terapia con gluconato de calcio es el tratamiento preferente más recomendado y utilizado como antídoto en accidentes con HF ya que es una sustancia neutralizante que reacciona con el ácido fluorhídrico haciéndolo precipitar en una sal insoluble de forma eficaz y moderadamente rápido. Cuando no se tiene a la mano, se puede recurrir a tratamientos



alternativos con eficacia terapéutica como las compresas heladas de Zefirán y de acetato de calcio al 10% debido a que curan eficazmente las quemaduras dérmicas superficiales, y las quemaduras dérmicas profundas respectivamente. Una ventaja adicional es que esos tratamientos pueden ser aplicados inmediatamente por personal no médico después del copioso enjuague con agua corriente.

El acetato de calcio es comercialmente disponible y accesible, pero hay que considerar que tiene una limitada experiencia clínica documentada para este uso. Aunque los antiácidos como la magnesia son fácilmente disponibles, solo se deben usar como medida de primeros auxilios hasta suministrar un tratamiento más eficaz.

Con quemaduras severas, los tratamientos tópicos pueden no ser los adecuados y siempre se debe considerar la posibilidad de usar infiltraciones subcutáneas, intramusculares, ó intra e inter-arteriales de solución de gluconato de calcio al 5%; aunque es un tratamiento doloroso y se corre el riesgo de quemaduras secundarias, puede ser decisivo para salvaguardar la salud del paciente expuesto.

En exposiciones dérmicas de HF que incluyen efectos sistémicos, la solución de hexafluoruro proporciona un tratamiento superior a los ya conocidos actualmente. En EU, la FDA la aprobó como un descontaminante de la piel, pero no como descontaminante oftálmico, por lo que es importante llevar a cabo proyectos que evalúen dicha eficacia.

La disponibilidad del hexafluoruro para una oportuna descontaminación por exposición cutánea hace más fácil y rápida la curación. Mientras que la solución de gluconato de calcio al 1% puede reservarse para exposiciones oculares menores.

Las exposiciones cutáneas asociadas con pequeños volúmenes a bajas concentraciones de HF pueden tratarse con gel de gluconato de calcio dando un mejor resultado como post-tratamiento.

Por tanto, una descontaminación rápida para remover el HF por todas las rutas de exposición, puede ser con una copiosa irrigación de agua o el empleo del hexafluoruro, y en casos severos la descontaminación de ojos puede ser también con el hexafluoruro, minimizando graves consecuencias, incluidas la muerte.

A decorative border with a repeating geometric pattern of interlocking circles and lines, framing the central text.

# Bibliografía

1. Kirk-Othmer. "Encyclopedia of Chemical Technology" 4<sup>a</sup> ed. Wiley-Interscience Publication Vol. 2 Canada 1994. pp: 267, 355-336, 415-416, 468-469.
2. Merck-Index "Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals" 12<sup>ava</sup> ed. 1996, 13<sup>ava</sup> ed. 2001; Merck & Co. Inc. NY pp: 1715, 4836, 4817, 1671.
3. Richard J. L. Sax 's "Dangerous Properties of Industrial Materials" 10<sup>a</sup> ed. Wiley-Interscience Publication, Canada 2000. pp: 1993-1994.
4. "The Dictionary of Substance and Their Effects", 2<sup>a</sup> ed. Vol. 4 (E-J) S. Gangolli. Bugbrooke, UK, 1999. pp: 680-682.
5. Aldrich Sigma-Ultra. Reactivos y Productos Químicos para Investigación en Ciencias de la Vida. Catálogo Sigma-Aldrich, Co. México-USA 2000-2001.
6. Segal B. E. *First Aid for a Unique Acid*. Chemical Health & Safety, January/February, 2000. pp: 18-23.
7. "Dictionary of Inorganic Compounds" 1<sup>a</sup> ed. Vol. 3 C46-Zr (1C014619 - 1C022015) Chapman and Hall Chemical Database. Londres, 1992. pp: 3127.
8. Solomons G. T.W. "Fundamentos de Química Orgánica" 1<sup>a</sup> ed. (Noriega Editores) Limusa. México, 1990.
9. Mc Murry, J. "Química Orgánica" 5<sup>a</sup> ed. Internacional Thomson Editores. México, 2001.
10. Boyd C. *Calcium Gluconate versus Hexafluorine in the Treatment of Hydrofluoric Acid Exposure*, University of Winsconsin Stout. 2001. [www.vwstout.edu/lib/thesis/2001](http://www.vwstout.edu/lib/thesis/2001)
11. Patnick P. P. "A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances, 2<sup>a</sup> ed. Wiley & Sons, Inc. EUA, 1999. pp: 96-97.
12. PEMEX. Programa de Prevención de Accidentes para la refinería Francisco I. Madero. 2004.
13. Pag. : [http://www.jungbunzlaver.com/products/product\\_16.html#specifications](http://www.jungbunzlaver.com/products/product_16.html#specifications)
14. Pag. : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm>

15. Bravo Landeros A. Obtención del gluconato de calcio y su aplicación a soluciones inyectables. UNAM, Facultad de Química, 1945.
16. Pag. : <http://www.cfsan.fda.gov/rdb/opa-g136.html> 2004
17. Pag. : <http://www.chemexper.com/chemicals/supplier/cas/299-28-5.html>
18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª ed. Secretaría de Salud. México, 2004. pp: 1075-1076, 1475-1476.
19. The United States Pharmacopoeia No. 27 The National Formulary No. 24 Pharmacopoeial Convention, Inc. 2006 pp: 388-391.
20. Auflage V. Beilstein Handbuch Der Organischen Chemie. Band III y Band II/IV. Edward Brothers, Inc. Berlin, 1929 pp: 542-545 y 188.
21. Aldrich-Catálogo Manual de Productos Químicos Finos. Sigma-Aldrich, Co. México-USA 2000-2001.
22. Pag. : <http://www.attminerals.com/MDScaGlu.doc>. 1999
23. Pag. : <http://www.webbook.nist.com>
24. The Sadtler Standard Spectra. Nuclear Magnetic Resonance Spectra (NMR) Sadtler Reserch Laboratories, Inc Philadelphia, Pa. 1972 pp: 13610M.
25. Pag. : [http://www.americanregent.com/PDF\\_For\\_Products/Calcium\\_2005](http://www.americanregent.com/PDF_For_Products/Calcium_2005)
26. Pag. : <http://www.musc.edu/pharmacyservices/Drugs/c/Calcium%20Gluconate.htm>
27. Roth H., Eger K., Tkoschütz, R. "Pharmaceutical Chemistry" Vol. 2 Drug Analysis Ellis Horwood, Co. England, 1991 pp: 174-175.
28. Sidney W. "Official Methods of Analysis" (Association of Official Analytical Chemist) 14ª ed. Association of Official Analytical Chem, Inc. USA 1884-1984 pp: 673-674.
29. Orozco F. "Análisis Químico Cuantitativo" 13ª ed. Porrúa. México, 1982.
30. Setter H., Sigel H., Sigel A. "Handbook of Toxicology of Inorganic Compounds" Marcel Dekker, Inc. USA, 1988. pp: 286-290.
31. Furr K. A. CRC. "Handbook of Laboratory Safety" 3ª ed. CRC Press, Inc. USA, 1990. pp: 295-299.
32. Guyton A., Hall J. "Tratado de Fisiología Médica" 9ª ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México, 1998.

33. Kono K., Watanabe T., Dote T. *Successful treatments of Lung Injury*. Occupational Environmental Health. Vol. 73, 2000 pp: Suppl: S93-S97
34. Muriale L. *Fatality due to acute fluoride poisoning following dermal contact with hydrofluoric acid in a palinology laboratory*. Amm. Occup. Hug. Vol. 40 No. 6, 1996. pp: 705-710
35. Steward C. P. "Toxicology. Mechanism and Analytical Methods" Vol. II Academic Press. USA, 1961. pp: 605-608.
36. PEMEX. Manual de Toxicología e Higiene Industrial No. 3 "Ácido Fluorhídrico" (MN.04.0.06), 1987.
37. Steward C. P. "Toxicology. Mechanism and Analytical Methods" Vol. I Academic Press. USA, 1960. pp: 222, 234, 238, 240.
38. Goodman G. A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" 9ª ed. Vol I y II. Mc Graw-Hill Interamericana. México, 1996.
39. Sigel H. "Metal Ions in Biological Systems" Vol. 17. Calcium and Its Role in Biology. Marcel Dekker, Inc. USA, 1984 Cap: 3 y 9.
40. FreshPatents.com Track New Patents and Technologies. Método de Preparación del Gluconato de Calcio. <http://www.freshpatents.com>
41. Dunn B. J., Mackinnon M. A., Knowlden N. F. *Topical Treatments for Hydrofluoric Acid Dermal Burns. Further Assessment of Efficacy Using an Experimental Pig Model*. JOEM Vol. 38, No. 5, Mayo 1996. pp: 507-514.
42. Yamashita M., Yamashita M., Suzuki M. *Iontophoretic Delivery of Calcium for Experimental Hydrofluoric Acid Burns*. Crit. Care Med. Vol. 29. No. 8, 2001. pp: 1575-1578.
43. Alters G. J. *A Comparison of Calcium Gluconate and Zephiran for the Treatment of Dermal Hydrofluoric Acid Exposure*. [www.uwstout.edu/rs/uwsjsr/alters.pdf](http://www.uwstout.edu/rs/uwsjsr/alters.pdf)
44. Soderberg K., Kuusinen P., Mathieu L. *An Improved Method for Emergent Decontamination of Ocular and Dermal Hydrofluoric Acid Splashes*. Veterinary and Human Toxicology. Vol. 46, No. 4 England, 2004. pp: 216-218.

45. Hultén P., Höjer J., Ludwigs U. *Hexafluorine vs Standard Decontamination to Reduce Systemic Toxicity After Termal Exposure to Hydrofluoric Acid*. *Annals of Emergency Medicine*. Vol. 45, No. 3, Marzo 2005.
46. Yasuda H., Honda s., Yamamoto O. *Therapeutic Effect of Topical Calcium Gluconate for Hydrofluoric Acid Burn*. *J. UOEH* 1999, Vol. 21, No. 3, England. pp: 209-216.
47. Suzuki M., Yamashita M. *Hydrofluoric Acid Chemical Burn-Treating Equipment*. *JPN. Kokai Tokkyo Koho, JP 2002 65, 868. (Cl. A61N1/30), 5 Mar 2002, App. 2000/266, 925, 4 Sep 2000; 6 pp. Japón*
48. Beiran I., Miller B., Bentur Y. *The Efficacy of Calcium Gluconate in Ocular Hydrofluoric Acid Burns*. *Human Exp. Toxicol*. Vol. 16, No. 4, England, 1997. pp: 223-228.
49. *British Pharmacopoeia*. Vol. 1 The Stationery Office Limited. Londres, 2004. pp: 316-318.
50. *European Pharmacopoeia*. 4<sup>a</sup> ed. Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe (EDQM) 67075 Strasbourg Cedex. Francia, 2001.
51. PLM. Rosenstein S. E. "Diccionario De Especialidades Farmacéuticas" 51<sup>a</sup> ed. Thomson, PLM S.A. de C.V. México, 2005.
52. Meyers, R.A. "Encyclopedia Of Analytical Chemistry. Application, Theory and Instrumentation" 1<sup>a</sup> ed. Vol. 10 John Wiley & Sons. USA, 2000. pp: 8901-8902.
53. Infrared Collection "Cumulative Molecular Formula Standard Spectra Index". Sadtler Research Laboratorios. Philadelphia, Pa. 1980.
54. Patty's. Clayton D. G., Clayton F. E. "Industrial Hygiene and Toxicology" 4<sup>a</sup> ed. Vol. 1. John Wiley & Sons, Inc. Canada, 1981.
55. Casarett and Doull's. Klaassen C. D. "Toxicology, The Basic Science of Poisons" 5<sup>a</sup> ed. Mc Graw-Hill Interamericana. USA, 1996.
56. Plumett E. R. "Manual de Toxicología Industrial" URMD, Co. España, 1968.
57. Pag. : <http://www.musc.edu/pharmacyservices/Drugs/C/Calcium%20Gluconate.htm>