

## Efectos fisiopatológicos y tratamiento de las intoxicaciones por perfluoroisobutileno (PFIB)

René Pita Pita<sup>1</sup>, Juan Domingo Álvarez<sup>2</sup>, Alberto Cique Moya<sup>3</sup>, José Luis Sopesen Veramendi<sup>4</sup>

*Med Mil (Esp) 2002; 58 (3): 27-28*

El perfluoroisobutileno (PFIB; 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(trifluorometil)-1-propeno; CAS 382-21-8;  $(CF_3)_2C=CF_2$ ) es un gas incoloro, inodoro y presenta un punto de ebullición de 7°C (1 atm.) (1). Debido a la presencia en su molécula de átomos de flúor, que atraen los electrones  $\pi$ , la densidad electrónica del doble enlace disminuye, de ahí que el PFIB sea un buen electrófilo dando lugar a reacciones de sustitución nucleofílica con nucleófilos como los alcoholes, aminas y moléculas con grupos tiol (2).

El PFIB es uno de los productos de la descomposición térmica de polímeros fluoro-carbonados, como por ejemplo el politetrafluoroetileno (PTFE, Teflon<sup>®</sup>), cuando éstos son calentados por encima de 350-450°C (3). Los polímeros fluoro-carbonados son ampliamente utilizados a nivel industrial por sus especiales propiedades físico-químicas (inercia química, elevada constante dieléctrica, etc.), y de hecho estos materiales se utilizan en vehículos y aeronaves militares, existiendo riesgo de intoxicación por PFIB en caso de incendios.

El PFIB está clasificado como agente neumotóxico de guerra presentando una toxicidad (CtL<sub>50</sub>: 1.500 mg-min/m<sup>3</sup>) superior a la del fosgeno (CtL<sub>50</sub>: 3.000 mg-min/m<sup>3</sup>), principal representante de los agentes neumotóxicos de guerra (4).

En el mundo hay al menos 19 fábricas de polímeros fluoro-carbonados donde se produce PFIB. Al ser una sustancia de la lista 2A (sustancias de doble uso y utilización industrial limitada) de la Convención para la Prohibición de Armas Químicas, a diferencia del fosgeno que se encuentra en la lista 3 (sustancias de doble uso y amplia utilización industrial), estas fábricas deben hacer declaraciones para la Organización para la Prohibición de Armas Químicas si la producción anual supera los 100 kg. Cabe reseñar que en junio de 2000 un contenedor de 10 libras de PFIB desapareció en una empresa americana de Newport (5).

### EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS

#### INTOXICACIÓN POR INHALACIÓN DE HUMOS DE LA COMBUSTIÓN DE POLÍMEROS FLUORO-CARBONADOS: "FIEBRE POR HUMO DE POLÍMEROS"

La inhalación de humos tras la combustión de polímeros fluoro-carbonados da lugar a la denominada "fiebre por humo de polí-

meros" (6). Los síntomas son parecidos a los de un proceso gripal (fiebre, dolor de cabeza, disnea, náuseas, vómitos y tos seca) y aparecen después de un período de latencia de 1-2 horas después de la inhalación (3, 6-8). Estos síntomas son parecidos a los que se desarrollan en la "fiebre por humos de metales", aunque la "fiebre por humo de polímeros" tiene una presentación clínica más variada en función de las condiciones de exposición (3, 9, 10). En seres humanos se han dado casos de "fiebre por humo de polímeros" al inhalar humos de hornos y sartenes con recubrimientos fluoro-carbonados como el Teflon<sup>®</sup> (11, 12), inhalación de aerosoles con polímeros fluoro-carbonados (13) y por consumo de cigarrillos contaminados con PTFE (14). Los síntomas desaparecen espontáneamente a las 24-48 horas (12), aunque en intoxicaciones graves puede producirse edema pulmonar, por lo que algunos autores han propuesto la modificación del término "fiebre por humo de polímeros" (10, 15). Estudios histopatológicos tras exponer ratas a altas concentraciones de humos de la combustión de un copolímero de tetrafluoroetileno y hexafluoropropileno mostraban edema intersticial y alveolar, hemorragia intraalveolar y aparición de depósitos de fibrina (9).

#### INTOXICACIÓN POR INHALACIÓN DE PFIB

En el caso de las intoxicaciones por inhalación de PFIB hay un período asintomático de 1-4 horas, inferior al que presenta el fosgeno, hasta que se manifiestan los síntomas del edema pulmonar (tos, disnea, etc.) (16). La muerte es consecuencia del fallo respiratorio, hipoxemia, hipovolemia o una combinación de estos tres factores. Ensayos *in vivo* con ratas muestran que el PFIB induce edema pulmonar con una translocación de proteínas sanguíneas al compartimento alveolar (17). Como posible mecanismo de acción se plantea la posible reacción *in vivo* del PFIB con moléculas nucleófilas (2).

#### OTROS EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS

No hay información sobre otros efectos fisiopatológicos de la intoxicación por PFIB o humos de polímeros fluoro-carbonados en humanos distintos de los que afectan al sistema respiratorio. Zook *et al* (18) observaron coagulación intravascular diseminada en ratas que inhalaban productos de la combustión del PTFE, aunque ésta estaba relacionada con el grado de lesión pulmonar. Tampoco se dispone de información sobre posibles efectos cancerígenos o de toxicidad genética.

<sup>1</sup> Cap. Farmacéutico.

<sup>2</sup> Cap. C.I.P. (Químico)

<sup>3</sup> Cap. Veterinario.

<sup>4</sup> Cap. Médico.

Escuela Militar de Defensa NBQ.

Dirección para correspondencia: Cap. René Pita Pita. Escuela Militar de Defensa NBQ. 28240 Hoyo de Manzanares (Madrid). Tel. 91 856 24 84. Fax 91 856 77 03. E-mail: renepita@arrakis.es.

Recibido: 15 de enero de 2001.

Aceptado: 10 de junio de 2002.

### TRATAMIENTO

Tanto el tratamiento de las intoxicaciones por PFIB como de la "fiebre por humo de polímeros" es de tipo sintomático: oxigenote-

rapia, reposo, etc (16). Onyefuru *et al* (19) observaron que la administración de diuréticos (furosemida y torasemida) y la reducción de la ingesta de líquidos disminuía el edema y la gravedad de los efectos fisiopatológicos de la intoxicación en ratas. La eficacia de esteroides en el tratamiento de la intoxicación no está demostrada (16).

El PFIB produce una deplección de la cisteína y glutatión intracelular en los pulmones, de ahí que varios ésteres de la cisteína, como la N-acetilcisteína, han dado buenos resultados en ensayos *in vivo* con animales cuando se administraban varias horas antes de la exposición (20). Lailey *et al* (21) consiguieron proteger ratas de la intoxicación por PFIB tras administrar N-acetilcisteína y otros ésteres de la cisteína que podrían presentar una mejor distribución en los pulmones. Los autores apuntan que estos ésteres aumentarían los niveles intracelulares de cisteína protegiendo las células del tóxico pero que este incremento de cisteína podría producirse también en el fluido epitelial pulmonar, reduciéndose el acceso del tóxico al tejido pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith LW, Gardner RJ, Kennedy GL. Short-term inhalation toxicity of perfluoroisobutylene. *Drug Chem Toxicol* 1982;5:295-303.
2. Arroyo CM. The chemistry of perfluoroisobutylene (PFIB) with nitron and nitroso spin traps: an EPR/Spin trapping study. *Chem Biol Interact* 1997;105:119-129.
3. Shusterman DJ. Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. *Occup Med* 1993;8:519-531.
4. Clayton JW. Toxicology of fluoroalkenes: review and research needs. *Environ Health Perspect* 1977;21:255-267.
5. Stambaugh JJ. Deadly toxin missing: canister vanished from Superfund site in Cocke County. *The Knoxville News-Sentinel* ([www.knoxnews.com](http://www.knoxnews.com)), 5 de junio de 2000.
6. Harris DK. Polymer-fume fever. *Lancet* 1951;2:1008-1011.
7. Shusterman D, Neal E. Prolonged fever associated with inhalation of multiple pyrolysis products. *Ann Emerg Med* 1986;15:831-833.
8. Silver MJ, Young DK. Acute noncardiogenic pulmonary edema due to polymer fume fever. *Cleve Clin J Med* 1993;60:479-482.
9. Warheit DB, Seidel WC, Carakostas MC, Hartsky MA. Attenuation of perfluoropolymer fume pulmonary toxicity: effect of filters, combustion method, and aerosol age. *Exp Mol Pathol* 1990;52:309-329.
10. Kales SN, Christiani DC. Progression of chronic obstructive pulmonary disease after multiple episodes of an occupational inhalation fever. *J Occup Med* 1994;36:75-78.
11. Blandford TB, Seamon PJ, Hughes R, Pattison M, Wilderspin MP. A case of polytetrafluoroethylene poisoning in cockatiels accompanied by polymer fume fever in the owner. *Vet Rec* 1975;96:175-178.
12. Ellingsen CL. Polymerfume fever. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:1223-1224.
13. Albrecht WN, Bryant CJ. Polymer-fume fever associated with smoking and use of a mold-release spray containing polytetrafluoroethylene. *J Occup Med* 1987;29:817-819.
14. Cooper BM, Gazzi D. Use of PTFE tape: a hazard for smokers? *Occup Med (Lond)* 1994;44:105-106.
15. Brubaker RE. Pulmonary problems associated with the use of polytetrafluoroethylene. *J Occup Med* 1977;19:693-695.
16. Urbanetti JS. Toxic inhalation injury. En: Zajchuk R, Bellamy RF (eds). *Textbook of military medicine – warfare, weaponry and the casualty (part 1): medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington, D.C.: Office of The Surgeon General, Department of the Army, 1997. p. 247-270.
17. Gurley LR, Buchanan JS, London JE, Stavert DM, Lehnert BE. High-performance capillary electrophoresis of proteins from the fluid lining of the lungs of rats exposed to perfluoroisobutylene. *J Chromatogr* 1991;559:411-429.
18. Zook BC, Malck DE, Kenney RA. Pathological findings in rats following inhalation of combustion products of polytetrafluoroethylene (PTFE). *Toxicology* 1983;26:25-36.
19. Onyefuru LC, Upshall DG, Rice P. Effects of furosemide, torasemide and controlled fluid intake on perfluoroisobutene induced lung oedema and mortality. *Arzneimittelforschung* 1996;46:283-287.
20. Lailey AF. Oral N-acetylcysteine protects against perfluoroisobutene toxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:212-216.
21. Lailey AF, Hill L, Lawston IW, Stanton D, Upshall DG. Protection by cysteine esters against chemically induced pulmonary oedema. *Biochem Pharmacol* 1991;42 Suppl:S47-S54.