

Intoxicación letal por dinitrofenol

Lethal poisoning by dinitrophenol

Melinda M. Valdivia-Infantas¹,
Edwin G. Hidalgo-Arroyo²

Valdivia-Infantas M, Herrera-Miranda O, Rodríguez-Benites A.
Intoxicación letal por dinitrofenol. Rev Soc Peru Med
Interna. 2022;35(4): -. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i4.697>

RESUMEN

El 2,4 dinitrofenol (DNF) es un químico que desacopla la fosforilación oxidativa produciendo muerte celular. Se presenta el caso de un individuo que ingirió 2 gramos de DNF con la finalidad de perder peso. Fue atendido a las 22 horas de la exposición, con diaforesis, agitación, sensación de alza térmica y palpitations. Presentó fiebre, taquicardia y taquipnea; y, en los exámenes auxiliares se evidenció acidosis láctica, azoemia y leucocitosis con desviación izquierda. Evolucionó desfavorablemente con rigidez muscular, estridor y asistolia, falleciendo a las 26 horas de la ingesta del tóxico. El manejo en estos casos es de soporte y de descontaminación gastrointestinal. No existe antídoto.

Palabras clave: 2,4-dinitrofenol, envenenamiento, pérdida de peso

ABSTRACT

2,4 dinitrophenol (DNP) is a chemical that decouples oxidative phosphorylation leading to cell death. The case of an individual who ingested 2 grams of DNP in order to lose weight is presented. He was treated 22 hours after the exposure, with diaphoresis, agitation, sensation of fever and palpitations. He developed fever, tachycardia and tachypnea; and, in the lab tests, lactic acidosis, azoemia and leukocytosis with left deviation were evident. He evolved unfavorably with muscle stiffness, stridor and asystole, dying within 26 hours of ingestion of the poison. Management in these cases is supportive and gastrointestinal decontamination. There is no antidote.

Key words: 2, 4-dinitrophenol, poisoning, weight loss

INTRODUCCIÓN

El 2,4 dinitrofenol (DNF) es un químico que se empezó a utilizar en Estados Unidos de Norteamérica alrededor de 1930 como un medicamento efectivo para el control de peso, ya que al aumentar el rango metabólico el paciente perdía peso. Más tarde fue prohibido debido a los efectos adversos como cataratas, hipertermia y muerte. En los últimos años

se está vendiendo por internet como la panacea para bajar de peso. Presentamos el caso de un paciente que consiguió el 2,4 dinitrofenol por internet y que finalmente falleció.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 21 años, ingreso al Servicio de Emergencia en abril de 2016. Su madre refirió que el paciente había ingerido para bajar de peso. Dicho producto lo había adquirido por internet y en cinco meses lo había tomado en tres ocasiones para bajar de peso. Esta vez, veintidós horas antes del ingreso ingirió 2 gr de DNF. Presentó vómitos a las dos horas de la ingesta, y fue traído al hospital por diaforesis, agitación, sensación de alza térmica y palpitations. Antecedentes patológicos: “prediabetes” y no había tomado medicación alguna.

¹ Médico internista y especialista en toxicología. Departamento de Emergencias y Cuidados Críticos, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Profesora asociada, Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Médico internista. Departamento de Emergencias y Cuidados Críticos, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Profesor contratado, Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia Lima, Perú.

Al examen físico: frecuencia cardíaca 140/min, frecuencia respiratoria 22/min, T° axilar 38,2 °C, PA 120/70 mm Hg. En mal estado general, agitado, deshidratado, diaforético, palidez marcada, piel caliente, con sobrepeso, aumento de TCSC a predominio central, mucosas secas, no ictericia, no tremor. Ruidos cardíacos rítmicos y taquicárdicos, no soplos. El resto del examen fue normal.

El hemograma mostró leucocitosis de 16 360 con 5% de abastionados. El resto de los resultados se muestran en la tabla N°1 donde se observó alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, lactacidemia, hipoxemia, azoemia y gradiente alveolo arterial elevada. No hubo metahemoglobinemia.

En el electrocardiograma se evidenció taquicardia sinusal. Se indicó metamizol 1gr, omeprazol 40 mg y dimenhidrinato 50 mg, todos por vía endovenosa; además, se indicó fluidoterapia con cloruro de sodio al 9 ‰, se pasó 3 000cc, presentó diuresis de 50 cc/h. A las 4 horas del ingreso, el paciente inició mal patrón respiratorio, estridor, rigidez generalizada, cianosis y trismus que impedía la apertura bucal, presentó paro cardiorespiratorio, se le realizó reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada y cricotiroidectomía, canalizándose la vía aérea, se administró adrenalina. El Glucotest mostró 58 mg %, procediéndose a administrar dextrosa al 33 %, se continuó con la RCP, presentó asistolia objetivada en el monitor, y falleció a los 45 minutos de haberse iniciado la reanimación.

Tabla 1. Exámenes auxiliares

	Valores normales	
pH	7,453	
FiO2	0,21	
paO2 (mmHg)	84,8	
pCO2 (mm Hg)	32,7	
HCO3 (mEq/L)	22,5	
Lactato (mmol/L)	1,9	
Sodio (mEq/L)	146	
Potasio (mEq/L)	4,4	
Cloro (mEq/L)	113	
Glucosa (mg%)	168	70 -110
Creatinina (mg/dl)	1,33	0,5 - 1,4
Urea (mg/dl)	33	

DISCUSIÓN

El 2, 4 dinitrofenol (figura 1) es un químico cristalino, amarillo, sólido y de olor rancio, con CAS No. 51-28-5, que se utiliza en la industria para la fabricación de tintes, conservantes de madera, explosivos, insecticidas, reveladores fotográficos y otros productos químicos.¹

En 1930 fue usado para perder peso a dosis de 3 a 5 mg/kg de peso, y también fue utilizado por los fisicoculturistas.²⁻⁴ Tiene un margen terapéutico estrecho y, posteriormente, fue prohibido en EE.UU debido a los efectos adversos como catarata, rash, prurito, coloración amarillenta de escleras y de piel, neuritis periférica, agranulocitosis, hipoacusia,

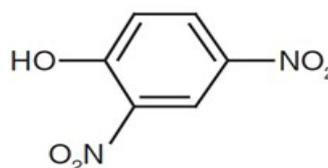


Figura 1. 2,4 dinitrofenol.

convulsiones, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, metahemoglobinemia y muerte.⁴⁻⁶ Actualmente es vendido por internet como un producto efectivo para perder peso sin advertir los efectos graves a la salud, por lo que la Interpol ha publicado una alerta mundial advirtiendo sobre sus riesgos, también la Agencia de Alimentos del Reino Unido y, en nuestro país, DIGEMID.⁷⁻¹⁰ A nivel mundial se observa un incremento de intoxicaciones por este producto; así, en el Reino Unido hay un incremento considerable desde el 2012.^{11,12} En nuestro país, este es el primer caso que se reporta.

La dosis letal de DNF en adultos es de 1 a 3 gr por vía oral y en ratones se ha visto que cuando aumenta la temperatura ambiental, la dosis letal 50 (DL50) disminuye, de una DL50 de 36 mg/kg a 18 a 20 °C a una de 5 mg/kg a 39 a 41 °C.^{13,14} Nuestro paciente ingirió 2 gramos de DNF. Se absorbe muy bien por vía oral y también por vía dérmica e inhalatoria. Debido a esta última se ha descrito muerte en trabajadores que estuvieron expuestos por mucho tiempo a concentraciones de 40 mg/m³ en el ambiente laboral.¹⁵ Cuando hay exposición dérmica, la absorción es mayor si hay aumento de la temperatura ambiental y si el trabajador no usa el equipo de protección personal adecuado.¹⁶ Se absorbe muy bien por vía oral debido a su bajo peso molecular y porque es muy lipofílico, se une a las proteínas plasmáticas y se distribuye muy bien a los tejidos, su metabolismo es hepático y la excreción es renal; y, los metabolitos que se encuentran en orina y bilis son 2-amino-4-nitrofenol, 4-amino-2-nitrofenol y 2,4-diaminofenol. La vida media va de 3 a 14 días.^{17,18}

El DNF actúa en la mitocondria, desacoplando la fosforilación oxidativa, lo que genera energía térmica sin producción de ATP; por lo tanto, aumenta el metabolismo de grasas y carbohidratos y reduce el tejido graso. Esta disminución de ATP lleva a un aumento de calcio intracelular, lo que causaría la hipertensión, que en nuestro paciente se evidenció como rigidez generalizada y trismus. Finalmente, no ocurre la respiración celular, lo que lleva a muerte celular, hiperkalemia, acidosis láctica, falla multiorgánica y finalmente la muerte.²³

El tiempo de latencia reportado es en promedio de 7 a 8 hr y el tiempo entre la ingesta y la muerte es de 14 horas.²⁴ El paciente que presentamos tuvo vómito a las 2 horas y falleció a las 26 horas de la ingesta, aunque se ha reportado hasta 16 días entre la ingesta y la muerte.²⁵

Los síntomas y signos de la intoxicación son fiebre, sudoración, agitación, taquipnea, taquicardia e hipertensión.²⁶



Estos pueden ser confundidos con sepsis u otros cuadros febriles por lo que la intoxicación por dinitrofenol debería estar en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido.²⁷ Luego se presentan shock, confusión, convulsiones, falla multiorgánica, actividad eléctrica sin pulso, PCR y muerte. Este cuadro clínico ocurrió en este paciente, la rigidez muscular fue tan severa que impidió la intubación endotraqueal, siendo necesaria una cricotiroidectomía.

La mayoría de pacientes cursa con hiperglicemia, en el caso que reportamos más bien se encontró hipoglicemia y fue cuando el paciente estaba gravemente enfermo, por lo que creemos que esta caída de la glucosa pudiera corresponder a insuficiencia hepática, aunque no pudimos verificarlo. Lo que si evidenciamos fue el aumento de la creatinina y la acidosis láctica.

Se reporta una coloración amarillenta, y negra, cuando el DNF toma contacto con la piel²⁴, hallazgo que no presentó nuestro paciente.

El dosaje de DNF no está disponible, pero se puede detectar el compuesto y sus metabolitos en sangre, orina y contenido gástrico a través de la cromatografía de líquidos con espectrómetro de masas (LC-MS).²⁸

No existe antídoto, el tratamiento consiste en la descontaminación gastrointestinal y/o dérmica y en el manejo de soporte.²⁹⁻³² Así, antipiréticos y medios físicos para bajar la temperatura corporal, mantener la vía aérea permeable, dar una adecuada hidratación para reponer las pérdidas por sudor y fiebre y manejo de las complicaciones (como trastornos electrolíticos, metahemoglobinemia, falla renal aguda, rabdomiólisis, convulsiones, arritmia, hipotensión e insuficiencia hepática).

No se debe dar salicilatos ni anticolinérgicos porque agravan la hipertermia, tampoco se debe dar sales de calcio para el manejo de la hiperkalemia, por el aumento de calcio intracelular ya mencionado.^{16,22}

La intoxicación es potencialmente mortal. Se ha reportado el caso de una paciente que sobrevivió sólo con el manejo de soporte y dantroleno, este último actúa disminuyendo la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, y en esta intoxicación hay un aumento de calcio intracelular que provoca la hipertonía y agrava la hipertermia, por lo que se ha sugerido su uso, aunque es controversial.³³⁻³⁶

Hasta ahora se habían visto intoxicaciones por anfetaminas, hormona tiroidea y diuréticos en pacientes que intentan bajar de peso, este es el primer caso de intoxicación por DNF reportado en el país.

En conclusión, deberíamos sospechar intoxicación por dinitrofenol en cualquier paciente que ha ingerido productos para perder peso y que acude con signos que indiquen desacople de la fosforilación oxidativa, como hipertermia, taquicardia, taquipnea, sudoración e hipertonía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry ATSDR [internet]. Atlanta: CDC; 2010 [actualizado 3 mar 2011; citado 8 mar 2016]. URL disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=132>
- Tainter M, Cutting WC and Stockton AB. Use of dinitrophenol in nutritional disorders: a critical survey of clinical results. *Am J Public Health*. 1934; 24(10):1045-1053.
- Cutting WC, Tainter ML. Actions of dinitrophenol. *Proc Soc Exper Biol Med*. 1932; 29:1268-9.
- Sand P and Madsen S. Dinitrophenol—a dangerous doping agent. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002; 122(14):1363-4.
- Tewari A., Ali A., O'Donnell y Butt M.S. Weight loss and 2,4-dinitrophenol poisoning. *Br J Anaesth*. 2009; 102(5): 566-567.
- U.S. Department of health and human services, Public Health Service and Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for dinitrophenols [Internet]. U.S; 1995. URL disponible en <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp64.pdf>
- Colman E. Dinitrophenol and obesity: an early twentieth-century regulatory dilemma. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007; 48(2):115-117.
- McVeigh J, Germain J and Van Hout MC. 2,4-Dinitrophenol, the inferno drug: a netnographic study of user experiences in the quest for leanness. *J Subst Use*. 2016; 22(2):131-138.
- International Criminal Police Organization [Internet]. Lyon, Francia: Interpol; 1992. URL disponible en <https://www.interpol.int/News-and-media/News/2015/N2015-050>
- Food Standards Agency. Help prevent another DNP death. [Internet]. United Kingdom: FSA; 2013. URL disponible en http://www.food.gov.uk/news-updates/news/2013/5833/dnp#.UvZ4Xfl_uSo
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas [Internet]. Perú: DIGEMID. URL disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Alertas/2015/ALERTA_37-15.pdf
- Potts AJ, Bowman NJ, Seger DL, Thomas SHL. Toxicology and predictors of death in 2,4-dinitrophenol (DNP) toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021; 59(6):515-520.
- Kamour A, George N, Gwynnette D, et al. Increasing frequency of severe clinical toxicity after use of 2,4-dinitrophenol in the UK: a report from the National Poisons Information Service. *Emerg Med J*. 2015; 32(5):383-6.
- Toxnet [Internet]. Washington DC: U.S. National Library of Medicine; 1993. URL disponible en: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?/.temp/~fHRYG6:3>
- Cann H y Verhulst H. Fatality from acute dinitrophenol derivative poisoning. *Am J Dis Child*. 1960; 100:947-948.
- Miranda E.J., McIntyre I.M., Parker D.R., y cols. Two Deaths Attributed to the Use of 2,4-Dinitrophenol. *J Anal Toxicol*. 2006; 30(3):219-22.
- Jiukun J., Zhihua Y., Weidong H. y Jiezan W. 2,4 Dinitrophenol poisoning caused by non-oral exposure. *Toxicol Ind Health*. 2011; 27(4):323-7.
- Dinitrophenols | Toxicological Profile | ATSDR [Internet]. URL disponible en: <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=729&tid=132>
- Sousa D, Carmo H, Roque Bravo R, et al. Diet aid or aid to die: an update on 2,4-dinitrophenol (2,4-DNP) use as a weight-loss product. *Arch Toxicol*. 2020; 94(4): 1071-1083.
- Chan K., Truong D., Shangari N. y O'Brien P. Drug-induced mitochondrial toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005; 1(4):655-669.
- McLaughlin S. The mechanism of action of DNP on phospholipid bilayer membranes. *J Membr Biol*. 1972; 9(1):361-72.
- Desquret V, Loiseau D, Jacques C, et al. Dinitrophenol-induced mitochondrial uncoupling in vivo triggers respiratory adaptation in HepG2 cells. *Biochem Biophys Acta*. 2006; 1757(1):21-30.
- Siegmüller C. y Narasimhaiah R. "Fatal 2,4-dinitrophenol poisoning... coming to a hospital near you". *Emerg Med J*. 2010; 27(8):639-40.
- Bartlett J., Brunner M. y Gough K. Deliberate poisoning with dinitrophenol (DNP): an unlicensed weight loss pill. *Emerg Med J*. 2010; 27(2):159-60.
- Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M and Wood DM. 2,4-Dinitrophenol (DNP): A Weight Loss Agent with Significant Acute Toxicity and Risk of Death. *J Med Toxicol*. 2011; 7(3):205-212.
- Masserman J.H. y Goldsmith H. Dinitrophenol: its therapeutic and toxic actions in certain types of psychobiologic underactivity. *JAMA*. 1934; 102(7):523-525.

27. Lu YQ, Jiang JK and Huang WD. Clinical features and treatment in patients with acute 2,4-dinitrophenol poisoning. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011; 12(3):189-92.
28. Leftwich RB, Floro JF, Neal RA and Wood AJ. Dinitrophenol poisoning; a diagnosis to consider in undiagnosed fever. *South Med J*. 1982; 75(2):182-4.
29. Politi L, Vignali C and Poletini A. LC-MS-MS analysis of 2, 4-dinitrophenol and its phase I and II metabolites in a case of fatal poisoning. *J Anal Toxicol*. 2007; 31(1):55-61.
30. Erickson TB, Thompson TM and Lu JJ. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin N Am*. 2007; 25(2):249-281.
31. Valdivia-Infantas M. Guía de manejo general del paciente intoxicado agudo. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2007; 20(1): 29-33.
32. Holborow A, Purnell RM, Wong JF. Beware the yellow slimming pill: fatal 2,4-dinitrophenol overdose. *BMJ Case Rep*. 2016 Apr 4; 2016:bcr2016214689.
33. Hsiao A.L., Santucci K.A., Seo-Mayer P. y cols. Pediatric Fatality Following Ingestion of Dinitrophenol: Postmortem Identification of a "Dietary Supplement". *Clinical Toxicology*. 2005;43(4):281-285.
34. van Veenendaal A, Baten A and Pickkers P. Surviving a life-threatening 2,4-DNP intoxication: 'Almost dying to be thin'. *Neth J Med*. 2011; 69(3):154.
35. Tewari A., Ali A., O'Donnell A. y Butt M.S. Weight loss and 2,4-dinitrophenol poisoning. *Br J Anaesth*. 2009; 102(4):566-567.
36. Van Schoor J, Khanderia E, Thorniley A. Dantrolene is not the answer to 2,4-dinitrophenol poisoning: more heated debate. *BMJ Case Rep*. 2018 Dec 19; 11(1):e225323.

CORRESPONDENCIA

Melinda M. Valdivia Infantas
melindamartina@yahoo.com y melinda.valdivia@upch.pe

Fecha de recepción: 19-08-2022.

Fecha de aceptación: 26-09-2022.

Financiamiento: por los autores.

Conflicto de interés: Ninguno, según los autores.

Contribución de los autores: Los autores manifiestan haber manejado la condición del paciente, haber realizado la búsqueda bibliográfica, haber redactado y aprobado la versión final del texto.