



## Uso de succimer como quelante en intoxicación crónica por mercurio: un reporte de caso

### Use of succimer as chelating agent in chronic mercury intoxication: a case report

Juan Pablo Zapata Díaz<sup>1</sup>, Juliana Mesa Arango<sup>2</sup>, Marie Claire Berrouet Mejía<sup>3</sup>

#### RESUMEN:

**Introducción:** La intoxicación crónica por mercurio inorgánico en la industria se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, destacándose las del sistema nervioso central. Este tipo de intoxicaciones requiere el uso de quelantes como pilar del tratamiento para la recuperación de los pacientes afectados. **Descripción del caso:** A continuación, presentamos un caso de intoxicación crónica

#### ABSTRACT:

**Introduction:** The chronic intoxication by inorganic mercury in the industry is presented with a wide array of clinical manifestations, in which the central nervous system is highlighted. This kind of intoxication requires the use of chelation therapy as the cornerstone of treatment for the recovery. **Case description:** We present the case of chronic intoxication in a 33-year old patient who

---

#### Historial del artículo

Fecha de recepción: 12/03/2019

Fecha de aprobación: 08/04/2020

1 Universidad CES. Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

2 Universidad CES. Clínica CES. Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

3 Universidad CES. Miembro de la ATCC-ALATOX, Toxicóloga clínica HGM-SOMA, Docente de Farmacología y Toxicología, Medellín, Colombia.

**Correspondencia:** Marie Claire Berrouet Mejía, Dirección: Toxicología Clínica, Universidad CES - Hospital General de Medellín. Teléfono: 3847300 ext. 1847. Correo electrónico: mcberrouet@hotmail.com

**Como citar este artículo:** Zapata-Díaz JP, Mesa-Arango J, Berrouet-Mejía MC. Uso de Succimer como quelante en intoxicación crónica por mercurio: un reporte de caso. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2020; 22 (1): 45 - 50

por mercurio en una paciente de 33 años quien ingresó al servicio de urgencias con síntomas neurológicos, los cuales mejoraron posterior a la administración de Succimer. **Conclusión:** Este caso ilustra el uso exitoso del Succimer e invita a la exploración de otros antidotos en Colombia, debido a las pocas opciones disponibles.

**Palabras claves (DeCS):** *Intoxicación por mercurio, Quelantes, Sistema Nervioso Central.*

## INTRODUCCIÓN

En el año 2013, el Instituto Nacional de Salud reportó que el 65% de los casos de intoxicación ocupacional por sustancias químicas está asociada a metales pesados. Esto tiene gran relevancia, debido a que en el censo minero departamental 2010-2011 del Ministerio de Minas y Energía se encontró que, de las 4133 minas auríferas en el país, solo 549 tienen título minero legal. Esto muestra la gran informalidad del sector y la gran frecuencia de minería artesanal (1-3), que pone en un riesgo mayor a estas poblaciones para las intoxicaciones con metales pesados.

Los riesgos derivados de la exposición a metales son explicados porque tras su ingreso al organismo, estos se unen a múltiples proteínas y enzimas, llevando a disfunción y muerte celular. Progresivamente ocasionan afectaciones neurológicas, respiratorias, hematológicas y renales, dependiendo del estado químico del metal al que sea expuesto como lo visto en el caso del mercurio (4-6) (Tabla 1).

El mercurio es un metal que se encuentra en diferentes estados. A temperatura ambiente se encuentra en estado líquido y en la naturaleza se encuentran formas de mercurio inorgánico y orgánico (7). Las fuentes de mercurio pueden ser naturales como los volcanes, o asociadas a la manipulación del mercurio como por ejemplo en la minería.

Entendiendo la frecuencia de la intoxicación por este metal en Colombia y considerando los protocolos de manejo del paciente intoxicado del Ministerio de la Protección Social y la DSSA (Dirección Seccional de Salud de Antioquia), los quelantes ofrecidos son penicilamina y la N-Acetilcisteína. Sin embargo, al revisar la literatura, se encuentran otros antidotos con un mejor perfil de eficacia y seguridad. El objetivo con este caso es reportar el uso exitoso de succimer, un antidoto que no está frecuentemente disponible en el medio para administrarlo a una paciente con intoxicación

presented neurological symptoms, which improved with the administration of Succimer. **Conclusion:** The successful use of Succimer invites us to explore the use of other antidotes in Colombia, due to the few options available.

**Key words (MeSH):** *Mercury intoxication, Chelation, Central Nervous System.*

Tabla 1. Tipos de mercurio con sus respectivas características.

Variable	Mercurio metálico	Mercurio inorgánico	Mercurio orgánico
Vida media en días	60	40	70
Ruta exposición	Inhalación	Oral	Oral
Órganos blancos	Sistema nervioso central hígado	Riñones	Sistema nervioso central
Manifestaciones clínicas	Eretismo, neuropatía neumonitis	Proteinuria	Ataxia alteraciones visuales

crónica por mercurio con manifestaciones neurológicas. De esta forma, plantearlo como uno de los pilares de tratamiento dentro de las primeras opciones.

Para complementar apropiadamente este reporte de caso se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed, Scielo, Medline, Ovid y Science Direct. Se utilizaron las palabras clave: intoxicación por mercurio y Succimer. Adicionalmente, se contó con aprobación ética para su reporte.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 33 años, residente de Zaragoza (Antioquia), casada, con antecedentes de fiebre tifoidea y de malaria por *Plasmodium vivax* previamente tratada, quien consultó por cuadro clínico de 1 año de evolución consistente en fiebre subjetiva, adinamia, irritabilidad, edema en cara y miembros superiores, mialgias, artralgias, temblor y pérdida de peso de 21 kg. En el momento de la consulta presentó un episodio

de convulsión tónica generalizada por lo que ingresó al servicio de urgencias en estado postictal. Considerando estas manifestaciones, se buscó descartar etiologías infecciosas, autoinmunes y hematológicas. En los paraclínicos iniciales el único hallazgo patológico fue una elevación de las enzimas hepáticas Aspartato transaminasa y Alanino transaminasa (AST y ALT, respectivamente), de 244U/Lt y 108U/Lt respectivamente.

En su estancia en la unidad de cuidados intensivos, se realizó punción lumbar para descartar neuroinfección encontrando líquido cefalorraquídeo descrito como agua de roca, incoloro, proteínas 89.2mg/dL, glucosa 59mg/dL, leucocitos 0 células/ $\mu$ L, eritrocitos 50,1%, eritrocitos crenados, tinción de Gram negativa. Inicialmente se consideró la posibilidad de meningitis aséptica y se inició manejo antibiótico con vancomicina, ceftriaxona y dexametasona. Debido a la no mejoría del estado neurológico y persistencia de la encefalopatía, se interrogó nuevamente a la familia de la paciente quienes refirieron que, además de la sintomatología inicial, presentaba parestesias y debilidad muscular. Aunque inicialmente se iba a enfocar como una miopatía inflamatoria por vivir en zona minera, se solicitó valoración por toxicología, con este nexo epidemiológico. Tras interrogar nuevamente a la paciente y evidenciar sus hábitos alimentarios, refirió que vivía cerca de un río contaminado, que anteriormente fue minera y su esposo fue minero. Se sospechó intoxicación por metales y se solicitaron niveles de metales pesados en sangre, donde se encontraron niveles tóxicos de mercurio en 34.63 mcg/L, por lo que se inició manejo con penicilamina 250 mg cada 8 horas y N-acetilcisteína 600 mg cada 8 horas. Por presentarse alteración en la función renal y entendiendo las complicaciones renales asociadas a la penicilamina (Síndrome de Goodpasture, hematuria, enfermedad renal, nefrolitiasis, síndrome nefrótico, proteinuria, injuria renal, vasculitis renal), se solicitó a la institución prestadora de salud (IPS) la importación de Ácido 2,3 dimercaptosuccínico (DMSA o Succimer) y se inició en 20 mg/kg/dosis, para un total de 90 0mg/día, en 3 tomas (8-11).

Posterior a este tratamiento, se observó mejoría en los paraclínicos con niveles de mercurio disminuidos, disminución marcada de la creatina-fosfoquinasa (CPK) (de 12.696U/Lt a 3.168U/Lt) y disminución de transaminasas a 44U/Lt y 72U/Lt. En la semana siguiente durante la administración de DMSA la paciente mostró recuperación de la fuerza muscular y mejoría en la marcha. Fue egresada de su hospitalización al día 16 de seguimiento con recuperación completa del cuadro clínico y sin ningún compromiso neurológico.

## DISCUSIÓN

El mercurio se encuentra en diferentes estados y según cada uno, existen diferentes vías de ingreso al cuerpo humano. Sus principales formas químicas son: metálico, inorgánico y orgánico (8,12-14).

En el presente caso es importante establecer el nexo epidemiológico con la actividad minera, pues la paciente venía de una región colombiana con alta actividad y en estas regiones hay mayor riesgo de inhalación de vapores tóxicos. Esta exposición coincide con otros reportes donde se ha encontrado afectación neurológica, renal y respiratoria (15).

El mercurio metálico a temperatura ambiente es volátil, por lo que su principal vía de absorción es respiratoria y la intoxicación aguda. Algunos autores han planteado diferentes fases en la intoxicación por vapores de mercurio, la primera fase se manifiesta como un síndrome gripal o flu-like; la fase intermedia se caracteriza por mayor evidencia de síntomas pulmonares y la fase final se caracteriza por un síndrome de dificultad respiratoria adicional al compromiso neurológico (15).

Adicionalmente, esta forma metálica tiene la capacidad de depositarse en diferentes órganos como: tiroides, glándula mamaria, miocardio, músculo estriado, suprarrenales, hígado, riñón, piel, pulmones, y testículos siendo frecuente el compromiso renal. También es importante resaltar que en gestantes pasa la barrera hematoencefálica, produciendo daño en el feto y asociándose a teratogénesis (16-18).

Las sales de mercurio inorgánico existen en dos estados de oxidación, como sales mercuriosas monovalentes o como sales divalentes. En el organismo, la mayor concentración de iones de mercurio se encuentra en el riñón, principalmente en los túbulos renales y se encuentra en muy poco porcentaje como iones libres de mercurio. En la sangre se encuentra tanto en los eritrocitos como unido a proteínas plasmáticas en proporciones iguales. Las concentraciones de mercurio inorgánico rápidamente se elevan en sangre inmediatamente después de la exposición, con rápida distribución a los tejidos. A pesar de que el paso a la barrera hematoencefálica es pobre debido a su liposolubilidad, la eliminación lenta y exposiciones prolongadas contribuyen a la acumulación de iones de mercurio en el sistema nervioso central, específicamente en la corteza cerebral y cerebelosa.

Cuando el mercurio ingresa al cuerpo, éste interactúa con una gran variedad de moléculas para el funcionamiento correcto del organismo como grupos fosforilo, carboxilo y amida,

interfiriendo en procesos de síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, homeostasis del calcio, fosforilación proteica, disfunción de mecanismos de transporte y producción de estrés oxidativo. La unión a grupos sulfhidrilo tiene diversas consecuencias para la célula, afectando el funcionamiento de mitocondrias, lisosomas e inhibiendo la captación celular de glucosa (8).

En el sistema nervioso central, el ion mercurio ingresa a la neurona integrándose al intercambio aniónico de la célula, ahí reacciona con grupos enzimáticos, mecanismo de transporte de proteínas y ácidos nucleicos, lo que aumenta la formación de radicales libres. Cuando ingresa a la neurona como si hiciera parte del intercambio aniónico de la misma, afecta la concentración intracelular de los aniones que se usan para la liberación de neurotransmisores, deteriorando las funciones básicas neuronales. De esta manera, se explican los diversos signos y síntomas neurológicos como el temblor mercurial y el eretismo mercurial, que se caracteriza por fatiga, depresión, disprosexia y labilidad emocional (23-26).

En el riñón se puede encontrar un espectro amplio de manifestaciones desde proteinuria asintomática reversible hasta síndrome nefrótico e injuria renal. Se ha planteado que el mercurio produce alteraciones en el borde en cepillo de la membrana renal, debido a la gran entrada de calcio y daño a nivel mitocondrial afectando la respiración celular en los túbulos proximales. Adicionalmente hay una alteración lisosomal que provoca cambios en la liberación de hormonas implicadas en la síntesis del grupo hemo (23). Las alteraciones renales reportadas en la paciente fueron la justificación para usar Succimer como quelante, y así minimizar el riesgo de alteraciones renales que se pueden aumentar con el uso de penicilamina (8,21).

La exposición laboral o accidental favorece el desarrollo de la intoxicación ocupacional, que se manifiesta por el cuadro clínico denominado mercurialismo o hidrargirismo, cuyas características dependen de la fase toxicocinética en la que se encuentre. Al momento de la absorción, los síntomas son inespecíficos: anorexia, pérdida de peso, fatiga, cefalea, mareos, insomnio, artralgias y parestesias, que son signos y síntomas presentados por el caso reportado (24).

El cuadro patognomónico de la intoxicación se caracteriza por alteraciones gastrointestinales: sabor metálico, náuseas, vómito y diarrea; así como alteraciones neurológicas: labilidad emocional, alteraciones del sueño, debilidad muscular y pérdida de la memoria (que son producidos por daño directo a los centros corticales del sistema nervioso central). El signo principal es el temblor de intención, similar

al temblor cerebeloso, asociado a ataxia, adiadococinesia y marcha cerebelosa. El temblor se relaciona directamente con la gravedad de la intoxicación y con la concentración de mercurio en los tejidos. De ahí la importancia de que en el examen físico se haga una revisión exhaustiva de los hallazgos neurológicos, se describa el temblor, de hecho algunos textos mencionan la utilidad de objetivizar el temblor mirando los trazos de la escritura (27).

Entendiendo los riesgos asociados, se hará fundamental administrar antidotos que favorezcan la eliminación del tóxico, en el caso de metales específicamente hablamos de quelantes. En términos generales un quelante tiene la capacidad de generar enlaces covalentes con un metal favoreciendo su eliminación en productos no tóxicos (21,28-30).

Con respecto a los quelantes utilizados para esta intoxicación, su desarrollo se remonta hace más de 70 años por los británicos en la segunda guerra mundial con el fin de contrarrestar los ataques químicos de los alemanes con Lewisita. Dentro de estos antidotos se encuentran el DMPA (Ácido N-2,3-Dimercaptopropyl phthalamidico), DMSA, la penicilamina y el dimercaprol. La mayoría de ellos se destaca por donar grupos sulfhidrilo (15).

El ácido 2,3 dimercaptosuccínico (DMSA) o Succimer aumenta la excreción de mercurio y en modelos animales aparentemente posee la capacidad de disminuir las concentraciones de metilmercurio en el cerebro, siendo también útil en pacientes con intoxicación por mercurio inorgánico. Este quelante de absorción rápida, alcanzando picos plasmáticos en 2 horas con alta unión a proteínas, se metaboliza en el hígado a metabolitos con cisteína y se excreta principalmente por vía fecal. Se administra por vía oral a una dosis de 10 a 30 mg/kg/día dividida en dos o tres tomas diarias por cinco días, y luego se continúa con dosis de 20 mg/kg/día por dos semanas más. Dentro de los principales efectos adversos reportados están efectos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, trombocitosis, parestesias, eosinofilia, hipertransaminasemia y neutropenia. Además, gracias a su acción quelante es posible que aumente la excreción de otros iones y metales como cobre, magnesio y zinc (28-30).

El DMSA y el DMPS son análogos solubles del dimercaprol. Son efectivos como antidotos para intoxicación por metales pesados cuando se administran por vía oral, subcutánea e intramuscular. Estos dos compuestos dimercapto son efectivos manejando intoxicaciones por compuestos como el mercurio orgánico e inorgánico. El DMSA parece ser menos

toxico que el DMPS y parece ser más efectivo en remover el mercurio del organismo (31,32).

En Colombia existe registro para el uso de DMSA y penicilamina, sin embargo el de mayor disponibilidad y el más utilizado es la penicilamina (33,34). La limitación de este medicamento se relaciona con sus potenciales efectos adversos, como alteraciones gastrointestinales, exantemas, leucopenia, trombocitopenia y proteinuria.

En nuestro caso, el único quelante que estaba disponible inicialmente fue la penicilamina, que fue administrada realizándose una vigilancia cuidadosa de la función renal de la paciente. Posteriormente, el uso de Succimer fue efectivo. Reportes adicionales lo han utilizado en población pediátrica con éxito (15).

## CONCLUSIÓN

La intoxicación por mercurio es un problema frecuente en Colombia. Al revisar la literatura, las guías nacionales y los registros del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), encontramos que hay muy pocos antídotos para ofrecer al paciente y se hace necesario contar con mejores medidas. Diferentes grupos etarios con distintas complicaciones pueden estar expuestos a esta intoxicación. El objetivo de este caso es presentar el uso exitoso de Succimer que invita a la exploración y utilización de otros antídotos en el país. Se cuentan con pocas opciones que presentan un perfil de seguridad limitado.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores declaran contribución en todas las fases de desarrollo de este manuscrito.

## AGRADECIMIENTOS

Ninguno.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la realización de este estudio.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## REFERENCIAS

1. Muñoz MN, Díaz SM, Estévez JA, Cárdenas KM, Sánchez IC, Santisteban N, et al. Informe final intoxicaciones: 2013. Colombia: Instituto Nacional de Salud; 2012 [Internet]. Bogotá (DC). [citado 10 de septiembre de 2016] p. 52. (Vigilancia y Control en Salud Pública). Report No.: 01. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/81/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiologico/INTOXICACIONES%202013.pdf>
2. Cárdenas M, Medina H, Gonzáles T, Cante CA, Arce JC. Censo Minero Departamental 2010-2011 [Internet]. Colombia: Ministerio de Minas y Energía; 2012 [citado 28 de enero de 2017]. (Colombia Minera). Disponible en: <https://www.minminas.gov.co/documents/10180/698204/CensoMinero.pdf/093cec57-05e8-416b-8e0c-5e4f7c1d6820>
3. Molina CF, Arango CM, Sepúlveda H. Contaminación por mercurio de leche materna de madres lactantes de municipios de Antioquia con explotación minera de oro. *Biomédica*. 2017; 38: 19-29. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3609>
4. Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health*. 2012; 2012: 460-508. DOI: 10.1155/2012/460508
5. Pantoja-Timarán F, Álvarez-Rodríguez R, Rodríguez-Avelló AS. Methods to reduce mercury pollution in small gold mining operations. *Revista de Metalurgia*. 2005; 41(3): 194-203. DOI: 10.3989/revmetalm.2005.v41.i3.205
6. Tostado ME, others. Neurotoxicidad de los metales pesados: plomo, mercurio, aluminio. 2014 [citado 14 de junio de 2016]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/7188>
7. Molina Castaño CF, Arango Álzate CM, Serna González M. Mercurio: implicaciones en la salud y el medio ambiente. *Revista de Toxicología en línea*. 2003;13: 1-7.
8. Peña LM, Zuluaga AF. Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado - Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Primera Edición. Secretaria Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia; 2012 [citado 30 de julio de 2017]. 169-172 p. Disponible en: <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/1016-protocolos-manejo-de-intoxicados-versionabreviada2011/file>

9. Product Information: CUPRIMINE(R) oral capsules, penicillamine oral capsules. En West Point, PA: Merck and Co., Inc; 2007.
10. Gavaghan T, McNaught P, Ralston M, Hayes J. Penicillamine-induced «Goodpasture's syndrome»: successful treatment of a fulminant case. *Aust N Z J Med.* 1981; 11(3): 261-5.
11. Savill J, Chia Y, Pusey C. Minimal change nephropathy and pemphigus vulgaris associated with penicillamine treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol.* 1988; 29(5): 267-70.
12. Suzuki T, Takemoto TI, Shishido S, Kani K. Mercury in human amniotic fluid. *Scand J Work Environ Health.* 1977; 3(1): 32-5.
13. Rao MV, Sharma PSN. Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice. *Reprod Toxicol.* 2001; 15(6):705-12. DOI: 10.1016/s0890-6238(01)00183-6
14. Inorganic mercury: environmental health criteria 118. En Geneva, Switzerland; 1991 [citado 14 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/phe/news/Mercury-flyer.pdf>
15. Escobar Toledo IE, Berrouet Mejía MC, Quevedo Vélez A. Toxicidad asociada a vapores de mercurio en una lactante: a propósito de un caso. *Rev Toxicol.* 2018; 2018(35): 33-6.
16. Reinhardt Jw. Side-Effects: Mercury Contribution to Body Burden from Dental Amalgam. *Adv Dent Res.* 1992;6(1): 110-3.
17. Hahn LJ, Kloiber R, Vimy MJ, Takahashi Y, Lorscheider FL. Dental "silver" tooth fillings: a source of mercury exposure revealed by whole-body image scan and tissue analysis. *FASEB J.* 1989; 3(14): 2641-2646.
18. Björkman L, Lundekvam BF, Løgreid T, Bertelsen BI, Morild I, Lilleng P, et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health.* 2007; 6:30. DOI: 10.1186/1476-069X-6-30
19. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* Tenth Edition. New York: McGraw Hill Education; 2015. 2151-2164 p.
20. Crespo-López ME, Macêdo GL, Pereira SID, Arrifano GPF, Picanço-Diniz DLW, Nascimento JLM do, et al. Mercury and human genotoxicity: Critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2009; 60(4):212-20. DOI: 10.1016/j.phrs.2009.02.011
21. Guzzi GD, Grandi M, Cattaneo C, Calza SMS, Minoia C, Ronchi A, et al. Dental Amalgam and Mercury Levels in Autopsy Tissues: Food for Thought. *J Forensic Med.* 2006; 27(1):42-5. DOI: 10.1097/01.paf.0000201177.62921.c8
22. Frustaci A, Magnavita N, Chimenti C, Caldarulo M, Sabbioni E, Pietra R, et al. Marked elevation of myocardial trace elements in idiopathic dilated cardiomyopathy compared with secondary cardiac dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(6):1578-83.
23. Berrouet Mejía MC, Escobar Toledo IE, González Ramírez DM. Systemic poisoning associated with the intramuscular injection of metallic mercury: a case report. *Iatreia.* 2008; 21(4):420-425.
24. Broussard LA, Hammett-Stabler CA, Winecker RE, Ropero-Miller JD. *The Toxicology of Mercury.* Lab Med. 2002; 33(8):614-625.
25. Perez DEL, Mesa GAP. Trascendencia del metilmercurio en el ambiente, la alimentación y la salud humana. *Prod Limpia.* 2011; 6(2):108-116.
26. Moreno Requena JA. Alteraciones comportamentales y de personalidad debido a la exposición ocupacional a mercurio en un grupo de mineros del oro de la región del Bagre Antioquia. 2013 [citado 14 de junio de 2016]. Disponible en: <http://bdigital.ces.edu.co:8080/repositorio/handle/10946/899>
27. Ramírez AV. Intoxicación ocupacional por mercurio. En: *Anales de la Facultad de Medicina. UNMSM. Facultad de Medicina;* 2008 [citado 14 de junio de 2016]. p. 46-51.
28. Jorgensen FM. Succimer: the first approved oral lead chelator. *Am Fam Physician.* 1993; 48(8):1496-1496-502.
29. Quiros-Vega D. Succimer: Un medicamento oral para el tratamiento de la intoxicación con plomo. *Acta Pediátrica Costarric.* 1995; 09(03):117-8.
30. Aaseth J, Jacobsen D, Andersen O, Wickstrøm E. Treatment of mercury and lead poisonings with dimercaptosuccinic acid and sodium dimercaptopropanesulfonate. A review. *Analyst.* 1995; 120(3):853-4.
31. Aposhian HV. DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1983; 23(1):193-215.
32. Kosnett MJ. The Role of Chelation in the Treatment of Arsenic and Mercury Poisoning. *J Med Toxicol.* 2013;9(4):347-54. DOI: 10.1007/s13181-013-0344-5
33. Agudelo Suárez LM. Suministro de medicamento para el tratamiento a personas con intoxicación por mercurio. Decreto 3518 de 2006 ene 28, 2017 p. 2. Disponible en: <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/1024-circular-penisilamina/file>
34. Invima. Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles - Actualizado a febrero 2016. Agencia Nacional de Referencia Regional Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos; 2016 [citado 30 de julio de 2017]. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/CR\\_1\\_LISTADO%20DE%20MEDICAMENTOS%20VITALES%20NO%20DISPONIBLES\\_Marzo%202016.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/CR_1_LISTADO%20DE%20MEDICAMENTOS%20VITALES%20NO%20DISPONIBLES_Marzo%202016.pdf)