

RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DE LAS INTOXICACIONES POR CIANURO

INTRODUCCIÓN.

El cianuro es un agente letal que actúa rápidamente. El término cianuro hace referencia al anión CN^- , o a su forma ácida, el ácido cianhídrico o hidrocianico (HCN). Los cianuros simples (HCN, NaCN) son compuestos que se disocian en un anión cianuro (CN^-) y un catión (H^+ , Na^+). Se llama nitrilo a un compuesto orgánico que contiene cianuro, y cianógeno a un compuesto (generalmente un nitrilo) que libera el anión cianuro durante su metabolismo. Cianógeno (C_2N_2) se llama también al producto de la oxidación del ión cianuro.

También se lo llamó “agente sanguíneo” para diferenciarlo de aquellos gases de guerra que producían solamente lesiones locales (vesicantes) o pulmonares (fosgeno). La aparición de otros agentes que se absorben y transportan por la sangre y tienen efecto sistémico, como los agentes nerviosos, tornó inadecuada esta denominación. Asimismo, este nombre condujo a la interpretación errónea de que el sitio de acción del agente es la sangre.

FUENTES.

El ión cianuro se encuentra en casi todos los organismos vivos, y todos toleran y aún requieren de pequeñas concentraciones del mismo para su metabolismo. Hay frutas, hortalizas y semillas que contienen cianógenos (cerezas, duraznos, damascos, almendras, mandioca, etc.). La combustión de ciertos materiales que contienen carbón y nitrógeno (plásticos con acrilonitrilos) también puede liberar cianuro. Las sales de cianuro son utilizados en diversos procesos industriales: síntesis química, galvanoplastia, extracción mineral, impresión, fotografía, grabado, industria papelera, textil y plástica.

Como agentes de guerra química se han utilizado el cianuro de hidrógeno o cianhídrico (AC) y el cloruro de cianógeno (CK). El bromuro fue usado pero no presenta interés actualmente.

TOXICOCINÉTICA .

Las formas de presentación del cianuro son diversas, por lo tanto la puerta de entrada a esta intoxicación puede ser igualmente dispar (oral, respiratoria o cutánea).

La absorción es por lo general muy rápida (segundos para la vía respiratoria y minutos para la vía digestiva), por lo tanto los efectos de este mortal tóxico se hacen evidentes en corto tiempo, a excepción de aquellos casos en los que la intoxicación es produce por compuestos precursores del cianuro, como son los glucósidos cianógenos (vía oral), o los nitrilos (vía oral o dérmica). En este último caso, tras la absorción de dichos compuestos, estos deben metabolizarse hacia cianuro por lo que la clínica aparecerá con unas horas de retraso.

El mecanismo de absorción por vía digestiva puede verse alterada por las condiciones digestivas, así en ciertos estudios se ha demostrado que la alcalinización del pH a nivel del estómago disminuye la absorción del cianuro.

Tras la absorción, el volumen de distribución del cianuro es amplio y se distribuye rápidamente. El transporte se realiza en un 60% unido a proteínas plasmáticas, una pequeña parte en hematíes y el resto de forma libre.

La eliminación se cumple en un 80% por orina, en forma de tiocianatos. El tiocianato es un compuesto mucho menos tóxico pero que es capaz de producir clínica cuando sus niveles en sangre son elevados.

El principal factor que limita esta vía de eliminación es la presencia de suficiente cantidad de dadores de grupos sulfato. El resto del cianuro se excreta vía renal y pulmonar unido a cianocobalamina, cisteína y oxidado.

MECANISMO DE ACCIÓN.

El cianuro posee una alta afinidad por ciertos compuestos azufrados (sulfatos) y complejos metálicos (cobalto; hierro trivalente $[Fe^{+++}]$). Una vez absorbido, se combina rápidamente con el hierro en estado oxidado del citocromo a_3 , (componente del complejo enzimático de la citocromo oxidasa a nivel mitocondrial), e inhibe la cadena respiratoria celular al bloquear el último paso de la fosforilación oxidativa, base del metabolismo aeróbico. Ello pone en marcha la glucólisis anaeróbica con el efecto final de acumulación de piruvato, (por bloqueo del ciclo de Krebs), el que debe ser metabolizado hacia lactato, que conduce a una acidosis metabólica severa.

Nota:

El cianuro también puede unirse a otras proteínas como la nitrato reductasa, catalasa, mioglobina y otras que intervienen en el metabolismo lipídico y el transporte del calcio.

El cianuro circulante es metabolizado por la enzima hepática rodanasa, que cataliza una reacción irreversible entre el ión cianuro y un sulfato para producir tiocianatos (compuesto relativamente no tóxico que se excreta por orina). El factor limitante de esta reacción suele ser la escasa disponibilidad de sulfatos como sustrato de la rodanasa, de esto se desprende la utilidad terapéutica que significa la administración de sulfuros, como tiosulfato o hiposulfito de sodio, que aceleran la reacción.

El metabolismo natural del cianuro determina que sus efectos sean “tiempo-dependientes”, ya que una dosis de cianuro puede ser letal ante una exposición aguda o causar signos insignificantes si la misma absorción se produce lentamente.

INTOXICACIÓN AGUDA.

Las consecuencias de la intoxicación por cianuro son debidas a la anoxia hística que provoca, al imposibilitar la utilización del oxígeno en la cadena respiratoria celular. Siendo los sistemas más afectados el SNC y el sistema cardiovascular.

No existen síntomas específicos de la intoxicación por cianuro, por lo tanto la clave para el diagnóstico se basará en la sospecha de la misma y las circunstancias donde se produce.

Tan solo existen dos hallazgos que pueden orientar hacia el diagnóstico, y que se describen de forma clásica, como es el olor a almendras amargas, que se considera característico y cuya presencia es útil pero su ausencia no excluye el diagnóstico, ya que no puede ser detectado por el 20-40% de la población; y la clásica desaparición de la diferencia entre arterias y venas a nivel de la retina, debido a una disminución en la diferencia arteriovenosa de oxígeno al disminuir la extracción tisular del mismo.

Los primeros síntomas se inician rápidamente debido a la velocidad de absorción, aunque el momento de aparición de los síntomas va a depender de la gravedad de la intoxicación.

Por lo general los efectos comienzan a los pocos segundos de la inhalación de una dosis letal, y la muerte a los minutos. El comienzo y progresión de los signos y síntomas después de ingestión o de inhalación de una baja concentración del tóxico, es lenta, y pueden comenzar minutos después a la exposición, donde la evolución dependerá de la cantidad absorbida y velocidad de absorción.

Inicialmente el intoxicado presenta cefalea, vértigo, ansiedad, disnea, náuseas, vómitos, todos ellos síntomas muy inespecíficos. En caso de intoxicaciones más graves el cuadro evoluciona rápidamente, apareciendo disminución del nivel de conciencia, convulsiones, trismus y opistótonos.

Como puede observarse el diagnóstico precisa un elevado índice de sospecha, debido a lo inespecífico de la clínica, y para ello se debe indagar bien en el contexto de la intoxicación centrándose en la historia del evento.

EXAMEN FÍSICO.

Cardiovascular: es frecuente observar hipertensión arterial inicial y bradicardia, seguida de hipotensión y taquicardia compensadora, edema agudo de pulmón, hipotensión terminal, bradiarritmias. Asistolia.

Piel: la piel del intoxicado puede presentar coloración rosada (similar a las intoxicaciones con monóxido de carbono), “rojo cereza”, aunque muchas veces tiene apariencia normal, palidez o cianosis.

Oftalmológico: las pupilas suelen estar de tamaño normal o midriáticas, en el fondo de ojo se puede observar a nivel de retina la desaparición de la diferencia entre arterias y venas.

Pulmonar: edema agudo de pulmón.

En la intoxicación por cianuro no hay comienzo tardío de síntomas

LABORATORIO

El diagnóstico definitivo viene dado por la determinación de los niveles plasmáticos de cianuro, estándar de oro para el diagnóstico definitivo de intoxicación, (práctica que requiere técnicas complejas, y de larga duración, que la hacen poco útil al momento de la urgencia).

Cianuro en sangre: concentraciones de 1 µg/mL se asocian con efectos leves, y concentraciones iguales o mayores de 2,5 µg/mL con coma, convulsiones y muerte.

También se podrán determinar los niveles de tiocianatos en sangre y orina, su elevación es signo de exposición.

Tiocianatos en orina: > 6 mg/g de creatinina.

El control del estado ácido-base nos brinda un hallazgo no específico, pero útil. Por mecanismo de acción del cianuro es posible encontrar una acidosis metabólica importante con anión GAP aumentado a costa del acumulo de ácido láctico (acidosis láctica). Además, de niveles aumentados de glucosa en sangre, por alteración del catabolismo aeróbico.

Lactato en sangre: > 10 mmol/L

La pO₂ arterial y la saturación de oxígeno no se están alteradas puesto que el mecanismo de acción no afecta a la absorción y transporte del oxígeno, sino a su utilización por parte de las células. No ocurre lo mismo con la pO₂ venosa, que está exageradamente elevada debido a la falta de extracción de oxígeno a nivel periférico, lo cual provoca una disminución de la diferencia arteriovenosa de oxígeno (que se presenta en pocas patologías (shunt A-V, intoxicaciones por sulfuros, cianuro, etc.), que lo hace un hallazgo no específico pero también útil.

La hipoxia tisular provoca como respuesta taquipnea que conduce a alcalosis respiratoria inicial, pero conforme avanza el cuadro y la hipoxia se perpetúa se produce acidosis metabólica, seguido de acidosis respiratoria grave por el fracaso respiratorio.

Acidosis metabólica con lactacidemia superior a 80 mg%, sugiere intoxicación por cianuro

OTROS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Es mandatorio realizar E.C.G. de 12 derivaciones y monitorización cardiaca permanente para la detección precoz de isquemia de miocardio y/o arritmias, donde las más frecuentes son las taquiarritmias, ritmo idioventricular y bloqueo A-V completo.

CRITERIOS DE INGRESO HOSPITALARIO

- Exposición a sales o gases de cianuro
- Paciente sintomático: taquipnea-batipnea-ansiedad
- Trastornos de conducta/conciencia: cefalea, agitación, estupor, coma, convulsiones
- Alteraciones cardiovasculares: taquicardia, hipotensión, shock
- Evidencia electrocardiográfica de isquemia o arritmias cardíacas.
- Acidosis metabólica con anión GAP aumentado
- Acidosis láctica
- Tentativa de suicidio

TRATAMIENTO

El hecho de que el diagnóstico de la intoxicación por cianuro debe ser rápido, hace que este sea fundamentalmente clínico, a lo que se debe sumar tratamientos no exentos de riesgo.

Esta situación hace difícil la decisión terapéutica sobre pacientes en que se sospecha intoxicación por cianuro, por ello es vital realizar un manejo comprensible de cada caso, revisando medidas las terapéuticas iniciales, corrigiendo defectos y orientando sobre pasos a seguir en cada momento.

MEDIDAS GENERALES

Las medidas deben iniciarse de forma inmediata, debido a la rapidez de absorción y rapidez de aparición de signos de intoxicación.

Las medidas iniciales incluyen el Soporte Vital Avanzado:

- Asegurar una vía aérea suficiente,
- Aportar oxígeno a concentraciones elevadas y controlar la ventilación,
- oxígeno normobárico FIO₂ 100%, (o lo más cercano al 100% utilizando máscara con reservorio, no recirculante a un flujo de 10-12 L/min), de manera continua y precoz -
- Estabilizar hemodinámicamente y tratar sintómicamente las arritmias, ante parada cardíaca aplicar maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada,
- Tratar acidosis metabólica, considere si procede su corrección con bicarbonato,
- Tratar convulsiones.

Junto con la evaluación primaria y las medidas de reanimación, es importante llevar a cabo las medidas de descontaminación para evitar la absorción del cianuro remanente.

- Retirar a la víctima del foco de exposición,
- Lavar intensamente la piel con abundante agua y jabón (en caso de exposición cutánea)
- En caso de ingestión, evite el vómito, (por el riesgo de aspirado), realice vaciado gástrico, seguido de lavado y carbón activado.

La aplicación de las medidas generales, no deben retrasar más de lo necesario el tratamiento específico.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

El tratamiento clásico se basa en la producción iatrogénica de una metahemoglobinemia, a partir de la administración de nitratos. Esta estrategia terapéutica se basa en la alta afinidad que posee el cianuro por el ión férrico. Así, la metahemoglobina formada compite con la citocromo oxidasa por su unión con el cianuro, extrayéndolo de la célula, de esta manera es transportado al hígado donde se une a tiosulfatos para la producción de tiocianatos que serán eliminados por orina.

Recuerde:

La metahemoglobinemia provocada, aumenta la hipoxemia del intoxicado, hecho que obliga a tener estricto control sobre el enfermo, y lleva a que esta terapéutica sea considerada por algunos autores como obsoleta.

No administrarse azul de metileno porque ello provocaría la nueva liberación del cianuro

- ❖ Mientras dispone de un acceso vascular, utilice nitrito de amilo al 2% por vía inhalatoria, (se presenta en forma de ampollas).
Abra una ampolla y moje una gasa, la misma deberá ser colocada en la entrada de la vía aérea para que sea inhalado durante 30 segundos cada minuto, con ello se conseguirá una metahemoglobinemia del 5%.
Una vez que dispuesta el acceso venoso, inicie la administración de nitrato sódico en solución al 3% a una dosis para adultos de 0,9 mg/kg/gr de hemoglobina, hasta una dosis máxima de 300 mg (10 mL), a una velocidad de 2-5 ml/min, y para niños 0,33 mg/kg. En caso de no producirse respuesta

repetir el tratamiento tras 30 minutos pero con la mitad de dosis. Con ello se consiguen niveles de metahemoglobinemia del 20-30%, los que deberán ser monitorizados para mantenerlos por debajo del 40%. Interrumpir si la tensión arterial sistólica desciende a menos de 80mmHg

- ❖ Tras la administración del antídoto hay que continuar con las medidas de destoxificación, empleando el tiosulfato sódico como dador de grupos sulfuros, que facilitan la conversión del cianuro en tiocianato a nivel del hígado por la rodanasa. La dosis a infundir vía intravenosa es de 12,5 gr de solución al 25%, es decir, 50 ml. En niños la dosis es de 1,65 ml/kg de solución de tiosulfato al 25 %. Si no hay mejoría clínica, se puede repetir la mitad de la dosis.
- ❖ La hidroxibalamina (vitamina B₁₂) es otro antídoto de elección para la intoxicación por cianuro, al poseer mayor afinidad por ella que por la citocromo oxidasa. El cianuro se une a la hidroxibalamina formando cianocobalamina, que se elimina por vía renal.

La hidroxibalamina carece de efectos adversos, (no produce metahemoglobinemia, ni hipotensión), se puede administrar de forma segura en pacientes críticos.

La formación de cianocobalamina es una relación equimolar, que requiere grandes cantidades de vitamina B₁₂. La dosis a administrar es de 5 gr intravenosos y fotoprotectido, a pasar en 15 minutos, o 2,5 gr si el intoxicado pesa menos de 35 Kg.

En caso de parada cardíaca se administrarán 10 gr intravenoso, a pasar en 15 minutos, o 5 gr si pesa menos de 35 Kg. Si al cabo de 1 hora no hay respuesta repetir 5 gr en 15 minutos. En niños la dosis es de 50 mg/Kg.

Si a pesar de la administración de hidroxibalamina la evolución del paciente es mala, y se sigue sospechando intoxicación por cianuro, añadir por vía parenteral 50 mL de tiosulfato sódico al 20%, disueltos en 100 mL de solución fisiológica a pasar en 15 minutos.

- ❖ Otros tratamientos han sido ensayados, sobretudo el EDTA-cobalto, compuesto que no ha mostrado mejorías respecto a las sustancias ya expuestas y, además, añade una importante cardiotoxicidad, que se ve incrementada cuando la intoxicación no se ha producido por cianuro.

Una situación particular se presenta en víctimas de incendios en los que el riesgo de intoxicación por cianuro es elevado, pero a su vez la sintomatología al ser tan inespecífica puede ser justificada por otros tóxicos. En esta situación la administración de nitritos provoca una alteración mayor del transporte de oxígeno, con el consiguiente peligro de empeorar la hipoxemia presente, en estos casos se recomienda utilizar tiosulfatos y vitamina B₁₂.

- Consulte a un Centro de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica -

Recuerde:

Los pacientes con sintomatología leve, habitualmente no precisarán tratamiento, más si son rápidamente evacuado del sitio de exposición, ya que la absorción cesa al momento que el paciente pasa a un ambiente sin la presencia del tóxico.

ALTA

No olvide que la exposición por vía inhalatoria provoca sintomatología inmediata, por lo tanto si pasada 1 hora desde la exposición, y tras un breve periodo de observación, el paciente continúa asintomático, con signos vitales normales, al igual que el estado ácido-base y ECG, puede ser dado de alta, con control posterior.

En los casos moderados y graves que respondieron a tratamiento, el paciente podrá ser dado de alta luego de un periodo de 24 horas de observación, con ECG normal; CPK normal y estado ácido-base normal.

Indicar actividad física reducida durante los primeros días. Citar para control Clínico, Cardiológico, Neurológico y Psiquiátrico.

La intoxicación por cianuro puede provocar secuelas tardías al igual que el monóxido de carbono, fundamentalmente encefalopatía anóxica, aunque no está muy claro si es por efecto directo del tóxico o secundario a la hipoxia secundaria a la insuficiencia respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baskin SI, Horowitz AM, Nealley EW: The antidotal action of sodium nitrite and sodium thiosulfate against cyanide poisoning. J Clin Pharmacol 32:368-375, 1992.
2. Berlin CM: The treatment of cyanide poisoning in children. Pediatrics 46:793-796, 1976
3. Chen KK, Rose CL: Nitrite and thiosulfate therapy in cyanide poisoning. JAMA 149:113-119, 1952
4. Curci Osvaldo Hector: "Toxicología". López Libreros Editores Buenos Aires, 1993.
5. Goldfrank L., Flomenbaum N., Lewin N.: "Toxicologic Emergencies". 5a Ed. Appleton & Lange. Connecticut, U.S.A., 1994.
6. Hall AH, Rumack BH: Hydroxocobalamin/sodium thiosulfate as a cyanide antidote. J Emerg Med 5:115-121, 1987
7. Jonson RP, Mellors JW: Arteriolization of venous blood gases: A clue to the diagnosis of cyanide poisoning. J Emerg Med 6:401-404, 1988
8. Marruecos L, Nogué S, Nolla J editores. Toxicología Clínica. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1993: 197-218.
9. Nogué S., Área de Vigilancia Intensiva Unidad de Toxicología Clínica - Servicio de Urgencias Hospital Clínic: "Intoxicaciones Agudas Protocolo de Tratamiento". 3a Ed. Barcelona, España, 2.000.
10. Norris JC, Moore SJ, Hume AS: Synergistic lethality induced by the combination of carbon monoxide and cyanide. Toxicology 40:121-129, 1986.
11. Tamulinas CB, Nizamani S, Myers M, et al: The effect of blood flow on cyanide metabolism in the isolated perfused rat liver. Fed Prco 44:1796, 1985.
12. Way JL: Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism. Ann Rev Pharmacol Toxicol 24:451-481, 1984

AUTOR:

Dr. A. Sergio Saracco, Médico Toxicólogo

Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico Mendoza, Plan de Emergencias Médicas y Catástrofes, Ministerio de Salud, Gobierno de Mendoza

COMISIÓN REVISORA

- | | |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dra. Susana I. Garcia | Médica Toxicóloga - Prof. Toxicología Universidad de Buenos Aires
Programa Nacional de Prevención y Control de Intoxicaciones
Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación |
| Dr. Ricardo Fernández | Médico Toxicólogo – Servicio de Toxicología - Clínica Reina Fabiola
Universidad Católica de Córdoba |
| Dra. Silvia Cortese | Médica Toxicóloga – Unidad de Toxicología Hospital Juan Fernández
Ciudad Autónoma de Buenos Aires |