

# Hidroxocobalamina como antídoto de elección en la intoxicación por cianuro en la inhalación de humo de incendio: un paso más para demostrar su eficacia

BRUNO MÉGARBANE

Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière. París, Francia.

La inhalación de humo de incendios (IHI) representa la principal causa de intoxicación por cianuro en los países desarrollados y causa varios miles de muertos cada año. El humo es una mezcla de varias sustancias químicas que incluye gases irritantes y tóxicos celulares como el monóxido de carbono y el cianuro de hidrógeno. La toxicidad por cianuro resulta de su unión a la forma férrica de varias enzimas celulares vitales que incluyen la citocromo oxidasa mitocondrial. Por lo tanto, en víctimas por IHI, la elevación de la concentración de lactato sérico  $\geq 10$  mmol/L ha demostrado ser un biomarcador sensible y específico de la intoxicación por cianuro, definida ésta por una concentración de cianuro en sangre  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ <sup>1</sup>. Como el éxito en el tratamiento de la intoxicación por cianuro es tiempo-dependiente, la medida del lactato fácilmente realizable por los servicios médicos de emergencias (SME) o los bomberos que usan analizadores portátiles, es utilizada actualmente para valorar la intoxicación por cianuro e indicar la administración del antídoto.

Aunque autorizado y frecuentemente empleado en Francia desde la década de los 70, la hidroxocobalamina fue aprobada recientemente como antídoto del cianuro por la *US Food and Drug Administration* (Dic 2006) y las autoridades Europeas (Nov 2007). La hidroxocobalamina se une covalentemente al cianuro, y forma un compuesto estable no tóxico, la cianocobalamina, el cual es excretado en orina. Estudios experimentales apoyan el supuesto que la hidroxocobalamina es beneficiosa en la intoxicación por cianuro<sup>2</sup>. Sin embargo, los datos de eficacia en humanos continúan limitándose a casos anecdóticos, series de casos y estudios no controlados<sup>3</sup>. Recientemente,

Borron et al documentaron una supervivencia del 67% entre 42 pacientes intoxicados por cianuro tratados con hidroxocobalamina<sup>4</sup> y Fortin et al una del 42% entre 72 víctimas de IHI tras infusión de hidroxocobalamina con una mejoría significativa en la presión arterial y la situación neurológica, mientras que 12 de los 38 pacientes encontrados en parada cardíaca en el escenario recuperaron la circulación espontánea durante los cuidados extrahospitalarios<sup>5</sup>. Consistentemente, Borron et al documentaron una supervivencia del 67% en 69 víctimas por IHI tratadas con hidroxocobalamina en el escenario, posteriormente ingresados en una unidad de cuidados intensivos especializada, y con confirmación *a posteriori* de haber tenido una intoxicación por cianuro<sup>6</sup>. Como todos estos datos fueron obtenidos de series limitadas de casos observacionales, la valoración definitiva de la eficacia todavía debe esperar a ensayos prospectivos aleatorizados, aunque los ensayos adecuados controlados con placebo parecen éticamente difíciles de llevar a cabo en humanos<sup>7</sup>. Por otro lado, mientras que la evidencia para la eficacia de la hidroxocobalamina sigue siendo escasa, su seguridad parece sólida. La hidroxocobalamina carece de efectos adversos cuando se compara con otros antídotos disponibles<sup>3-7</sup>; esto es esencial en víctimas de IHI cuya vida está en peligro por hipotensión e hipoxemia.

En el presente número, EMERGENCIAS publica un interesante estudio clínico que investiga la capacidad de la hidroxocobalamina para revertir la elevación de lactato inducida por cianuro en la IHI de incendio<sup>8</sup>. Los autores diseñaron un estudio observacional prospectivo que compara las concentraciones plasmáticas de lactato antes y des-

**CORRESPONDENCIA:** Bruno Mégarbane. Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 Rue Ambroise Paré, 75010, París, France. E-mail: bruno-megarbane@wanadoo.fr

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 8-1-2010. **FECHA DE ACEPTACIÓN:** 11-1-2010.

**CONFLICTO DE INTERESES:** Ninguno

pués de la administración de hidroxocobalamina (70 mg/kg) en 28 pacientes y objetivaron un descenso significativo en las concentraciones de lactato:  $10,2 \pm 2,2$  mmol/L en el escenario *versus*  $6,7 \pm 2,1$  mmol/L al ingreso hospitalario,  $31,9 \pm 9,1$  minutos tras la infusión de hidroxocobalamina. Este descenso significativo fue observado igualmente en el subgrupo de 12 pacientes con una intoxicación por cianuro significativa definida por concentraciones de lactato  $\geq 10$  mmol/L como se documentó previamente<sup>1</sup>.

La elevación de lactato en la intoxicación por cianuro no está específicamente relacionada con su efecto mitocondrial directo y puede ser inducido por insuficiencia cardiovascular, crisis epilépticas, apnea, demanda o administración de catecolaminas, y tóxicos asociados<sup>9</sup>. Con la exclusión de pacientes con quemaduras severas e hipotensión significativa ( $< 80$  mmHg), los autores desearon limitar dicho sesgo.

Basándose en el umbral de toxicidad del cianuro definido por la Asociación Médica de Madrid, los Servicios de Protección Civil del SAMUR administran hidroxocobalamina a víctimas de incendios con lactato  $\geq 7,5$  mmol/L. Esto es una directriz prudente y segura, ya que el amplio concepto de concentración de cianuro tóxica permanece pobremente definido. Sin embargo, en el trabajo de Corral Torres et al<sup>8</sup>, no se documenta el estado clínico del paciente, excepto la presión arterial sistólica. Conocer el estado neurológico y respiratorio del paciente habría sido de un gran interés para la valoración de la toxicidad del cianuro. En el escenario del incendio, la intoxicación por cianuro debería ser inmediatamente sospechada en base a un toxíndrome característico que incluye: i) hollín en la cara, boca, nariz o expectoraciones; ii) deterioro neurológico (ambos signos tienen un excelente valor predictivo negativo<sup>1</sup>); y iii) presencia de cualquier patrón respiratorio y cardiovascular anormal, ya que los síntomas neurológicos podrían ser también atribuidos a la intoxicación por monóxido de carbono. La medición de lactato es confirmatoria de la intoxicación por cianuro, con un valor umbral de 10 mmol/L en la inhalación de humo<sup>1</sup> y 8 mmol/L en la intoxicación aguda por cianuro<sup>10</sup>. En el presente trabajo, los autores incluyeron pacientes con 7-10 mmol/L considerándolos como intoxicación moderada, aunque probablemente correspondiente a concentraciones no-tóxicas de cianuro (i.e.  $< 40$   $\mu$ mol/L) si éstas hubieran sido medidas. Similarmente, los pacientes con inestabilidad cardiovascular fueron excluidos, cuando probablemente éstos corresponden

en su mayoría con necesidad de pacientes severamente intoxicados quienes la mayoría habrían necesitado antídoto. Sin embargo, a pesar estas críticas, el estudio sigue siendo de gran interés. Como previamente se ha documentado<sup>1,10</sup>, la elevación de lactato puede ocurrir sin insuficiencia cardiovascular evidente en pacientes intoxicados por cianuro una presión arterial sistólica es normal. Sin embargo, a pesar de las condiciones hemodinámicas aparentemente normales (en base a una única medida de la presión arterial en dichos pacientes supuestamente intoxicados por cianuro), la disfunción cardiovascular inducida por cianuro debería ser considerada como el factor más importante en el desarrollo de la acidosis láctica en la intoxicación por cianuro<sup>1,10</sup>.

Otro importante aspecto en este estudio es la ausencia de un grupo control, ya que la disminución del lactato podría ser espontánea, por la oxigenoterapia o tras tratamiento intensivo extrahospitalario. El descenso del 33,8%, 32 minutos tras la infusión de hidroxocobalamina, debería compararse con las 32 horas de vida media del lactato plasmático documentado en 5 pacientes severamente intoxicados por cianuro tratados con este antídoto<sup>10</sup>. Curiosamente, un efecto farmacodinámico rápido semejante fue también documentado en relación con la recuperación de la presión arterial sistólica en una media de 30,6 minutos en víctimas por IHI hemodinámicamente inestables que recibieron hidroxocobalamina<sup>5</sup>. Como otros estudios de eficacia, este estudio está falto de datos controlados que demuestren que la hidroxocobalamina puede revertir o atenuar la toxicidad por cianuro. La medicina basada en la evidencia nos obliga a reconocer que datos no controlados aislados no prueban la efectividad<sup>7</sup>. Sin embargo, basándonos en la seguridad publicada, así como en los datos de eficacia que progresivamente va apareciendo, es razonable considerar empíricamente que hoy por hoy la hidroxocobalamina es un antídoto fácil de administrar con una proporción favorable riesgo beneficio, debería ser recomendada como antídoto de primera línea en la IHI. Gracias a Corral Torres et al se añade una piedra más a la pirámide de evidencia científica que puede ayudar a aceptar la hidroxocobalamina con más confianza en el futuro.

## Bibliografía

- 1 Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med.* 1991;325:1761-6.

- 2 Borron SW, Stonerook M, Reid F. Efficacy of hydroxocobalamin for the treatment of acute cyanide poisoning in adult beagle dogs. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(Supl 1):5-15.
- 3 Hall AH, Dart R, Bogdan G. Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning? *Ann Emerg Med*. 2007;49:806-13.
- 4 Borron SW, Baud FJ, Mégarbane B, Bismuth C. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. *Am J Emerg Med*. 2007;25:551-8.
- 5 Fortin JL, Giocanti JP, Ruttimann M, Kowalski JJ. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(Supl 1):37-44.
- 6 Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med*. 2007;49:794-801.
- 7 Erdman AR. Is hydroxocobalamin safe and effective for smoke inhalation? Searching for guidance in the haze. *Ann Emerg Med*. 2007;49:814-6.
- 8 Corral Torres E, Suárez Bustamante R, Gómez Granizo E, Casado Flores MI, Mediavilla JJC, De Elías Hernandez R. Hidroxocobalamina y lactato en la sospecha de intoxicación por cianuro en el síndrome de inhalación de humos. *Emergencias* 2010;22:9-14.
- 9 Mégarbane B, Delahaye A, Goldgran-Tolédano D, Baud FJ. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *J Chin Med Assoc*. 2003;66:193-203.
- 10 Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, Trout H, Lapostolle F, Vicaut E, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med*. 2002;30:2044-51.

El Comité Editorial de EMERGENCIAS recuerda a los lectores interesados en conseguir los 4.4 créditos de Formación Continuada en EMERGENCIAS correspondientes al primer curso (2009), que ya se puede acceder al examen en [www.semes.org/revista/formacion/](http://www.semes.org/revista/formacion/). La fecha límite para la realización del mismo es el 31 de marzo de 2010.