

INTOXICACIONS AGUDES PER MONÒXID DE CARBONI I PER CIANHÍDRIC/CIANUR

Guia d'Actuació

Jordi Desola i Joan Sala

**CRIS – Unitat de Terapèutica Hiperbàrica
(CRIS-UTH)**

INTRODUCCIÓ

L'**incidència** de les Intoxicacions Agudes per Monòxid de Carboni (ICO) havia disminuït molt en les darreres dècades, però des de fa uns anys ha experimentat un moderat increment. Actualment es produeixen a Catalunya entre 250 i 300 casos per any. És probable que el fet correspongui més a un augment en els encerts diagnòstics que a un augment de prevalència. No és doncs una intoxicació infreqüent, si bé la seva incidència és més alta quan fa fred, però es produeixen ICOs tots els mesos de l'any. En alguns casos originats en incendis hi pot haver una intoxicació sobreafegida per CNH. Amb certa freqüència no excepcional, cada any moren a Catalunya famílies senceres a causa d'ICOs domèstiques.

TOXICOLOGIA DEL MONÒXID DE CARBONI (CO) I DEL CIANHÍDRIC (CNH).

El Monòxid de Carboni (CO) és present en el gas ciutat però no en el gas natural ni en el propà o butà. No obstant, es pot formar CO a partir d'aquests gasos quan la seva combustió és defectuosa, i també en els brasers, en els focs en interior de locals mal ventilats, en els escalfadors, en algunes estufes, en incendis, i en els gasos d'escapament dels motors d'explosió.

Més de la meitat de les ICOs a Catalunya es produeixen a la llar i són causades per aparells domèstics habituals (escalfadors, cremadors, cuines). Els brasers -anteriorment factor majoritari- són avui escassament observats. El percentatge d'ICO's produïdes per intents d'autolisi ha disminuït molt.

S'ha descrit la formació endògena de CO en algunes hemoglobinopaties, i la producció exògena en els filtres de diòxid de carboni defectuosos en contacte amb alguns anestèsics fluorats.

En la combustió de materials sintètics nitrogenats, coincidint mala ventilació i elevada temperatura, es pot formar també gas Cianhídric (CNH). Els dos tòxics, CO i CNH, poden coincidir en alguns casos.

FISIOPATOLOGIA

La condició d'inodor, incolor i insípid del CO facilita la inhalació accidental, agreujada per la seva alta difusibilitat.

El CO té acció tòxica directa sobre molts teixits orgànics, a nivell de la respiració cel·lular mitocondrial. Els òrgans més sensibles són el sistema nerviós central, el miocardi, i el múscul estriat.

L'afinitat de l'hemoglobina per al CO és 240 vegades més gran que per a l'oxigen, i la saturació s'aconsegueix a un valor de pressió parcial 350 vegades més baix. D'aquesta unió es forma *Carboxihemoglobina (HbCO)* que impedeix el transport i la transferència de l'oxigen eritrocitari. Per les raons esmentades aquesta unió és parcialment pressodepenent.

El CO s'uneix també a la mioglobina i a la miocardioglobina. Algunes observacions recents indiquen que la carboximiocardioglobina és encara més estable que la HbCO.

Els valor normals de la HbCO no són quasi mai inferiors al 1%. Un estudi experimental realitzat a Barcelona l'any 1978 en esportistes sans va detectar una mitjana de HbCO de 5,6% en persones fumadores, amb valors superiors al 9% en 3 individus. Les mitjanes de la població normal van ser del 3,2 % amb valors superiors al 4% en persones no fumadores que vivien a la ciutat de Barcelona

El CNH afecta la respiració mitocondrial per un mecanisme similar al de la intoxicació per CO, però no afecta al transport hemoglobínic d'oxigen, ni forma cap compost orgànic detectable analíticament.

CLINICA - DIAGNÒSTIC

En el **quadre clínic** de la ICO predominen l'afectació de la consciència, de vegades lleu i/o transitòria, la cefalàlgia, el vertigen, les nàusees i/o vòmits, i les alteracions de la repolarització en el traçat electrocardiogràfic. El color rossenc de la pell era abans considerat com a patognomònic però en realitat s'observa solament al voltat del 30% dels casos. Hi ha actualment una certa tendència a treure importància a aquesta data clínica tan suggestiva, en bona part atesa la circumstància de que el color rossenc no és cridaner i pot fàcilment passar desapercebut en el context crític de l'emergència. Si es busca, el color rossenc de la pell es pot considerar un símptoma freqüent.

La mortalitat en els casos greus si no s'aplica el tractament adequat, pot ser elevada. S'ha evidenciat patiment cerebral subclínic en el 30 % de pacients asimptomàtics després de ICOs lleus que no van rebre tractament correcte. Entre el 10 i el 30 % dels malalts no tractats amb dosis elevades d'oxigen, poden desenvolupar lesions desmielinitzants i la *Síndrome Neurològica Tardana* (SNT) que es manifesta al cap de 1 a 6 setmanes d'un període de normalitat simptomàtica, i de vegades després d'ICO's considerades lleus. La SNT es manifesta en forma de deteriorament encefàlic progressiu, extrapiramidalisme, i evidència d'àrees de desmielinització en la tomografia per ressonància magnètica nuclear.

Depenent del temps d'exposició al tòxic, del temps d'evolució de la ICO, i de factors individuals, es pot detectar elevació de la HbCO a la sang, o del CO en l'aire espirat. Aquestes troballes confirmen el diagnòstic però no han de ser considerades com a

patognomòniques, ni tampoc com a expressió de la gravetat del quadre, ni han de ser signe guia per a l'actuació terapèutica urgent. En algunes publicacions es citen unes taules que correlacionen els valors de HbCO amb el quadre clínic. Aquestes estimacions no han de ser considerades a l'hora d'establir el diagnòstic ni al programar la modalitat de tractament, doncs seran causa freqüent de decisions terapèutiques inadequades.

La majoria dels malalts intoxicats no tenen alteracions importants dels gasos de la sang, però sí tendència a l'acidosi metabòlica, que pot ser una forma de defensa vers l'hipòxia. Les gasometries donen una informació inexacta de la situació real del pacient degut al desplaçament a l'esquerra de la corba de saturació de l'hemoglobina, i a que els aparells d'anàlisi de gasos, amb l'excepció dels Cooxímetres, només informen sobre l'hemoglobina no afectada pel CO i calculen –no mesuren– la saturació real de la hemoglobina. Els pulsioxímetres, atesa la seva condició de fotocolorímetres ofereixen sempre estimacions irreals.

Els símptomes guia en les intoxicacions per **CNH** són l'afectació greu de l'estat general, l'hipotensió sistòlica, l'acidosi metabòlica, i els indicis d'inhalació de fum, acceptant com a prova molt fiable la presència de sutge als orificis nasals (criteris de Baud). No existeix, malauradament, una forma fàcil, barata i fiable de determinar la presència de CNH a la sang.

El **diagnòstic** i l'actitud terapèutica, per tant, s'han d'establir en base al quadre clínic, complementat amb la informació anamnèsica, toxicològica i epidemiològica, i no en funció de les taxes de HbCO. Quan una persona, o un grup de persones, pateixen episodis de cefalàlgia, nàusees, vòmits, i alteració de la consciència, al seu domicili o al lloc de treball, que no s'expliquen per malalties conegudes, cal valorar la possibilitat d'ICO encara que la font del tòxic no sigui evident. Una revisió catalana publicada a la premsa nord-americana l'any 1986 descrivia 56 casos d'ICO en les quals l'origen del CO era del tot insòlit.

En opinió d'alguns autors, el diagnòstic d'Intoxicació per CNH s'ha d'acceptar quan s'ha produït inhalació del fum d'un incendi en un local tancat, i per tant amb elevada temperatura, amb combustió de productes sintètics nitrogenats, i amb els símptomes esmentats més amunt.

TRACTAMENT

El pacient afecte d'una ICO ha de rebre en primer lloc Suport Vital Bàsic i Avançat d'acord amb la gravetat del cas i la seva situació clínica. Pel que fa referència al tractament específic de la intoxicació, l'Oxigen és l'únic fàrmac que pot eliminar la unió del CO a la hemoglobina i potser recuperar la respiració mitocondrial. L'eficàcia del tractament depèn de la quantitat, de la forma, i de la precocitat amb que s'administra l'oxigen.

L'administració d'oxigen amb sistemes d'alt flux no aconsegueix concentracions més altes del 35% i moderades elevacions de la PaO₂ fins i tot aplicant un cabdal molt elevat.

En el tractament inicial des del lloc del rescat cal utilitzar sistemes de baix flux amb un cabdal no inferior als 12 litres per minut, amb la qual cosa la concentració pot assolir el 60% i la PaO₂ es pot elevar per sobre dels 250 mmHg. La major concentració d'oxigen s'obté combinant un sistema de baix flux, un cabdal molt elevat, i una pressió parcial del gas inspirat fins a 2,5 o 3 vegades superior a la atmosfèrica, la qual cosa només és possible dins d'una cambra hiperbàrica. Sota règim d'Oxigenoteràpia Hiperbàrica (OHB) a 3 atmosferes absolutes (**ata**) utilitzant un sistema d'alta concentració, s'obté una PaO₂ superior als 2100

mmHg incrementant també el transport d'oxigen plasmàtic, no transportat per la hemoglobina, fins a 23 vegades per sobre del valor atmosfèric.

L'OHB aplicada a 3ata restitueix a la normalitat la corba de dissociació de l'hemoglobina, i disminueix a 23 minuts la vida mitjana de la HbCO. Teòricament això es podria aconseguir en 80 minuts aplicant oxigen a pressió atmosfèrica. Aquestes estimacions de vida mitjana de la HbCO es basen en càlculs matemàtics mai evidenciats a la pràctica. Nombrosos testimonis han comunicat determinacions de HbCO elevades en pacients que portaven moltes hores rebent ventilació mecànica amb oxigen $\text{FiO}_2:1$.

L'OHB es pot aplicar en cambra multiplaça o monoplaça. Les cambres monoplaces es pressuritzen amb oxigen pur que garanteix la $\text{FiO}_2:1$ però augmenta els riscos tòxics i de deflagració además de mantenir aïllat el pacient. En les cambres monoplaça la pressió recomanada de tractament és de 2,5 ata. A hores d'ara, no hi ha cap cambra hiperbàrica monoplaça en funcionament a l'estat espanyol.

La cambra multiplaça es pressuritza amb aire i el pacient rep oxigen en isopressió mitjançant diferents dispositius individuals d'alta concentració. La seva condició de multiplaça permet mantenir dins de la cambra totes les mesures d'assistència intensiva que el pacient necessiti, a càrrec de personal especialitzat que acompanya el pacient durant el tractament. La pressió de tractament no ha de ser inferior a 2,8 ata. Com a mesura de precaució addicional, es recomana aplicar un segon tractament OHB dins de les properes 12 hores, sempre que sigui possible. Utilitzada de la forma i en el moment adequat, l'incidència d'efectes secundaris per OHB és gairebé inapreciable, i el cost d'una sessió de OHB és inferior fins i tot al preu de la determinació de HbCO.

La elecció del sistema de subministre d'oxigen, alt flux, baix flux i alta concentració, o oxigenoteràpia hiperbàrica, es farà en funció de la gravetat del quadre, de l'entorn epidemiològic, i dels factors de gravetat de cada pacient. Cal considerar que la quantitat d'oxigen que s'administra en una hora d'OHB a 3 ata és superior a 8-12 hores d'oxigenoteràpia normobàrica amb el sistema de més alta concentració.

Algunes observacions recents han comunicat resultats favorables en l'aplicació d'OHB fins i tot més de 24 hores després de l'inici de la intoxicació aguda. Cal recordar que no disposem d'un mètode eficaç per valorar el nivell de l'afectació respiratòria mitocondrial que pot perdurar fins a moltes hores després de la normalització de la hemoglobina. Alguns estudis experimentals suggereixen que la OHB pot tenir també un paper sobre la restauració de la respiració mitocondrial además d'accelerar l'eliminació de la HbCO.

Publicacions antigues actualment revaloritzades han demostrat de forma experimental que les megadosis d'Hidroxicobalamina competeixen amb el cianhídric formant Cianocobalamina. D'aquesta forma la hidroxicobalamina es converteix en l'antídot del CNH i se'n preconitza l'administració de 2,5-5 gr. en els casos de sospita clínica raonable. Cal no oblidar que s'han publicat reaccions anafilàctiques greus i fins i tot mortals, no sempre dosi dependents, en malalts que han rebut dosis terapèutiques de hidroxicobalamina. Malauradament no hi ha cap observació clínica que comuniqui resultats favorables o augments de supervivència amb els pacients intoxicats per CNH que hagin rebut aquest antídot. Atesa no obstant la claredat del mecanisme antidòtic, la seva administració sembla prudent i recomanable en els casos de sospita raonable, malgrat el seu cost molt elevat.

Des de 1970 existeixen treballs clínics i experimentals que avalen també l'aplicació d'OHB en el tractament de la intoxicació per CNH, amb evidència clínica de resultats favorables.

Algunes aportacions experimentals suggereixen que la OHB pot ser la única forma d'amillorar la respiració mitocondrial en absència d'una oxigenació hemoglobínica eficaç, de forma similar a la fisiopatologia de la intoxicació per CO. No obstant, si bé la OHB és l'únic i veritable antídoto del CO, en el cas de la Intoxicació per CNH la OHB no accelera la eliminació del tòxic, però pot ser la millor forma de combatre'n les conseqüències.

EVOLUCIÓ

No hi ha estudis que demostrin que l'aplicació d'oxigen normobàric amb sistemes d'alt flux i baixa concentració tingui cap efecte terapèutic en les intoxicacions lleus per CO atesa la tendència espontània de la ICO cap a la millora un cop eliminat el tòxic i restablertes les condicions respiratòries fisiològiques.

No s'han comunicat estudis prospectius al respecte, però moltes revisions a la literatura internacional evidencien resultats més favorables en els pacients que han rebut OHB, entre els quals la descripció de SNT és excepcional.

Sí s'han fet estudis comparatius entre l'aplicació d'oxigen amb sistemes de baix flux i alta concentració i oxigenoteràpia hiperbàrica en cambra multiplaça. Un estudi comparatiu randomitzat controlat amb placebo publicat l'any 2002 a la revista *N Eng J Med* va evidenciar diferències significatives en la evolució dels pacients tractats amb OHB a curt i a llarg termini així com en la incidència de síndrome neurològica tardana.

L'*European Committee for Hyperbaric Medicine* (ECHM) després d'un Congrés Europeu de Consens va rebutjar realitzar estudis a doble cec sobre tractament amb OHB de les ICO greus per raons ètiques, atesa l'acumulació de proves clíniques i la quasi inocuitat del tractament si s'aplica en centres especialitzats.

En una revisió de 92 casos d'intoxicació per CNH (diagnosticats d'acord als criteris de Baud) tractats a Barcelona amb OHB, sense haver rebut cap d'ells megadosis d'hidroxicoalamina, la mortalitat va ser del 0 %.

Rest a per conèixer si l'efecte antidòtic del CNH es correlaciona certament amb una disminució de la mortalitat doncs no hi ha cap treball o revisió clínica en humans que aporti cap dada casuística. Si més no, l'aplicació d'Hidroxicoalamina no és incompatible amb la OHB i pot ser fins i tot complementària al aportar la primera l'antídoto del CNH i la segona l'únic tractament de la hipòxia tissular i de l'alteració mitocondrial. Cal recordar però que el tractament amb OHB és entre 5 i 30 vegades més barat que una megadosi d'hidroxicoalamina.

SITUACIONS ESPECIALS

a.- **Malalts crítics.** Són els que amb més imperiositat precisen el tractament hiperbàric. Si es disposa d'una cambra multiplaça degudament capacitada i amb personal entrenat, es pot fer front a qualsevol situació compromesa encara que el pacient necessiti ventilació mecànica, hidratació, suport inotròpic, i suport vital avançat.

b.- **Gestants.** Presenten una doble problemàtica inherent a la mare, i al fetus que és especialment sensible als efectes del CO. S'han comunicat casos de mort fetal i de

malformacions greus en gestants que havien patit ICOs de gravetat moderada. L'OHB dins dels marges establerts de seguretat no constitueix cap risc per a la mare ni per a la gestació.

c.- **Lactants.** L'instabilitat hemoglobínica afegeix un nou factor de risc en la ICO que presumptament ha de tenir un pronòstic pitjor. Al recomanar l'OHB cal garantir no obstant les mesures d'assistència intensiva durant el tractament hiperbàric, que s'haurà d'aplicar amb els mateixos criteris i precaucions del paràgraf anterior.

ACTUACIONS INICIALS

A.- MESURES A DISPOSAR EN EL LLOC DEL RESCAT.

1. Eliminació de la font del tòxic. Obrir portes i finestres. Autoprotecció del personal d'assistència.
2. Suport Val Bàsic (SVB). Mantenir el pacient en repòs absolut i estricte encara que el quadre clínic sigui lleu. No iniciar mai el SVB en el lloc de l'ambient contaminat.
3. Administrar Oxigen a $FiO_2:1$ (100%). Si el pacient respira espontàniament, utilitzar dispositius d'oxigenoteràpia normobàrica de baix flux amb cabdal mínim de 12 l/m, o amb regulador a demanda, que permetin obtenir altes concentracions d'oxigen. Rebutjar els dispositius d'alt flux que donen concentracions baixes d'oxigen.
4. Si el pacient porta molta estona inconscient i/o presenta símptomes greus, administrar 40 mEq de Bicarbonat Sòdic, o dosi equivalent si és un nen.
5. Si es tracta d'un incendi, amb combustió de materials sintètics nitrogenats, l'estat del pacient és molt greu, i hi ha indicis de sutge als orificis nasals, valorar l'administració de 2,5 gr. d'Hidroxicobalamina per via endovenosa. Atenció a la possibilitat de reacció anafilàctica.
6. Evacuació cap al centre mèdic hospitalari adient, amb preferència, que disposi de Servei de Medicina Hiperbàrica.
7. Si és possible i això no retarda l'evacuació, extreure 4 ml de sang arterial o venosa per a determinació dels nivells de **Carboxihemoglobina** (HbCO) en el moment del rescat, i remetre-la en la mateixa xeringa obturada o millor en tub de buit i amb anticoagulant, juntament amb l'accidentat vers al centre de referència.
8. Practicar una venoclisi perifèrica (aprofitar per a extraure la mostra de sang).
9. Monitorització cardíaca.

B.- **MESURES EN UN CENTRE HOSPITALARI.**

1. Suport Vital Avançat i mesures generals de control i d'assistència.
2. Confirmar l'orientació diagnòstica d'ICO.
3. Determinació de Carboxihemoglobina, equilibri àcid-base, enzims i isoenzims cardíacs, i monòxid de carboni en aire espirat. Determinar també la Carboxihemoglobina de la mostra de sang del pacient extreta en el moment del rescat. Si no es disposa de Cooxímetre, remetre les mostres (l'actual i la del rescat) al Centre Toxicològic de referència. Es pot utilitzar qualsevol tub hermètic amb anticoagulant. L'ideal seria un tub de buit (Vacutainer) amb Edta tripotàsic, però això no és imprescindible.
4. Si la ICO es va produir per intent d'autolisi, estudiar al mateix temps la probable presència d'altres tòxics a la sang, especialment benzodiacepines, alcohol, i barbitúrics.
5. Administrar Oxigen $\text{FiO}_2:1$. Si el pacient respira espontàniament utilitzar un dispositiu de baix flux, amb un cabdal mínim de 12 l/min., o molt millor un regulador a demanda, per tal d'obtenir altes concentracions d'oxigen.
6. Si el pacient procedeix d'un incendi, amb combustió de materials sintètics nitrogenats, el seu estat és molt greu, hi ha hipotensió, acidosi metabòlica i indicis de sutge als orificis nasals, iniciar –o mantenir- la perfusió de 2,5 gr. d'Hidroxicobalamina per via endovenosa. Atenció a la possibilitat de reacció anafilàctica. No demorar la oxigenoteràpia normo i/o hiperbàrica.
7. Corregir l'acidosi metabòlica solament si és extrema i pot plantejar en sí mateixa problemes vitals; altrament és preferible respectar-la.
8. Control electrocardiogràfic, en tots els casos, encara que el pacient estigui asimptomàtic.
9. Si el malalt reuneix criteris de tractament hiperbàric (veure paràgraf 11), remetre'l al Centre de Medicina Hiperbàrica més adient, previ contacte telefònic directe, o via SEM segons el cas. Cal no esperar el resultat de la determinació de HbCO per a prendre la decisió. És aconsellable aportar gasometries i sobretot radiografies de tòrax si se'n disposa, doncs això permet estalviar minuts de demora en l'aplicació del tractament. Per obtenir informació sobre altres Centres de Medicina Hiperbàrica de l'Estat, consultar la plana WEB del *Comité Coordinador de Centros de Medicina Hiperbàrica* (CCCMH) <http://www.CCCMH.com>
10. Si el malalt està asimptomàtic en el moment present, i no ha tingut símptomes importants en les hores anteriors, retenir-lo esperant el resultat de la determinació de HbCO. Si fos patològic, procedir segons l'apartat 9.
11. Criteris per a recomanar **Oxigenoteràpia Hiperbàrica**:
 - Pèrdua de la consciència, cefalàlgia intensa, vertigen, altres símptomes neurològics, arrítmies i/o alteració de la repolarització en el traçat electrocardiogràfic. Símptomes presents en el moment de l'exploració o que s'han

produït en les hores anteriors. Tots ells amb independència de la taxa de HbCO.

- Elevació patològica de la taxa de HbCO encara que el pacient estigui asimptomàtic.
- Gestació. Qualsevol gestant que hagi estat exposada al CO amb independència de la seva simptomatologia i/o de la taxa de HbCO.
- OPCIONAL PERÒ RECOMANABLE : Pacients amb simptomatologia clínica menor i/o normalitat d'HbCO que han estat exposats al mateix entorn toxicològic en el qual d'altres persones han resultat greument intoxicades.

Barcelona, octubre del 1983

(Revisat i ampliat el 1986, 1989, 1992, 1996, 2000, 2003, i juliol del 2004)