

Hidroxocobalamina y niveles séricos de lactato en la sospecha de intoxicación por cianuro en el síndrome de inhalación de humos

ERVIGIO CORRAL TORRES, ROSA SUÁREZ BUSTAMANTE, ELENA GÓMEZ GRANIZO, MARÍA ISABEL CASADO FLÓREZ, JUAN JOSÉ GIMÉNEZ MEDIAVILLA, RAMÓN DE ELÍAS HERNÁNDEZ

Servicio Municipal de Urgencia y Rescate del Ayuntamiento de Madrid. SAMUR-Protección Civil, España.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Ervigio Corral Torres
Subdirección General
SAMUR-Protección Civil
Ronda de las Provincias, s/n
28011 Madrid, España
E-mail: corralte@munimadrid.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

16-10-2009

FECHA DE ACEPTACIÓN:

24-11-2009

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

Objetivos: Conocer la variabilidad de los niveles de lactato en sangre antes y después de la administración extrahospitalaria de hidroxocobalamina, en pacientes con sospecha de intoxicación por derivados del cianuro debida a inhalación de humos en el curso de un incendio, así como valorar la efectividad metabólica que, como antídoto, tiene la hidroxocobalamina.

Método: Estudio prospectivo, observacional y longitudinal, sin grupo control, que analiza el porcentaje de disminución de los niveles de lactato tras la administración de hidroxocobalamina y el periodo de tiempo en el que se produce ese descenso. Se incluyeron pacientes víctimas de un incendio atendidos por el Servicio de Emergencias del Ayuntamiento de Madrid (SAMUR-Protección Civil) que presentaban signos de inhalación de humo en el curso de incendios en espacios confinados y en quienes los niveles de lactato en sangre en la escena eran mayores de 7,5 mmol/l. Se descartaron todos aquellos pacientes con signos de inestabilidad hemodinámica. La hidroxocobalamina fue administrada inmediatamente tras el resultado del primer análisis. Una segunda medida de lactato en sangre fue realizada a la llegada al hospital con el mismo analizador.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes. La media de tiempo entre las dos mediciones de lactato fue de $31,9 \pm 9,1$ min. El lactato inicial fue de $10,2 \pm 2,2$ nmol/L y el final fue de $6,7 \pm 2,1$ nmol/l, lo cual supuso un descenso medio de $3,4 \pm 1,7$ mmol/L (IC al 95% de 2,7-4,1) que equivale a una diferencia porcentual entre ambas mediciones del 33% ($p < 0,001$). No se observaron diferencias entre el descenso observado para los intoxicados graves (lactato inicial superior a 10 nmol/L) y los moderados.

Conclusiones: Estos datos demuestran que la administración de hidroxocobalamina a los pacientes con sospecha de intoxicación por derivados del cianuro se asocia a un rápido y sustancial descenso del lactato en sangre. Este estudio avala la administración rutinaria de hidroxocobalamina como antídoto en aquellos pacientes con sospecha de intoxicación por cianuro en el curso del síndrome de inhalación de humos por los servicios de emergencia extrahospitalarios. [Emergencias 2010;22:9-14]

Palabras clave: SAMUR-Protección Civil. Hidroxocobalamina. Lactato. Intoxicación por cianuro. Inhalación de humos. Medicina de Emergencias.

Introducción

La intoxicación por cianuro secundaria a inhalación de humos es un fenómeno bastante frecuente en el curso de los incendios en espacios cerrados, como las viviendas, almacenes, etc. Tanto es así, que se la considera como una de las causas más importantes de los altos porcentajes de morbilidad y mortalidad observados en estos sucesos¹⁻³.

El uso profiláctico o terapéutico de la hidroxocobalamina en el lugar de la escena está ganando cada vez más aceptación⁴. Se trata de un antídoto específico de esos derivados del cianuro. Su mecanismo de acción reside en la detoxificación de estos compuestos en la sangre por medio de la fijación de la molécula de cobalto de hidroxocobalamina al ión cianuro, la cual convierte esta última molécula en una sustancia inocua para el organismo

(cianocobalamina o vitamina B12), que es eliminada por la orina. Varios informes publicados han descrito ese uso profiláctico de la hidroxocobalamina en la sospecha de intoxicación por cianuro, que incluye el uso extrahospitalario durante la asistencia de los servicios de emergencias en fuegos de viviendas y diferentes estructuras⁵⁻⁹.

Estos estudios han medido fundamentalmente las tasas de mortalidad de los pacientes que recibieron hidroxocobalamina durante o poco tiempo después del rescate de la víctima del fuego, con pequeña o nula información de los efectos metabólicos que el humo de los incendios tenía sobre las víctimas, y en particular de los efectos que producían en los pacientes tanto los niveles altos de cianuro como la administración de hidroxocobalamina.

En el lugar de la actuación, resulta técnicamente complicada la medición de la concentración de cianuro en sangre, pero es posible realizar una valoración indirecta de las mismas a través de la medición de los niveles de lactato en sangre (valoración que hoy está a nuestro alcance), dado que el lactato constituyen un marcador muy útil¹⁰⁻¹² de la presencia de intoxicación por cianuro en víctimas de incendios que no tengan un deterioro hemodinámico importante. En la Tabla 1, realizada por Baud et al¹¹, podemos apreciar la correlación entre los niveles de lactato y los de cianuro en sangre. Basándonos en esa correlación que ya demostró Baud et al en sus estudios, hemos medido en el lugar de la actuación el lactato en sangre con el analizador portátil habitual de nuestras unidades (iSTAT®) en aquellas víctimas de los incendios que tenían signos y síntomas que nos hacían sospechar una intoxicación por derivados del cianuro. El objetivo era conocer la variación de esos niveles de lactato en sangre venosa antes y después de la administración de hidroxocobalamina, de cara a evaluar la efectividad metabólica del preparado.

Método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y prospectivo, sin grupo control, que evalúa el efecto de la hidroxocobalamina sobre las concentraciones de lactato en sangre en pacientes con sospecha de intoxicación por derivados del cianuro en el curso de una inhalación de humos procedentes de incendios. Se descartaron todos aquellos pacientes con signos de inestabilidad hemodinámica (presión ar-

Tabla 1. Correspondencia entre los valores de cianuro y lactato en sangre

| Valor de cianuro en sangre | Valor lactato en sangre |
|----------------------------|-------------------------|
| Normal < 20 mg/L | < 4 mmol/L |
| Tóxica -30 mg/L | 7,5 mmol/L |
| Tóxica grave -40 mg/L | 10 mmol/L |

terial sistólica inferior a 80 mmHg). La hidroxocobalamina (70 mg/kg de peso) fue administrada siguiendo la conducta médica habitual marcada en los protocolos clínicos de SAMUR-Protección Civil e inmediatamente tras el resultado del primer análisis. Una segunda medida de lactato en sangre fue realizada a la llegada al hospital con el mismo analizador. El diseño de este estudio se fundamentó en el análisis de los marcadores bioquímicos de la intoxicación y no fue su intención evaluar la evolución clínica de los pacientes.

Ámbito del Estudio

Se incluyeron pacientes atendidos en la ciudad de Madrid por el Servicio de Emergencias del Ayuntamiento de Madrid, SAMUR-Protección Civil. Este servicio mantiene un procedimiento de coordinación con los Bomberos de Madrid, de cara a la asistencia a las víctimas de los incendios. Al igual que los demás tipos de pacientes críticos atendidos por este Servicio, todos los pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos, al menos, por dos médicos. Todos los incendios han tenido lugar en el entorno urbano de la ciudad de Madrid y fueron manejados bajo el mismo procedimiento de actuación por el Servicio de Emergencias Extrahospitalario SAMUR-Protección Civil¹³.

Variables

La variable principal fue la variación en la concentración de lactato en sangre entre las dos determinaciones. Se valoraron también las variables de edad, sexo, presión arterial sistólica del paciente, la concentración de lactato en cada una de las mediciones y el tiempo transcurrido entre la primera y segunda determinación.

Sistema de medición del lactato

Las concentraciones de lactato se midieron de forma amperimétrica con el analizador portátil iSTAT®, el cual realiza la determinación mediante la conversión del lactato en piruvato y peróxido de hidrógeno. Este último, al ser oxidado en un electrodo de platino, produce una determinada

intensidad de corriente que es medida por el lector. Ésta suele ser la técnica habitual de los laboratorios para la medición de iones¹³.

Requerimientos éticos

Los pacientes fueron tratados de acuerdo a los procedimientos en vigor de SAMUR-Protección Civil¹⁴ y el presente estudio no supuso ninguna intervención al margen de dichos protocolos (estudio puramente observacional). Dichos procedimientos están avalados por la Comisión Científica del Colegio de Médicos de Madrid. De acuerdo a ello, y teniendo en cuenta la legislación vigente tanto nacional como de la Unión Europea, este estudio no requirió la aprobación de un Comité Ético.

Análisis estadístico

Se valoraron las variables cuantitativas mediante medidas centrales y de dispersión, las pruebas de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la comparación de medias mediante la t de Student y el análisis de la variancia de 2 vías para dos muestras relacionadas, y el análisis del tiempo por modelaje con curva de Kaplan Meier. Se consideró que las diferencias tenían significación estadística si $p < 0,05$. Los datos fueron procesados en Excel y se analizaron con el paquete estadístico SPSS v17.

Resultados

Las características generales de la población se resumen en la Tabla 2. Se analizaron un total de 28 pacientes (10 mujeres y 18 hombres). La edad media fue de $52,4 \pm 23,2$ años (IC al 95% entre 43,4-61,4 años), con valores medios de 54 años para las mujeres y 51 para los varones. El rango de edad de los pacientes fue de 10-86 años. La media de la presión arterial sistólica inicial fue de 126 ± 30 mmHg (IC al 95% 115-138 mmHg). La media del tiempo entre la primera valoración del lactato en la escena y la segunda medida (realizada aproximadamente en el momento de la llegada al hospital) fue de $31,9 \pm 9,1$ minutos (IC al 95% entre 28,4-35,5 minutos).

La media del nivel de lactato inicial fue de $10,2 \pm 2,2$ mmol/l y la del final fue de $6,7 \pm 2,1$ mmol/l, lo cual supuso un descenso medio de $3,4 \pm 1,7$ mmol/l (IC al 95% entre 2,7-4,0 mmol/l) y una reducción porcentual de un 33,8%, lo cual fue estadísticamente significativa

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio

| | |
|---|-------------------------|
| Edad (años)* | 52,4 ± 23,2 (43,4-61,4) |
| Sexo (Hombres: Mujeres) | 18:10 |
| Presión arterial sistólica (mmHg)* | 126 ± 30 (115-138) |
| Lactato inicial (mmol/l)* | 10,2 ± 2,2 (9,3-11,0) |
| Lactato final (mmol/l)* | 6,7 ± 2,1 (5,9-7,6) |
| Diferencia de lactatos (mmol/l)* | 3,4 ± 1,7 (2,7-4,0) |
| Tiempo entre determinaciones (minutos)* | 31,9 ± 9,1 (28,7-35,5) |

*Media ± desviación estándar (IC95% para la media).

($p < 0,001$, Figura 1). Es importante resaltar que el descenso del lactato ocurrió sistemáticamente en todos los pacientes (Figura 1).

Cuando se analizó la reducción de los niveles de lactato en función de la gravedad bioquímica de la intoxicación (intoxicados graves con lactato inicial superior o igual a 10 nmol/l, $n = 12$; frente a intoxicados moderados con lactato inicial inferior a 10 nmol/l, $n = 16$), se observó que la reducción de lactato asociada al uso de hidroxocobalamina fue similar en los dos grupos ($3,8 \pm 2,1$ mmol/l y $3,12 \pm 1,5$ mmol/l, respectivamente; p no significativa; Figura 2). De forma similar, cuando se analizó la posible relación de la presión arterial sistólica inicial con los niveles plasmáticos de lactato, no se encontraron diferencias significativas entre los valores iniciales, finales ni

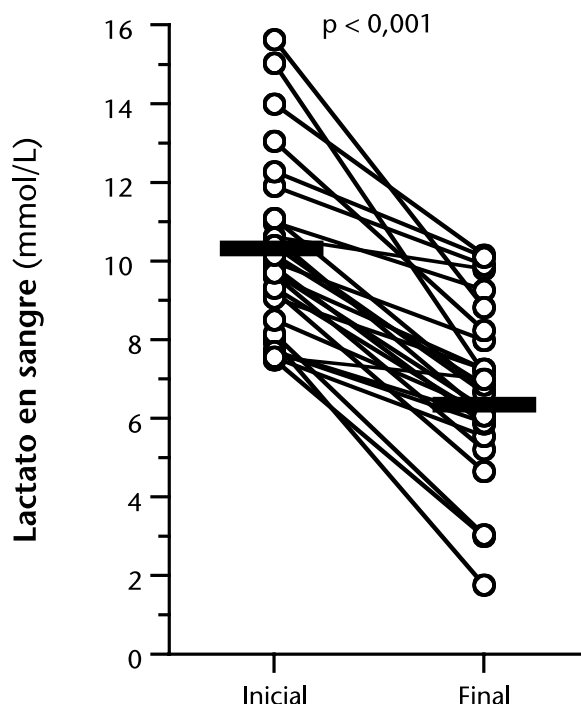


Figura 1. Evolución de los valores de lactato en todos los pacientes expuestos a humo de incendio incluidos en el presente estudio antes (inicial) y después (final) de la administración de hidroxocobalamina. La línea gruesa marca la media de las determinaciones inicial y final.

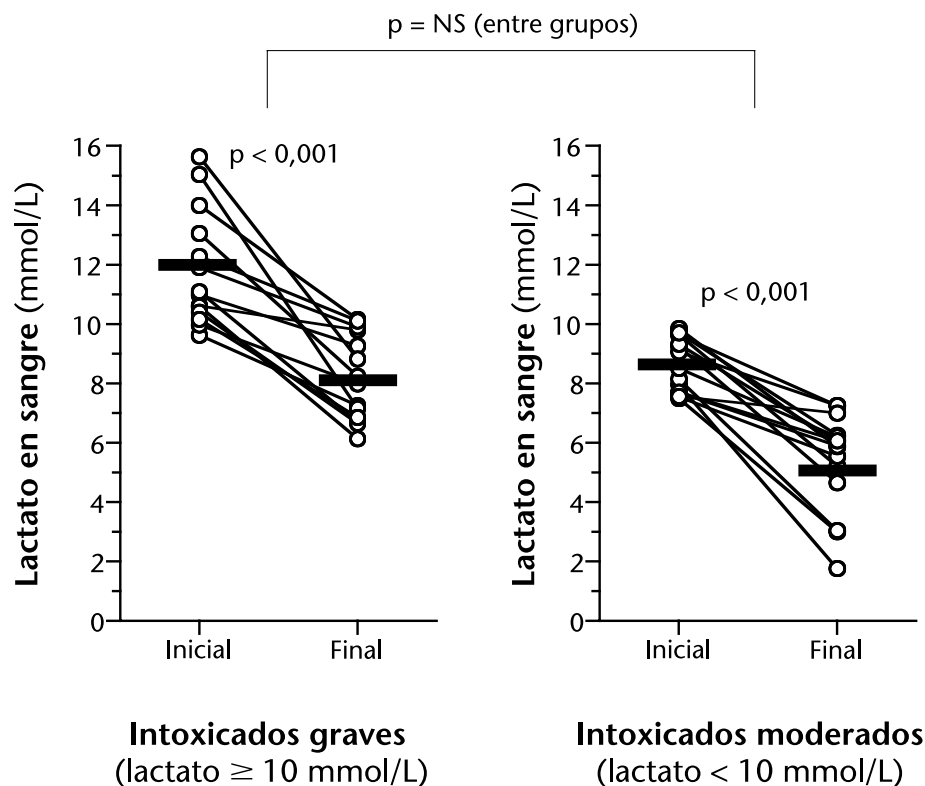


Figura 2. Comparación del efecto de la hidroxocobalamina en los intoxicados graves y moderados. Las líneas gruesas marcan las medias de las determinaciones iniciales y finales.

en la diferencia entre ambas mediciones (datos no mostrados).

Se utilizó la curva de Kaplan Meier para estimar la predisposición del descenso del lactato por debajo de 7 mmol/l (que corresponde al valor de lactato que marca el inicio de concentraciones tóxicas de cianuro en sangre) en función del tiempo transcurrido hasta la segunda analítica. Como se observa en la Figura 3, el descenso mayor aparece en el cuarto intervalo (30-40 minutos) con una media de 35,8 minutos (IC al 95% 31,4-40,3 minutos), y por encima de 40 minutos sólo hay una probabilidad del 10% de que el lactato descienda a valores inferiores a 7 mmol/l.

Discusión

Un nivel de lactato en sangre superior a 8 mmol/l en pacientes expuestos a humo de incendios ha sido descrito como un marcador sensible y específico marcador de intoxicación aguda por derivados de cianuro en ausencia de otras causas que produzcan un aumento del nivel de este tóxico. Ese nivel de lactato se correlaciona con un nivel tóxico de cianuro en sangre de aproximada-

mente 30 mg/l, como reflejan Baud et al¹² en un artículo en el que también correlacionan diferentes síntomas que acontecen en función del valor del lactato en sangre. Algunos autores señalan que valores superiores de lactato a 10 mmol/l son útiles para establecer los límites de la intoxica-

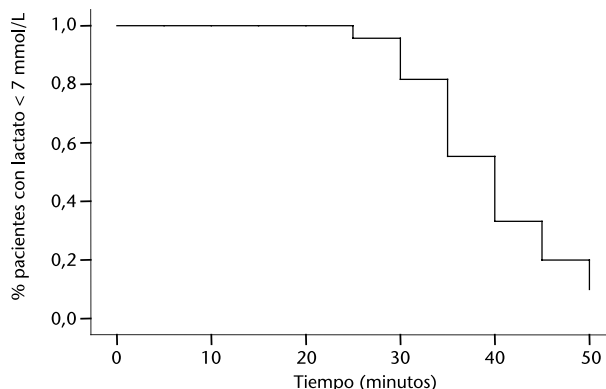


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier que estima el descenso del lactato a lo largo del tiempo. Esta curva muestra la predisposición de la bajada de lactato en función del tiempo transcurrido. Obsérvese que el valor de descenso más alto aparece en el cuarto intervalo (30-40 minutos).

ción⁴. Valores que, en función de los síntomas expuestos en el artículo de Baud¹³, corresponden a una intoxicación de carácter grave, con lo que se puede afirmar entonces que aquellos valores situados entre 7,5 y 10 mmol/l corresponderían a intoxicaciones agudas de carácter moderado. En este sentido, la media inicial de lactato en sangre en nuestro estudio corresponde a un valor de 10,2 mmol/l, por lo que una gran parte de nuestros pacientes se encontraban en rangos compatibles con una intoxicación de carácter grave.

Los procedimientos en vigor de SAMUR-Protección Civil¹⁴ (protocolos avalados por la Comisión Científica del Colegio de Médicos de Madrid) indican la administración de hidroxocobalamina en todos los pacientes que muestren unos valores de lactato en plasma superiores a 7,5 mmol/l en el curso de un síndrome de inhalación de humos. Este nivel es medido en el propio lugar donde ocurre el incendio y con un analizador sanguíneo portátil (cada unidad de SAMUR-Protección Civil dispone de un analizador de este tipo con capacidad para analizar gases sanguíneos, electrolitos, hemoglobina, hematocrito..., etc.) que tiene como técnica de análisis la empleada habitualmente en los laboratorios convencionales, es decir la del electrodo de platino. Esas determinaciones de lactato con el analizador iSTAT[®] fueron comparadas¹⁵ con las realizadas con plasma como base de análisis, y se aprecia una buena correlación entre ambas medidas con una pequeña infraestimación de los valores en el caso del iSTAT[®].

Hemos constatado con este estudio, que existe una disminución de los niveles de lactato en sangre desde el inicio de la administración de hidroxocobalamina hasta la realización del segundo análisis. La media porcentual de disminución se sitúa en torno al 33% de la media del nivel inicial de lactato, en un tiempo situado alrededor de la media hora. Los datos sobre la evolución de los niveles de lactato en los pacientes con intoxicación por cianuro en los seres humanos son escasos. Un estudio realizado en pacientes que recibieron altas dosis de nitroprusiato (importante fuente de cianuro en sangre) demostró que la acidosis metabólica asociada a la formación de lactato persistió durante horas después del pico de cianuro en sangre¹⁶. En otro estudio realizado en perros a los que se administró cianuro, el nivel de lactato se mantuvo marcadamente elevado y relativamente constante hasta una hora después de una dosis intravenosa letal de cianuro¹⁷. La administración de hidroxocobalamina en nuestro estudio obtuvo una reducción rápida de la hiperlactacidemia, de una manera coherente, de acuerdo

a los resultados del presente estudio. Estos datos sugieren, pues, que la reducción sustancial en los niveles medios de lactato observados en un intervalo de tiempo alrededor de los 30 minutos tras la administración de hidroxocobalamina son probablemente debidos al tratamiento con dicho antídoto.

El estudio está sujeto a algunas limitaciones. La primera, y más importante de ellas, es la no existencia de un grupo control. Creemos que no sería aceptable éticamente la no administración de un antídoto, cuya indicación ha sido aprobada y demostrada como útil por la *Food and Drug Administration* (FDA) en pacientes con sospecha de una patología letal como es la intoxicación por cianuro en el curso de una inhalación de humos. Una sospecha que en nuestro caso, dada la posibilidad de analítica en la escena, está confirmada por los altos niveles de lactato en sangre, en ausencia de un déficit de perfusión tisular, ya que se descartó a los pacientes hipotensos. Además, como se ha discutido previamente, no es esperable que se produzca un descenso espontáneo de los valores de lactato como la que encontramos en poco más de 30 minutos. Por otra parte, cabe dudar si la hiperlactacidemia puede haber sido debida a otras causas diferentes a la intoxicación por cianuro. Evidentemente, no podemos obviar esta posibilidad totalmente, aunque se excluyeron a los pacientes con causas posibles de lactato elevado, tales como el *shock* de origen hemodinámico o las quemaduras graves como ya queda dicho.

En conjunto, y como conclusión, creemos que los resultados del estudio son los esperados, si se tiene en cuenta las propiedades de la hidroxocobalamina como antídoto para la intoxicación por cianuro referidas en la literatura internacional. Dado que los niveles de lactato están estrechamente relacionados con los niveles de cianuro¹¹, la reversión parcial rápida y eficaz de hiperlactacidemia que se dio en los pacientes incluidos en este estudio sugiere un efecto metabólicamente útil de la hidroxocobalamina sobre la toxicidad provocada por el cianuro.

Por ello, nuestros datos apoyan el uso temprano y procedimentado de la hidroxocobalamina en aquellos pacientes que sufren una posible intoxicación por derivados del cianuro secundaria a la inhalación de humos en incendios de estructuras.

Bibliografía

- Alcorta R. Smoke inhalation & acute cyanide poisoning. Hydrogen cyanide poisoning proves increasingly common in smoke-inhalation victims. *JEMS*. 2004;29(supl):6-15.

- 2 American Academy of Pediatrics, Committee on Injury and Poison Prevention. Reducing the number of deaths and injuries from residential fires. *Pediatrics*. 2000;105:1355-7.
- 3 Istre GR, McCoy MA, Osborn L, Barnard JJ, Bolton A. Deaths and injuries from house fires. *N Engl J Med*. 2001;344:1911-6.
- 4 Mégarbane B, Delahaye A, Goldgran-Tolédano D, Baud FJ. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *J Chin Med Assoc*. 2003;66:193-203.
- 5 Geller RJ, Barthold C, Saiers JA, Hall AH. Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management, and unmet needs. *Pediatrics*. 2006;118:2146-58.
- 6 Haouach H, Fortin JL, LaPostolle F. Prehospital use of hydroxocobalamin in children exposed to fire smoke. *Ann Emerg Med*. 2005;46:S30.
- 7 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.
- 8 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(Suppl 1):37-44.
- 9 Breton D, Jouve P, de Blic J, Delacourt C, Hubert P. Toxicity of fire smoke. Apropos of 2 pediatric cases. *Arch Fr Pediatr*. 1993;50:43-5.
- 10 Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Rion B, Vicant E, Lecarpentier Y, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med*. 1991;325:1761-6.
- 11 Baud FJ, Borron SW, Bavoux E, Astier A, Hoffman JR. Relation between plasma lactate and blood cyanide concentrations in acute cyanide poisoning. *Br Med J*. 1996;312:26-7.
- 12 Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, Front H, Lapostolle F, Vicant E, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med*. 2002;30:2044-50.
- 13 Manufacturer's description of operation of the I-Stat system for determining lactate. (Consultado 1 Noviembre 2008). Disponible en: <http://www.i-stat.com/products/ctisheets/714184-01G.pdf>
- 14 SAMUR-Protección Civil. Manual de Procedimientos. (4ª Edición, año 2006). (Consultado 1 Diciembre 2008). Disponible en: <http://www.munimadrid.es/samur/procedimientos.htm>
- 15 Karon BS, Scott R, Burritt MF, Santrach PJ. Comparison of lactate values between point-of-care and central laboratory analyzers. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:168-71.
- 16 Aitken D, West D, Smith F, Poznanski W, Cowan J, Hurtg J, et al. Cyanide toxicity following nitroprusside induced hypotension. *Can Anaesth Soc J*. 1977;24:651-60.
- 17 Borron SW, Stonerook M, Reid F, Poznanski W, Cowan J, Peterson E, et al. Efficacy of hydroxocobalamin for the treatment of acute cyanide poisoning in adult beagle dogs. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44 (Suppl 1):5-15.

Hydroxocobalamin and lactate concentration in patients suspected of having cyanuric acid poisoning related to smoke inhalation syndrome

Corral Torres E, Suárez Bustamante R, Gómez Granizo E, Casado Flórez MI, Giménez Mediavilla JJ, De Elías Hernández R

Objectives: To measure blood lactate concentrations before and after administration of hydroxocobalamin outside the hospital in patients suspected of having cyanuric acid poisoning due to fire-related smoke inhalation and to assess the metabolic efficacy of hydroxocobalamin as an antidote.

Methods: Prospective, observational, single-group longitudinal study analyzing the percentage decrease in lactate concentration after administration of hydroxocobalamin and the time elapsed until the reduction in concentration. Patients had been injured in fires attended by the Madrid municipal citizen protection emergency service (SAMUR-Citizen Protection), had signs of smoke inhalation from fires in confined spaces and blood lactate concentrations exceeding 7.5 mmol/L on the scene. Patients with signs of hemodynamic instability were excluded. Hydroxocobalamin was administered immediately after the results of the first blood test had been obtained. A second measurement of blood lactate concentration was performed with the same analyzer on arrival at the hospital.

Results: Twenty-eight patients were included. The mean (SD) time between the 2 lactate measurements was 31.9 (9.1) minutes. The mean (SD) lactate concentration was 10.2 (2.2) mmol/L initially and 6.7 (2.1) mmol/L at the second measurement, indicating an average decrease of 3.4 (1.7) mmol/L (95% confidence interval, 2.7-4.1 mmol/L) and a percentage difference of 33% between measurements ($P < .001$). No differences in the decreases attained were observed between patients with severe poisoning (initial lactate concentration >10 mmol/L) and those with moderate elevation.

Conclusions: These findings show that administering hydroxocobalamin to patients suspected of having cyanuric acid poisoning is associated with a rapid and substantial decrease in blood lactate concentration. This study supports the routine nonhospital emergency service administration of hydroxocobalamin as an antidote when patients are suspected of having cyanuric acid poisoning related to smoke inhalation. [*Emergencias* 2010;22:9-14]

Key words: SAMUR-Madrid Citizen Protection Emergency Service. Hydroxocobalamin. Lactate concentration. Cyanuric acid poisoning. Smoke inhalation. Emergency health services.