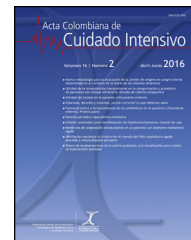




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REPORTE DE CASO

Azul de metileno en intoxicación por cianuro: reporte de caso en paciente con infarto cerebeloso secundario

Johanna Catherine Ruiz Castillo^{a,*}, Sara Margarita Benedetti Ramírez^b
y Miguel Antonio Tolosa Rodríguez^c

^a Médico especialista en Toxicología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital infantil de San José, Bogotá, Colombia

^b Estudiante de medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital infantil de San José, Bogotá, Colombia

^c Instructor asociado, Programa de toxicología clínica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital infantil de San José, Bogotá, Colombia

Recibido el 15 de agosto de 2023; aceptado el 3 de mayo de 2024

PALABRAS CLAVE

Cianuro;
Azul de metileno;
Accidente
cerebrovascular;
Antídoto;
Oxidación

Resumen Las tasas de mortalidad por intoxicación con cianuro son significativamente altas debido a los efectos devastadores que esta sustancia química puede desencadenar en el organismo, comprometiendo rápidamente funciones vitales. Actualmente, dentro de las estrategias de tratamiento, se destaca el soporte circulatorio y ventilatorio, junto con la administración de antídotos específicos, los cuales son de difícil acceso y no suelen estar disponibles en la mayoría de los hospitales.

A pesar de que el azul de metileno ha sido considerado durante mucho tiempo como una opción para contrarrestar los efectos de la intoxicación por cianuro, la investigación sobre sus mecanismos de acción y eficacia ha sido limitada durante décadas, dejando de lado sus efectos protectores y propiedades únicas redox en complejos mitocondriales y el ciclo de Krebs. Se presenta un caso clínico de una paciente con intoxicación aguda por cianuro de potasio que respondió al tratamiento antidotal con azul de metileno; no obstante, desarrolló un accidente cerebrovascular (cerebeloso) como consecuencia de la intoxicación, sin presentar repercusiones clínicas aparentes.

© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: jcr Ruiz1@fucs salud.edu.co (J.C. Ruiz Castillo).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2024.05.007>

0122-7262/© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cómo citar este artículo: J.C. Ruiz Castillo, S.M. Benedetti Ramírez and M.A. Tolosa Rodríguez, Azul de metileno en intoxicación por cianuro: reporte de caso en paciente con infarto cerebeloso secundario, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, <https://doi.org/10.1016/j.acci.2024.05.007>

KEYWORDS

Cyanides;
Methylene blue;
Stroke;
Antidote;
Oxidation

Methylene blue in cyanide poisoning: Case report in a patient with secondary cerebellar infarction

Abstract Mortality rates from cyanide poisoning are significantly high due to the devastating effects that this chemical substance can trigger in the body, quickly compromising vital functions. Currently, within the treatment strategies, circulatory and ventilatory support stands out, along with the administration of specific antidotes, which are difficult to access and are not usually available in most hospitals.

Although methylene blue has long been considered an option to counteract the effects of cyanide poisoning, research on its mechanisms of action and effectiveness has been limited for decades, leaving aside its protective effects and properties. unique redox in mitochondrial complexes and the Krebs cycle. A clinical case is presented of a patient with acute potassium cyanide poisoning who responded to antidotal treatment with methylene blue; However, she developed a cerebellar stroke as a consequence of the poisoning, despite having no apparent clinical manifestations.

© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El cianuro es una sustancia química extremadamente tóxica que actúa rápidamente, produciendo síntomas potencialmente mortales incluso con exposiciones pequeñas. Sin embargo, la dosis requerida para producir toxicidad depende de la forma de cianuro, duración y vía de exposición. La exposición a cianuro de manera accidental o intencional puede estar vinculada a diversas situaciones como a la inhalación de humo, incidentes industriales, intentos de suicidio, homicidio y ataques terroristas. Existen diferentes formas; tenemos los cianuros inorgánicos (también llamados sales de cianuro) que se emplean en la industria metalúrgica, la fabricación de plásticos y la minera. Dentro de las sales se incluyen cianuro de sodio y potasio, que se caracterizan por ser sólidos, cristalinos y de color blanco disolviéndose fácilmente en agua¹.

El cianuro es un poderoso neurotóxico, que favorece la lesión del sistema nervioso central a través de varios mecanismos, incluida la inactivación de citocromo c oxidasa, interrumpiendo el aporte de oxígeno al tejido neuronal afectando áreas del cerebro más sensibles a la hipoxia, como los ganglios basales, cerebelo y corteza sensitivo-motora, produciendo encefalopatía anóxica. Asimismo, favorece la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato) por medio de la estimulación del receptor N-metil-D-aspartato, dando como resultado la acumulación de calcio intracelular, activando especies reactivas de oxígeno provocando estrés oxidativo, peroxidación lipídica, apoptosis y posterior neurodegeneración².

Los efectos clínicos iniciales de la intoxicación aguda son inespecíficos; a pesar de esto, la disfunción rápida de órganos sensibles al oxígeno da como resultado manifestaciones neurológicas agudas y cardiovasculares³. Los hallazgos imagenológicos más frecuentemente encontrados en tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear, secundarios a toxicidad por cianuro, son el compromiso bilateral

en ganglios de la base (globo pálido, putamen e hipocampo) causado por necrosis hemorrágica oseudolaminar. Es inusual el accidente cerebrovascular isquémico, más aún en pacientes jóvenes⁴.

El tratamiento se basa en diferentes antidotos destinados a disminuir la concentración de cianuro en los tejidos⁵. No obstante, es importante destacar la no disponibilidad de estos en nuestro medio, lo que limita su administración temprana, siendo este un factor crítico para su eficacia. Estudios y casos clínicos han demostrado que, cuando se administra azul de metileno durante la intoxicación por cianuro, produce efectos antidotales redox, lo que restaura la contractilidad aislada de los cardiomiocitos, el calcio intracelular y la actividad de los canales de potasio alterados por niveles tóxicos de cianuro⁶. A continuación, se expone el caso de una paciente con intoxicación voluntaria por cianuro de potasio, que respondió a manejo antidotal con azul de metileno, y adicionalmente presentó un accidente cerebrovascular cerebeloso secundario.

Reporte de caso

Paciente femenina de 21 años, quien ingirió voluntariamente aproximadamente 50 ml de cianuro (CN) de potasio, previamente diluido en agua y envasado en un recipiente. La ingesta ocurrió frente a su pareja, quien informó que, después del evento la paciente experimentó pérdida de tono postural, sialorrea, supravversión de la mirada, movimientos tónico-clónicos generalizados de las extremidades y alteración del estado de conciencia. Fue trasladada al centro médico más cercano, donde ingresa con deterioro neurológico evidente, presentando escala de Coma de Glasgow 5/15. Por lo anterior, se procedió a realizar intubación orotraqueal, remitida en traslado primario a hospital de alta complejidad en Bogotá para valoración por toxicología clínica y monitoreo en unidad de cuidados intensivos (UCI). Tres horas después de la ingesta de CN, la paciente ingresó



Figura 1 Cianuro de potasio (KCN) (proporcionado por pareja al llegar al servicio de urgencias, encontrado en pertenencias de la paciente).

a la sala de reanimación de hospital de alta complejidad. Durante el examen físico se observó midriasis bilateral de 5 mm no reactiva a la luz, sialorrea, sin respuesta a estímulos dolorosos. Fue atendida inicialmente por médico emergenciólogo quien realiza corrección de la posición del tubo orotraqueal.

Simultáneamente es evaluada por el servicio de toxicología clínica quienes evidencian taquicardia sinusal, hipertensión arterial, ruidos respiratorios e intestinales disminuidos y frialdad generalizada. Se toman gases arteriales, encontrando acidosis metabólica severa, hiperlactatemia y anión gap elevado (tabla 1). Durante la evaluación minuciosa de la paciente, se consideraron diversas sustancias y patologías que podrían ser responsables del deterioro orgánico, entre ellas monóxido de carbono, alcoholes tóxicos, salicilatos, etanol, organofosforados. No obstante, la pareja de la paciente encontró una libra de CN de potasio entre sus pertenencias, el cual fue entregado al personal médico para su apropiado embalaje (fig. 1). Ante la falta de disponibilidad de nitrito de sodio, nitrito de amilo, o ácido fólico se optó por iniciar manejo antidotal con azul de metileno (MB) a dosis de 7 mg/kg en 1 hora, diluidos en DAD al 5% y tiosulfato de sodio 20% a dosis de 12,5 g en 30 min, diluidos en DAD al 5%. Treinta minutos después del inicio del antidoto, se observó mejoría en el estado ácido base en gases arteriales de control con mejoría de acidosis metabólica. Con paraclínicos previos al inicio del antidoto, hemograma con leve leucocitosis, trombocitosis, lesión renal grado I y creatinfosfocinasa elevada (tabla 2). En la revaloración, la paciente se encontraba clínicamente estable, con cifras de presión arterial dentro de los rangos esperados y sin necesidad de soporte vasopresor, estaba alerta y obedecía órdenes sencillas. Se traslada a UCI para monitorización continua y vigilancia clínica.

Al día siguiente se suspende de manera progresiva sedación por mejoría del estado clínico y la no presencia de

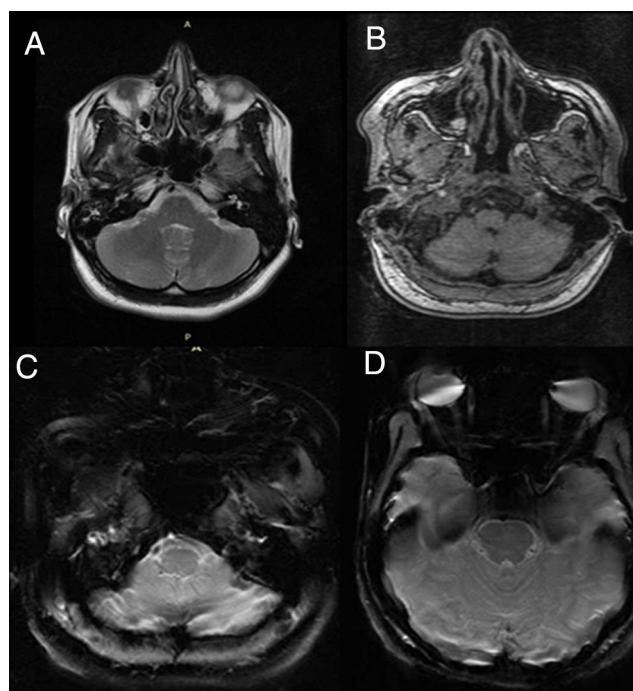


Figura 2 Resonancia magnética nuclear cerebral: A). Lesiones isquémicas en estadio agudo en territorio de arterias cerebelosas superiores bilaterales. B). Lesiones isquémicas en estadio agudo en folias cerebelosas en ala de lobulillo central derecho C-D). Lesiones isquémicas en estadio agudo en lóbulo cuadrado anterior izquierdo sin transformación hemorrágica.

nuevos episodios convulsivos. A las 12h se inicia esquema de extubación orotraqueal, el cual fue bien tolerado por la paciente, quien después manifiesta parestesia en miembro superior derecho sin espasticidad ni signos de focalización. Se realiza resonancia magnética cerebral con presencia de lesiones isquémicas en estadio agudo en territorio de arterias cerebelosas superiores bilaterales y folias cerebelosas en ala de lobulillo central derecho y lóbulo cuadrado anterior izquierdo sin transformación hemorrágica (fig. 2). Dado que presentaba escala de NIHSS 0 puntos y fuera de ventana para trombólisis, el servicio de neurología decidió completar estudios de extensión con angiotac de vasos del cuello el cual se reportó dentro de límites normales. Al tercer día de estancia en UCI se logra retirar completamente soporte de oxígeno por mascarilla de oxígeno sin presentar alteraciones, ni deterioro neurológico asimismo con paraclínicos de control gases arteriales con equilibrio ácido base, hemograma sin leucocitosis ni trombocitosis, con descenso progresivo de creatinfosfocinasa y mejoría de lesión renal aguda; asimismo, función hepática dentro de límites de normalidad (tabla 2) por lo que se decide traslado a planta para continuar estudios de extensión y valoraciones multidisciplinarias.

Al quinto día de estancia hospitalaria, familiares documentan antecedente de foramen oval y ante hallazgos descritos en neuroimagen, se realiza ecocardiograma transesofágico confirmando la presencia de cortocircuito de izquierda a derecha corroborando anomalía cardíaca, revalorada por el servicio de neurología quienes ante hallazgos descritos deciden solicitar Holter para ampliar estudios.

Tabla 1 Comportamiento de gases arteriales posterior a administración de MB

	Gases iniciales	Gases control (12 h)	Gases control (24 h)	Gases control (48 h)	Unidades de medida
pH	6,91	7,20	7,22	7,40	-
PO ₂	70	81	122	56	mmHg
PCO ₂	39,5	27	34	32	mmHg
HCO ₃	7,8	13	17	20,1	mmol/L
SatO ₂	98%	95%	94%	95%	%
Lactato	15	5,9	3,92	1,33	mmol/L

HCO₃: bicarbonato; MB: azul de metileno; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; PO₂: presión parcial de oxígeno; SATO₂: saturación de oxígeno.

Tabla 2 Comportamiento de paraclínicos desde ingreso hasta egreso de UCI

Paraclínicos	Día 1	Día 2	Día 3	Unidades de medida
<i>Hemograma</i>				
WBC	16.930	16.750	14.800	uL
Hb	11,3	10,3	8,4	g/dl
Plt	525.000	423.000	403.000	(10 ⁹ /L)
<i>Electrolitos</i>				
Sodio	142	137	135	mEq/L
Potasio	4,2	4,46	3,53	mEq/L
Cloro	107	109	112	
<i>Función hepática</i>				
AST	41,6	65	70	U/L
ALT	14,4	31,5	38	U/L
BT	0,3	0,19	0,20	mg/dL
BD	0,16	0,07	0,08	mg/dL
BI	0,14	0,12	0,12	mg/dL
<i>Función renal</i>				
BUN	8,1	7,3	5,7	mg/dL
Creatinina	1,29	0,80	0,72	mg/dl
Troponina	0,002	-	-	ng/ml
Met-Hb	2,0%	-	-	
CPK	2910	1758	500	umol/l

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; CPK: creatinfosfoquinasa; Hb: hemoglobina; Met-Hb: metahemoglobinemia; Plt: plaquetas; WBC: recuento de glóbulos blancos (por sus siglas en inglés).

Concomitantemente es valorada por servicio de psiquiatría quienes determinan que la paciente presenta trastorno depresivo recurrente de larga data, con múltiples intentos suicidas previos por lo que indican remisión a unidad de salud mental. En consenso con grupo familiar, la paciente no acepta remisión por lo que se firma formato de salida voluntaria y se da egreso.

Discusión

El CN es altamente tóxico, con un mecanismo de acción notablemente rápido que induce síntomas potencialmente letales, poniendo en riesgo la vida del paciente. Por esta razón, es imprescindible identificar de manera precoz su toxicidad. Es relevante destacar el hallazgo imagenológico en resonancia magnética nuclear de accidente cerebrovascular de arterias y folias cerebelosas superiores en nuestra paciente (fig. 2), presentándose como una manifestación

atípica en persona joven. Sin embargo, cabe resaltar que esta alteración podría haber sido propiciada por 2 factores contribuyentes dado el antecedente de foramen oval permeable en la paciente, y deficiencia en el aporte de oxígeno por neurotoxicidad del CN.

Dentro de las limitaciones de nuestro reporte de caso, la presencia de un infarto cerebeloso secundario pudo haber presentado desafíos en el diagnóstico diferencial inicial. Se debe tener en cuenta cómo estas complicaciones podrían haber inducido la consideración de otras etiologías antes de alcanzar el diagnóstico definitivo.

Actualmente, el tratamiento de la intoxicación por CN se basa en la realización de medidas sintomáticas (soporte ventilatorio y circulatorio) junto con la administración de antídotos para eliminar el CN libre utilizando moléculas que contienen cobalto y compuestos de nitrito o aumentando la producción de tiocinato favoreciendo la eliminación del CN⁷. A pesar de contar con diversas opciones terapéuticas en

nuestro entorno, existen limitaciones para acceder a ellas. Por consiguiente, es necesario considerar que el MB actúa mediante un mecanismo de acción diferente, siendo rápidamente eficaz como terapia antidotal en el tratamiento de la intoxicación aguda por CN.

De acuerdo con las fortalezas del reporte de caso, se destaca la prontitud en el reconocimiento de los síntomas y su asociación con la intoxicación por CN, lo que permitió una atención médica inmediata. Asimismo, la disponibilidad de MB en la institución y la dosis administrada (7 mg/kg) permitió la mitigación de los efectos tóxicos del CN, facilitando la conversión de la cianometahemoglobina y mejorando la oxigenación celular.

El MB es un colorante sintetizado en el siglo XIX con propiedades redox cíclicas; después de su administración se reduce a azul de leucometileno (LMB) por agentes reductores presentes en sangre y células como nicotinamida adenina dinucleotido fosfato (NADPH) o glutatión reducido, por consiguiente, el MB actúa como oxidante al reducir las concentraciones de NADPH o glutatión ganando electrones en el proceso. Por su parte el LMB es reoxidado en MB por moléculas con alto potencial redox como el oxígeno donando electrones en el proceso iniciándose un nuevo ciclo de reducción⁸.

Según el estado redox MB/LMB ejercen diferentes efectos, altas concentraciones en su forma oxidada (MB) actúa en la parte ferrosa de la molécula de hemo oxidándola a hierro férrico para atrapar el CN libre en sangre conduciendo a la producción de metahemoglobinemia. Sin embargo, en su forma reducida (LMB) interactúa directamente con la cadena de electrones mitocondriales permitiendo la restauración del ciclo de Krebs disminuyendo la relación NADH/NAD conduciendo a la producción de ATP restaurando el potencial de membrana mitocondrial, disminuyendo la producción de especies reactivas de oxígeno y a su vez disminuyendo la producción de lactato⁹.

El tener el MB en su estructura un anillo de tiazina aromático central le confiere alta lipofilia con capacidad de concentrarse en la mayoría de tejidos incluyendo sistema nervioso central con una vida media (4-5 h) concentrándose en las mitocondrias de las neuronas interactuando con complejos mitocondriales¹⁰. Recientemente se realizó un estudio para determinar si el MB se podría oponer directamente a la toxicidad neurológica por CN en experimentos in vivo e in vitro, encontrando que el MB muestra propiedades de antídoto contra el coma, convulsiones y depresión letal respiratoria inducida por intoxicación por CN dependiendo de la dosis (4-20 mg/kg) contrarrestando de manera directa la toxicidad neuronal, restaurando la morfología normal del potencial de acción, teniendo un impacto potencial en varias vías metabólicas incluyendo el estado redox de los complejos mitocondriales, restauración del ciclo de Krebs y homeostasis intracelular del calcio a nivel de órganos blanco¹¹.

Dentro de los efectos adversos secundarios al uso de MB, se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con inhibidores de la captación de serotonina, el cual es raro y desconociendo su incidencia¹². Finalmente, el déficit de G6PD es una contraindicación para la utilización de MB pues da lugar a anemia hemolítica por la formación de cuerpos de Heinz¹³.

Este caso tiene relevancia porque expone el desenlace favorable de una paciente con antecedente de foramen oval quien cursó con intoxicación aguda por CN de potasio desarrollando accidente cerebrovascular de arterias y folias cerebelosas superiores con respuesta a manejo antidotal con MB de manera dependiente de la dosis (7 mg/kg), con un desenlace favorable en ausencia de secuelas neurológicas. No obstante, se requieren estudios adicionales para corroborar la eficacia del MB a dosis de 7 mg/kg en dicha patología.

Conclusiones

La intoxicación aguda por CN pone en peligro la vida, con afectación orgánica grave caracterizada por disfunción del sistema nervioso central, acidosis metabólica e hiperlactatemia y cambios cardiovasculares. Este escenario demanda una intervención rápida y eficaz para garantizar un manejo adecuado.

El hallazgo imagenológico en resonancia magnética nuclear de accidente cerebrovascular de arterias y folias cerebelosas superiores es una presentación atípica, la cual debe considerarse como parte de la neurotoxicidad del CN en pacientes con factores de riesgo asociados.

El MB se revela como una terapia antidotal efectiva en la intoxicación por CN de manera dosis-dependiente (7 mg/kg), favoreciendo la restauración del equilibrio redox, mitigando la disfunción mitocondrial y contribuyendo a la homeostasis del calcio. Hay que destacar la importancia del MB como una herramienta terapéutica clave para esta patología.

Fuentes del financiamiento de la investigación

Ninguna

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Johanna Catherine Ruiz Castillo: Concepción, escritura de reporte de caso, escritura de discusión y conclusiones, contribución en la realización de tablas.

Sara Margarita Benedetti Ramírez: Búsqueda de la literatura para planteamiento de discusión, recopilación de figuras, redacción de conclusiones, realización de referencias bibliográficas, colaboración para realización de tablas.

Miguel Antonio Tolosa Rodríguez: Concepción y escritura de reporte de caso, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Bibliografía

1. Holstege CP, Kirk MA. Cyanide and hydrogen sulfide. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editores. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2019. Capítulo 123.

2. Rajdev S, Reynolds IJ. Glutamate-induced intracellular calcium changes and neurotoxicity in cortical neurons in vitro: Effect of chemical ischemia. *Neuroscience*. 1994;62:667–79.
3. Barros RCH, Bonagamba LGH, Okamoto-Canesin R, de Oliveira M, Branco LGS, Machado BH. Cardiovascular responses to chemoreflex activation with potassium cyanide or hypoxic hypoxia in awake rats. *Auton Neurosci*. 2002;97:110–5.
4. Rosenow F, Herholz K, Lanfermann H, Weuthen G, Ebner R, Kessler J, et al. Neurological sequelae of cyanide poisoning – the patterns of clinical, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography findings. *Ann Neurol*. 1995;38:825–8.
5. Hall AH, Isom GE, Rockwood GA. Toxicology of cyanides and cyanogens: Experimental, applied and clinical aspects. Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2015.
6. Cheung JY, Wang J, Zhang XQ, Song J, Tomar D, Madesh M, et al. Methylene blue counteracts cyanide cardiotoxicity: Cellular mechanisms. *J Appl Physiol*. 2018;124:1164–76.
7. Bebartha VS, Brittain M, Chan A, Garrett N, Yoon D, Burney T, et al. Sodium nitrite and sodium thiosulfate are effective against acute cyanide poisoning when administered by intramuscular injection. *Ann Emerg Med*. 2017;69:718–25.
8. Buchholz K, Schirmer RH, Eubel JK, Akoachere MB, Dandekar T, Becker K, et al. Interactions of methylene blue with human disulfide reductases and their orthologues from *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:183–91.
9. Haouzi P, Gueguinou M, Sonobe T, Judenherc-Haouzi A, Tubbs N, Trebak M, et al. Revisiting the physiological effects of methylene blue as a treatment of cyanide intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56:828–40.
10. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterbutg BH. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:247–50.
11. Haouzi P, McCann M, Wang J, Zhang XQ, Song J, Sariyer I, et al. Antidotal effects of methylene blue against cyanide neurological toxicity: In vivo and in vitro studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Nov;1479:108–21.
12. Ng BK, Cameron AJ. The role of methylene blue in serotonin syndrome: A systematic review. *Psychosomatics*. 2010;51:194–200.
13. Clifton J 2nd, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther*. 2003;10:289–91.