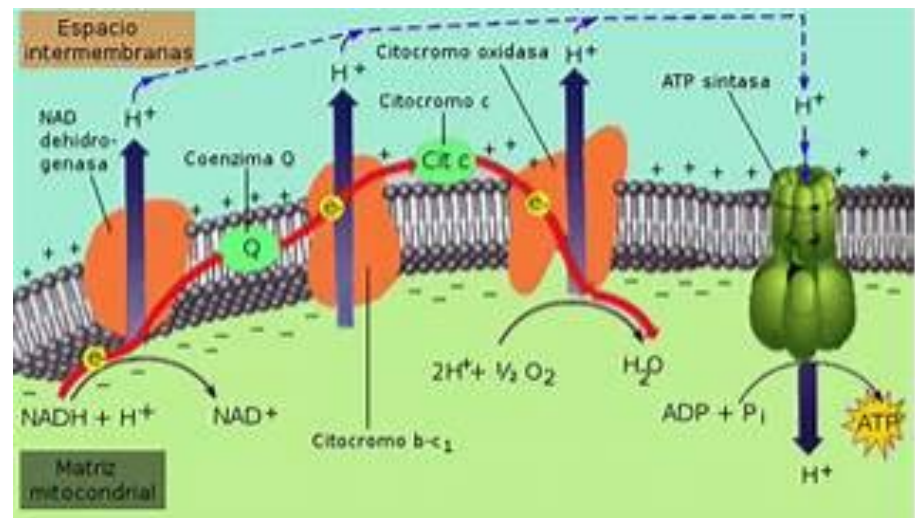


# CIANUROS



Bioq. Cáceres Carolina

- El cianuro es uno de los tóxicos más peligrosos por su rápida y potente acción.
- El mecanismo de acción tóxica lo ejerce inhibiendo la citocromo c oxidasa, bloqueando de este modo la respiración celular generando hipoxia o anoxia citotóxica. También se combina con proteínas que posean hierro en su máximo estado de oxidación (III) como la metahemoglobina.



- La exposición de grandes cantidades de cianuro puede ser mortal. La severidad de los efectos depende en parte de la forma química del cianuro, la cual puede ser cianuro de hidrógeno gaseoso o sus sales. La exposición a elevados niveles de cianuro durante corto tiempo daña el cerebro y el corazón, y puede causar coma y muerte.
- Estos síntomas se desarrollan rápidamente. Los efectos son similares si grandes cantidades de cianuro son ingeridos, bebidos, respirados o tocados. El contacto de la piel con sales de cianuro produce irritación.



# DESCRIPCIÓN

- El ácido cianhídrico es un líquido incoloro a 20°C, con ligero olor a almendras amargas.
- Tiene un punto de ebullición de 26°C lo cual permite muy fácilmente su pasaje al estado gaseoso.
- Los cianuros alcalinos como el cianuro de sodio y de potasio son sólidos blancos muy solubles en agua.

- El hombre puede estar expuesto a cianuro por diferentes fuentes:
  - INDUSTRIALES →
  - PLANTAS →
  - FARMACÉUTICA →
  - EJECUCIONES →
  - INCENDIOS →
  - INTOXICACIONES VOLUNTARIAS -  
HOMICIDIOS →

- Industrias mineras de extracción de metales preciosos
- Industrias metalúrgicas del hierro y el acero
- Industrias químicas que producen distintos compuestos de cianuro tales como ferro y ferricianuros.
- Algunas industrias utilizan compuestos de cianuro en fabricación de plásticos, papel, telas, gomas, fotografía, plaguicidas.
- Otras fuentes de ácido cianhídrico son las emisiones vehiculares, el humo de cigarrillo y las emanaciones en la quema de basura y en los incendios



- Ejemplo: los glucósidos cianogénicos, sustancias complejas formadas por una aglicona, un azúcar y una molécula de ácido cianhídrico.
- Alrededor de 1000 especies de plantas contienen estos glucósidos, que son capaces de liberar la molécula de cianhídrico en determinadas condiciones de temperatura, tiempo y/o acción de enzimas vegetales o bacterianas.
- Están presentes en alimentos como las almendras, las habas, la mandioca, la soja, el sorgo y la espinaca; en las semillas de manzana, los carozos de duraznos, cerezas y ciruelas.



- **Nipride : nitroprusiato de sodio -  
Tratamiento de Hipertensión**

**Indicaciones terapéuticas  
Nitroprusiato**

Tto. de las crisis hipertensivas y de la hipertensión maligna refractaria a otros tto. Hipotensión controlada durante la anestesia para reducir el sangrado en procedimientos quirúrgicos.

- **Metabolito: Tiocianato**
- **↑ Cianuro:**

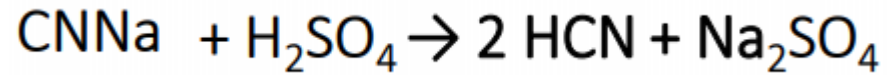
**Reacciones adversas  
Nitroprusiato**

Nerviosismo, agitación, desorientación, cefalea; hipotensión, cambios ECG, palpaciones, dolor precordial, bradicardia; náuseas, vómitos, dolor abdominal.





- Cámara de gas: cianuro de potasio (o cianuro de sodio) en un baño de ácido sulfúrico: gas de cianuro de hidrógeno



- Lana
- Seda
- Gomas sintéticas
- Poliuretano
- Nitrocelulosa





## Yiya Murano



Yiya Murano en 1979



### Información personal

<b>Nombre completo</b>	María de las Mercedes Bernardina Bolla Aponte
<b>Otros nombres</b>	<i>La Envenenadora de Monserrat</i>
<b>Nacimiento</b>	20 de mayo de 1930  Corrientes, Argentina
<b>Fallecimiento</b>	26 de abril de 2014 (83 años)  Buenos Aires, Argentina
<b>Nacionalidad</b>	Argentina

### Familia

<b>Cónyuge</b>	Antonio Murano
<b>Hijos</b>	Martín Murano

### Información profesional

<b>Ocupación</b>	Prestamista 
------------------	---

### Información criminal

<b>Cargo(s) criminal(es)</b>	Tres cargos de <b>homicidio</b> calificado por envenenamiento y <b>estafa</b>
<b>Condena</b>	<b>Cadena perpetua</b> . Salió bajo libertad condicional tras 16 años de prisión efectiva

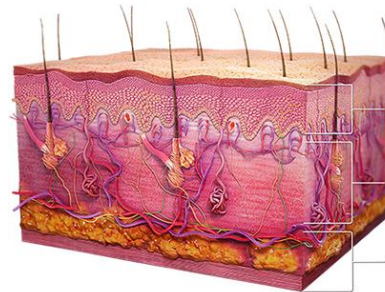
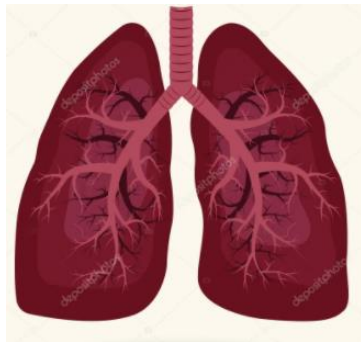
# TOXICOCINÉTICA-Absorción

- El ácido cianhídrico es una molécula pequeña que no está ionizada al pH fisiológico.
- En el estado gaseoso es un compuesto de elevada difusibilidad.
- Atraviesa rápidamente membranas por un mecanismo de difusión simple, a favor de un gradiente de concentración.
- El ácido cianhídrico puede ingresar al organismo por vía inhalatoria, oral, conjuntival y dérmica.
- La absorción gastrointestinal de sales de cianuro es más lenta que la absorción inhalatoria del gas cianhídrico y se ve afectada por la presencia de alimentos.

- El tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de los síntomas depende:
  - del tipo de compuesto involucrado (gas cianhídrico, cianuros hidrosolubles, cianuros insolubles en agua y compuestos cianogénicos)
  - la vía de ingreso
  - la dosis.
- Por ejemplo: la hiperpnea puede aparecer 15 segundos después de la exposición a gas cianhídrico o los síntomas pueden demorarse hasta 12 horas luego de la ingestión de glucósidos cianogénicos.


# Resumen

- Inhalatoria (HCN): Rápida, por pulmón
- Oral (sales) Rápida por tracto gastrointestinal
  - Sales + ClH del estómago CNH
- Dérmica: Solo para el HCN



# TOXICOCINÉTICA-Distribución

- Si la absorción fue por vía oral, una importante porción es detoxificada en hígado.
- La distribución del cianuro absorbido es rápida (minutos a horas) y uniforme, se lo encuentra en prácticamente todos los tejidos, sin embargo, los mayores niveles suelen encontrarse en hígado, pulmones, sangre y cerebro.
- Se une a muchas metaloenzimas, inactivándolas, entre las cuales encontramos enzimas que contienen hierro, cobre y cobalto.
- En sangre, la mayor proporción de cianuro se halla dentro del eritrocito. Relación 100:1 eritrocitos/plasma

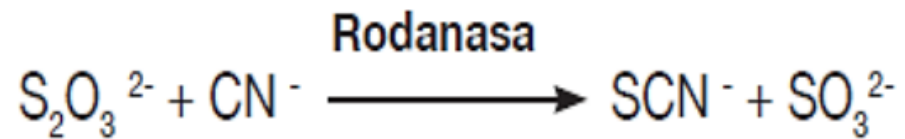
- 
- El cianuro puede atravesar la barrera placentaria (tiocianato -principal metabolito del cianuro- en sangre de cordón umbilical de fetos de madres fumadoras)
  - No se ha descrito acumulación del cianuro en sangre o tejidos luego de exposición crónica al tóxico




# TOXICOCINÉTICA-Eliminación

- El proceso de detoxificación de cianuro involucra una vía metabólica principal en la que participan enzimas intracelulares (sulfotransferasas) y vías metabólicas alternativas menores conformadas por procesos de oxidación y unión a cistina, entre otros.
- Las sulfotransferasas catalizan la adición de azufre al cianuro de modo irreversible formando tiocianato, de menor toxicidad que el cianuro, que posteriormente es eliminado en la orina. Rodanasa

- La rodanasa convierte el cianuro en tiocianato al transferirle un átomo de azufre desde el tiosulfato u otro dador de azufre:



- Por esta vía se detoxifica el 80% de la dosis absorbida de cianuro.
- El sulfito producido en esta reacción es convertido a sulfato por la enzima sulfito oxidasa

- 
- El cianuro también puede ser removido por otros procesos importantes como la formación de cianometahemoglobina en glóbulos rojos. Por su reacción con el hierro en estado férrico de la metahemoglobina y por la interacción con la albúmina del suero a través de los grupos azufre.
  - El metabolismo enzimático, principal ruta de metabolización del cianuro, es eficiente, pero no tiene suficiente capacidad de detoxificación en intoxicaciones agudas por falta de dadores de azufre endógenos.

**Las dosis letales medias para humano estimadas en base a estudios de reporte de casos son:**

**Exposición por vía inhalatoria**

- **CL50 524 ppm por 10 minutos**

**Exposición por vía oral**

- **DL50 1,50 mg/kg.**

**(rango de 0.5 mg/kg a 3.5 mg/kg)**

- **El cianuro absorbido es excretado principalmente como tiocianato en orina. Trazas de cianuro de hidrógeno también pueden ser excretadas, sin cambios, a través del aparato respiratorio.**

# Modo de Acción

- El cianuro causa una hipoxia histotóxica provocada por la incapacidad de los tejidos de utilizar el oxígeno.
- El CN<sup>-</sup> es un inhibidor enzimático no específico  
Inhibe los siguientes sistemas enzimáticos:
  - **Citocromo oxidasa**
  - Catalasas
  - Peroxidasas
  - Fosfatasas
  - Tirosinasa
  - Ácido ascórbico oxidasa
  - Xantino oxidasa
  - Succinil dehidrogenasa
  - Superóxido dismutasa.....40 enzimas

# Efectos sobre el organismo

- SNC:
  - Alteración en la utilización de Oxígeno (SCN altamente sensible y requiriente)
  - Provoca respuestas tóxicas en áreas cerebrales: cerebelo y corteza sensitivomotora
  - Liberación de neurotransmisores excitatorios en cerebro
  - El aumento de Ca intracelular en neuronas provoca daño celular (apoptosis)
  - Inhibe enzimas antioxidantes

- **Tiroides:**
  - El ión tiocianato es un compuesto bociógeno ya que compite con el ión yoduro por el ingreso a la tiroides y, como consecuencia, altera la síntesis de las hormonas tiroideas: triiodo tironina y tiroxina (T3 y T4).
- El cianuro estimula directamente los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y de los cuerpos aórticos, produciendo hiperpnea. Esta estimulación sería consecuencia de la hipoxia provocada por el cianuro a nivel celular. Así, el cianuro afecta la respiración en dos niveles, el nivel celular en la cadena respiratoria y el nivel fisiológico a través de los quimiorreceptores

# Tratamiento

**El paradigma de tratamiento clásico en toxicología clínica incluye:**

**1) Tratamiento de soporte.**

**2) Prevención de la absorción de los compuestos tóxicos.**

**3) Fortalecimiento de los mecanismos de eliminación.**

**4) Tratamientos específicos, incluidos los antídotos.**



- Los compuestos utilizados como antídotos en la intoxicación con cianuro pueden ser clasificados en :
  - Secuestrantes. Son compuestos que inactivan al cianuro por unión a él, por ejemplo: hidroxocobalamina o hidroxocobalamina, EDTA de Co, compuestos formadores de cianhidrinas como el alfa cetoglutarato o compuestos que generan la formación de metahemoglobina, a la que a su vez se une el cianuro, por ejemplo: nitritos o 4- dimetilaminofenol. II.
  - Detoxificantes. Son compuestos donantes de azufre como el tiosulfato, que favorecen la metabolización enzimática del cianuro y su conversión a tiocianato, relativamente no tóxico, que se elimina rápidamente del organismo.
  - Fisiológico. El oxígeno parece ser un antagonista fisiológico que puede facilitar la disociación del cianuro de la citocromo oxidasa
- Todos los antídotos actualmente disponibles para tratar la intoxicación por cianuro, excepto el oxígeno, ejercen su acción sobre una base toxicocinética, específicamente por reducción del cianuro libre a nivel de los tejidos.

# DIAGNÓSTICO DEL INTOXICADO

**ANAMNESIS**

**EXPLORACIÓN FÍSICA**

**ESTUDIOS  
COMPLEMENTARIOS**

# Sintomatología por Intoxicación

- Superaguda: pérdida inmediata del conocimiento, convulsiones, rigidez muscular y la muerte ocurre en pocos minutos (alrededor de 10).
- Aguda presenta tres períodos.
  - En el primero se presenta ardor y anestesia en la boca estómago, luego vértigos y zumbidos.
  - En el segundo período se manifiesta pérdida del conocimiento con convulsiones, contractura espasmódica de maxilares, pulso irregular, cianosis.
  - En el tercer período se presenta relajación muscular y muerte por parálisis del centro respiratorio bulbar y paro cardíaco.
- Crónica: Se ha observado daños al sistema nervioso central, debilidad en las extremidades, caminar dificultoso y sordera. También se ha vinculado a función tiroidea disminuída

### **PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

- Gasometría arterial (EAB)
- Acido Láctico
- Enzimas Cardíacas: CPK-MB
- Glucemia
- Hemograma
- Función Renal: Creatinina, Urea
- Mioglobulinuria

### **OTROS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS**

- Tensión Arterial
- ECG
- Radiografía de Tórax
- Broncoscopia con fibra óptica
- TAC, RMI
- Screening Neuropsiquiátrico
- Evaluación Cognitiva

## **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

### **ANÁLISIS TOXICOLÓGICOS**

- Carboxihemoglobina (COHb)
- Cianuro en Sangre

# Investigación de Cianuro

- La investigación de ácido cianhídrico puede realizarse con diferentes tipos de muestra: vísceras (previa homogenización), líquidos biológicos (sangre u orina), alimentos y medicamentos.
- La sangre venosa presenta un color rojo vivo característico ( $\uparrow O_2$ ). En cadáveres frescos se observa color rojo cereza. Junto al olor típico de almendras amargas que desprenden los órganos se observan numerosas hemorragias pequeñas. Se debe prestar especial cuidado en casos de suicidio con cianuro al realizar la autopsia, en especial al retirar o manipular el contenido gástrico, dado que por su pH puede liberar cantidades peligrosas de cianhídrico

- Cualquier envase obtenido del lugar del hecho debe ser analizado bajo campana de extracción de gases.
- El recipiente que contiene la muestra debe estar escrupulosamente limpio, seco y cerrado herméticamente para evitar pérdidas. Si el material son vísceras, no deben conservarse en formol porque este reacciona con el ácido cianhídrico formando cianhidrinas de las que no se puede liberar HCN.
- Las muestras deben conservarse en frío para evitar la acción enzimática y bacteriana sin agregado de conservantes.

# Técnica cualitativa

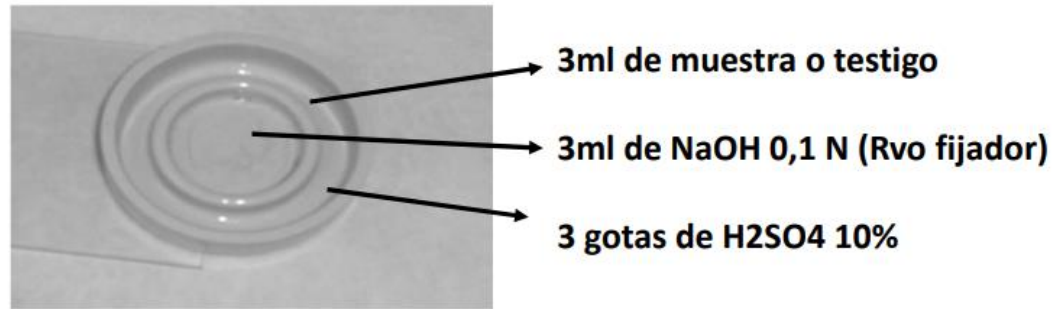
- Ensayo con o-tolidina.
- El ensayo se fundamenta en el aumento del potencial de oxidación de las sales cúpricas al pasar a sales cuprosas insolubles o poco disociadas. El sistema Cu(II)-cianuro se acopla a un compuesto reductor tolidina, que por oxidación origina un derivado coloreado.
- Esta reacción es altamente sensible pero inespecífica.
- En presencia de ácido cianhídrico se observa en forma inmediata color azul verdoso que rápidamente vira al azul neto.

# Técnica cuantitativa

- Método de microdifusión de Feldstein-Klendshoj.
- En la cápsula de Conway el ácido cianhídrico difunde del compartimiento externo al interno siendo fijado como cianuro en la solución alcalina.
- Se toma una alícuota del compartimiento interno y se agrega cloramina T, formándose cloruro de cianógeno. Luego por el agregado de piridina se forma cloruro de cianopiridina. La acción hidrolítica determina la apertura del anillo piridínico, para dar lugar a la formación del ácido glutacónico. Si este derivado se hace reaccionar con ácido barbitúrico se forma un complejo rojo que se lee a 580 nm.



- Muestra: sangre entera con heparina, orina u homogenato de vísceras.
- Reactivos. • Hidróxido de sodio 0,1N • Acido sulfúrico 10% en volumen



- Cámaras de Conway. Procedimiento.
  - Colocar en el compartimiento interno hidróxido de sodio 0,1N y en el compartimiento externo la sangre entera u orina, o homogenato de tejido
  - Como reactivo liberador se agregan 2 a 3 gotas de ácido sulfúrico al 10% en el compartimiento externo.
  - Tapar inmediatamente y homogenizar por rotación.
  - Sellar perfectamente las cámaras con vaselina.
  - El tiempo de difusión es de 4 horas a temperatura ambiente.
  - Transcurrido el tiempo indicado se toma 1 ml de la solución alcalina del compartimiento interno y se le coloca fosato monosódico 1M y cloramina T al 0,25%. Mezclar y dejar en reposo 2 a 3 minutos, agregar piridinabarbitúrico, mezclar y dejar en reposo 10 minutos.
  - En presencia de ión cianuro aparece color rosado cuya absorbancia se mide a 580 nm. Se compara la absorbancia con testigos de cianuro en concentraciones comprendidas entre 0,1 a 2,0 g/ml de solución de hidróxido de sodio 0,1N

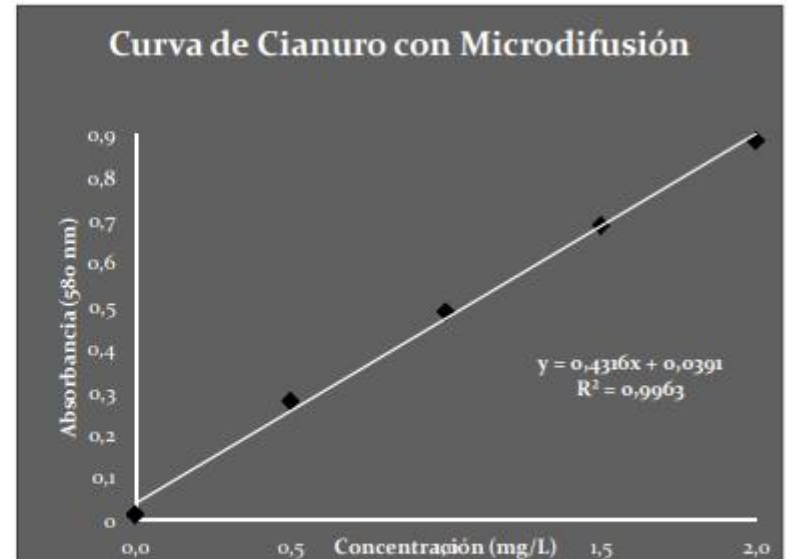


### VALORES DE REFERENCIA:

No Fumadores: 0,016 mg/L

Fumadores: 0,041 mg/L

Durante tratamiento con Nitroprusiato: (0,050 – 0,500) mg/L



## **Correlación entre niveles sanguíneos de cianuro y sintomatología**

<b>Nivel en sangre</b>	<b>Síntomas</b>
<b>0 -0,3 µg/ml</b>	<b>No fumadores</b>
<b>hasta 0,5 µg/ml</b>	<b>Fumadores</b>
<b>0,5 -1,0 µg/ml</b>	<b>Clínica leve</b>
<b>1,0 – 3,0 µg/ml</b>	<b>Cuadro grave: alteraciones neuroológicas graves</b>
<b>&gt; 3,0 µg/ml</b>	<b>Se supera la dosis letal</b>

# Víctimas de incendios en espacios cerrados

- En un paciente que ha inhalado humo y que presenta restos de hollín en la boca o fosas nasales, con marcada acidosis metabólica, lactacidemia superior a  $10\text{mEq/l}$  y  $\text{COHb} > 15\%$ , debe sospecharse **ADEMÁS** la intoxicación por cianuro.

- Actualmente se pone especial énfasis en la investigación de ácido cianhídrico (HCN) junto al monóxido de carbono (CO) en personas expuestas a incendios de materias plásticas que contienen nitrógeno en su estructura.
- En nuestro país, han sucedido episodios trágicos durante los últimos años que tuvieron como desenlace la muerte masiva de personas (Por ejemplo: incendio en unidades penitenciarias en 1990 y 2005 y la denominada “tragedia de Once” en 2004).
- En un episodio de incendio de colchones de poliuretano con 35 víctimas fatales, consignaron que el CO oscilaba entre un 4%-18%, expresado como % de saturación de COHb (carboxihemoglobina); mientras que el HCN mostraba un intervalo de 2.0-7.2 mg/L. Estos últimos valores exceden ampliamente los valores letales,



Bioq. Cáceres Carolina  
caceres\_carolina\_a@hotmail.com