

## REPORTE DE CASO

# Intoxicación por cianuro posterior a infusión prolongada de Nitroprusiato de sodio: a propósito de un caso

Fecha de recibido:  
26 de noviembre de 2021.  
Fecha de aprobación:  
18 de noviembre de 2022.

Cyanide poisoning following prolonged infusion of Sodium Nitroprusside: A case report / Intoxicação por cianeto após infusão prolongada de nitroprusiato de sódio: a propósito de um caso

Marie Claire Berrouet Mejía<sup>1,2,3</sup>, Manuela Castaño Vélez<sup>2</sup>, Mateo Zuluaga Gómez<sup>4</sup>

## RESUMEN

El nitroprusiato de sodio fue aprobado desde 1974 como medicamento para las crisis hipertensivas. Desde entonces existe controversia sobre el potencial tóxico del mismo. La toxicidad por cianuro es una complicación poco común del nitroprusiato de sodio, que puede ser difícil de diagnosticar en pacientes críticamente enfermos. Dentro de los factores de riesgo está la utilización de infusiones prolongadas y dosis altas, por lo que se sugiere que la dosis no exceda 2 µg/kg/min. A continuación, se reporta el caso de un paciente de 49 años que ingresa a un servicio de urgencias después de un síndrome cerebrovascular y una emergencia hipertensiva que requirió infusión de nitroprusiato de sodio, seguida de signos y síntomas, los cuales sugirieron toxicidad. Entre dichos síntomas predominaban los cambios neurológicos, por lo cual fue manejado con hiposulfito de sodio y hubo una buena respuesta. El objetivo de este reporte de caso es sensibilizar al personal de salud sobre la necesidad de un uso adecuado del nitroprusiato y sobre la importancia de sospechar toxicidad en paciente con factores de riesgo.

**Palabras clave:** nitroprusiato; acidosis; cianuro; intoxicación; antídotos.

## ABSTRACT

Sodium Nitroprusside has been approved since 1974 as a medication for hypertensive crises. However, there has been ongoing controversy regarding its potential toxicity. Cyanide toxicity is a rare complication of Sodium Nitroprusside, which can be challenging to diagnose in critically ill patients. Risk factors include prolonged infusions and high doses; hence it is suggested that the dose should not exceed 2 µg/kg/min. Here, we present the case of a 49-year-old patient who entered the emergency department after a cerebrovascular event and a hypertensive emergency that required Sodium Nitroprusside infusion, followed by signs and symptoms suggestive of toxicity. Neurological changes were predominant among these symptoms, and the patient was managed with sodium thiosulfate, resulting in a good response. The objective of this case report is to raise awareness among healthcare professionals about the need for appropriate use of Sodium Nitroprusside and the importance of suspecting toxicity in patients with risk factors.

**Keywords:** nitroprusside; acidosis; cyanide; poisoning; antidotes.

## RESUMO

O nitroprusiato de sódio foi aprovado desde 1974 como medicamento para crises hipertensivas. Desde então tem havido controvérsia sobre o seu potencial tóxico. A toxicidade por cianeto é uma complicação rara do nitroprusiato de sódio, que pode ser difícil de diagnosticar em pacientes gravemente enfermos. Entre os fatores de risco está o uso de infusões prolongadas e altas doses, por isso sugere-se que a dose não ultrapasse 2 µg/kg/min. Relata-se a seguir o caso de uma paciente de 49 anos admi-

### Forma de citar este artículo:

Berrouet MC, Castaño M, Zuluaga M. Intoxicación por cianuro posterior a infusión prolongada de Nitroprusiato de sodio: a propósito de un caso. Med UPB. 2023;42(2):66-70. DOI:10.18566/medupb.v42n2.a09

- <sup>1</sup> Hospital General de Medellín. Medellín. Colombia.
- <sup>2</sup> Universidad CES. Medellín, Colombia.
- <sup>3</sup> Grupo de Investigación HGM – CES. Medellín, Colombia.
- <sup>4</sup> Laboratorio de Simulación, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

**Dirección de correspondencia:**  
Mateo Zuluaga Gómez.  
Correo electrónico: mateo.zuluagago@upb.edu.co

da em pronto-socorro após síndrome cerebrovascular e emergência hipertensiva com necessidade de infusão de nitroprussiato de sódio acompanhada de sinais e sintomas sugestivos de toxicidade. Dentre esses sintomas, predominaram as alterações neurológicas, para as quais foi tratado com hipossulfito de sódio e apresentou boa resposta. O objetivo deste relato de caso é sensibilizar os profissionais de saúde sobre a necessidade do uso adequado do nitroprussiato e sobre a importância de suspeitar de toxicidade em pacientes com fatores de risco.

**Palavras-chave:** nitroprussiato; acidose; cianeto; envenenamento; antídotos.

## INTRODUCCIÓN

El nitroprussiato de sodio fue descubierto por primera vez a finales de 1800, pero desde 1950 se ha utilizado como antihipertensivo. Desde 1974 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el manejo de emergencias hipertensivas. Desde entonces existe la controversia sobre el potencial de efectos adversos y su toxicidad<sup>1-2</sup>.

Es un medicamento vasodilatador con potencial efecto a nivel del lecho venoso y arterial. Se caracteriza por un rápido inicio de acción, es de fácil titulación y administración, razones por las que es utilizado de manera amplia en los servicios de urgencias y cuidado crítico<sup>3-4</sup>. A nivel farmacocinético y farmacodinámico, es importante recalcar que se trata de una molécula compleja que contiene cinco grupos ciano; posee un metabolismo rápido y posterior liberación de los grupos ciano, esta reacción es facilitada por grupos sulfidrilo del endotelio vascular y los eritrocitos<sup>3</sup>.

La incidencia de intoxicación por tiocianatos secundaria a infusiones de nitroprussiato de sodio es relativamente baja (incidencia aproximada del 2.5%). Sin embargo, se debe resaltar la dificultad para su diagnóstico en pacientes críticos; frente a esto es necesario considerar que dentro del diagnóstico diferencial se encuentra, en primer lugar, la encefalopatía hipertensiva (que a su vez obedece a diferentes etiologías) y, en segundo lugar, el delirium. En ese orden de ideas, es importante evitar sobrepasar los 2 µg/kg/min, tiempo prolongado de infusión (mayor a 48 a 72 horas) y considerar factores de riesgo como la lesión renal<sup>4-7</sup>.

Por tanto, es responsabilidad de los médicos conocer los riesgos de los pacientes con infusiones de nitroprussiato a dosis altas y de manera prolongada. A continuación, se presenta el reporte de un paciente a quien se le administró dosis alta e infusión prolongada de nitroprussiato de sodio, con intoxicación posterior por cianuro.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 49 años, con antecedente de hipertensión arterial en manejo ambulatorio con captopril, 50 mg cada 12 horas.

El paciente ingresa al servicio de urgencias por sensación de parestesias en el hemicuerpo izquierdo y marcha atáxica. A su llegada, los signos vitales son: presión arterial 165/88 mmHg, frecuencia cardíaca 78 latidos por minuto y frecuencia respiratoria 19 por minuto. Al examen físico hay hemiparesia izquierda, por lo cual se diagnostica un ataque cerebrovascular agudo (ACV).

Se solicita tomografía de cráneo simple, en la que se observa edema en el hemisferio derecho, sin zonas de isquemia visibles ni hemorragias. Después del ingreso se evidencia tendencia al aumento en las cifras de presión arterial, llega a tener presión de 235/148 mm/Hg (como rango máximo), así que se decide administrar medicamentos a través de vía oral como captopril 50mg cada 12 horas, verapamilo 80mg cada 12 horas y clonidina 0.3mg cada seis horas. Ante la falta de mejoría, se inicia infusión de nitroprussiato de sodio por vía intravenosa. El paciente requiere vigilancia en unidad de cuidados intensivos durante su hospitalización.

Al día ocho desde su ingreso y aún con necesidad de soporte vasodilatador, se detecta deterioro del nivel de conciencia y tendencia a la somnolencia en las siguientes 72 horas. Solicitan valoración por toxicología clínica, en la que se encuentra como posible etiología el uso de nitroprussiato de sodio en infusión por tiempo prolongado y con dosis que oscilaron entre 0.3 µg/kg/min y 2.5 µg/kg/min durante ocho días continuos. En el momento de deterioro de alerta el paciente presentaba niveles de creatinina elevados 2.1 (ingreso 0.87) y los siguientes gases arteriales: pH 7.46, pCO<sub>2</sub> 55, BE 14.7, HCO<sub>3</sub> 38, PaFi 196

Durante su estancia y vigilancia en la unidad de alta dependencia se descartaron alteraciones metabólicas y se manejó el delirium sobre agregado. Hubo imposibilidad para la medición de tiocianatos en la institución, así que se toma la decisión de iniciar manejo con tiosulfato de sodio 50ml en dosis única endovenosa.

Cuarenta y ocho horas después se revalora el paciente y se encuentra franca mejoría del estado de alerta y adecuada tolerancia al desmonte del vasodilatador. Es dado de alta un mes después del ingreso, con recuperación del nivel de conciencia y secuelas del accidente cerebrovascular presentado.

## DISCUSIÓN

El nitroprusiato de sodio es uno de los medicamentos antihipertensivos más utilizados en la práctica médica por su perfil como vasodilatador venoso y arterial endovenoso<sup>8</sup>. Este logra una reducción rápida de la hipertensión arterial, principalmente a través de la reducción de la poscarga<sup>9,10</sup>. Ese efecto es explicado por su rápida degradación posterior a la administración y liberación de óxido nítrico<sup>11,12</sup>.

A diferencia de los nitratos orgánicos (como la nitroglicerina endovenosa) los cuales requieren la presencia de compuestos que contienen grupos tiol altamente específicos para generar óxido nítrico (ON), el nitroprusiato de sodio genera de manera espontánea este producto, así que funciona como un profármaco. Una vez liberado, el ON activa la enzima guanilato ciclasa dentro del músculo liso vascular y aumenta las concentraciones intracelulares de monofosfato de guanosina cíclico, vía través de la cual se inhibe la entrada de calcio en las células del músculo liso vascular e incrementa la captación de calcio por el retículo endoplásmico liso para producir vasodilatación<sup>11-13</sup>.

Es clave mencionar que una molécula de nitroprusiato contiene cinco radicales de cianuro que se liberan lentamente y en algunas ocasiones produce toxicidad por cianuro (cianoheмоglobinemia). En principio, la ciano-met-hemoglobina permanece en equilibrio dinámico con el cianuro libre y se considera no tóxica. La dosis total de nitroprusiato de sodio necesaria para generar un 10% de metahemoglobinemia supera los 10ug/kg/min durante un tiempo mayor a 16 horas de perfusión<sup>14,15</sup>.

Para lograr el metabolismo y desintoxicación de los efectos de dichos grupos ciano, se describen mecanismos endógenos primarios. La primera respuesta del cuerpo es utilizar los depósitos de metahemoglobina, tiosulfato e hidroxocobalamina para excretarlo.

La principal vía es en el hígado, por un grupo de sulfurtransferasas (aproximadamente un 85% de su metabolismo): rodanasa (sulfurtransferasa tiocianato-cianuro) y beta-mercaptopiruvato cianuro sulfurtransferasa, la cual cataliza la formación de tiocianato desde cianuro y tiosulfato. Asimismo sucede con el manejo con tiosulfato de sodio, un donante de grupos sulfuro que permitirá la excreción del tiocianato (menos tóxico) a través de la orina<sup>16-17</sup>. Otras vías es la de la unión del cianuro a la hidroxocobalamina (forma cianocobalamina que se excreta por vía renal) o por eliminación respiratoria o a por medio del sudor<sup>18-20</sup>.

Independiente de la velocidad de infusión del nitroprusiato de sodio o de la dosis total, cualquier paciente que reciba dicha infusión y que presente disfunción del sistema nervioso central, inestabilidad cardiovascular y acidosis metabólica en aumento, debe considerarse en riesgo de toxicidad por cianuro. En especial, aplica para

pacientes con factores como: desnutrición, enfermedades críticas y después de cirugías en las que se ha requerido circulación extracorpórea (ECMO)<sup>21-23</sup>. Este último es el factor de riesgo más mencionado en la literatura. El caso presentado en este artículo no presentaba ninguno de dichos factores de riesgo.

Las reservas endógenas de tiosulfato se agotan a medida que se administran dosis acumulativas más altas de nitroprusiato de sodio. Para reducir el riesgo de toxicidad por cianuro, la coadministración de tiosulfato de sodio se ha convertido en una práctica común en algunas instituciones. La coadministración de tiosulfato de sodio ha demostrado la capacidad de aumentar la tasa de conversión de cianuro a tiocianato un aproximado de 30 veces en modelos animales.

Aunque esta estrategia reduce el riesgo de toxicidad por cianuro, puede aumentar de manera significativa las concentraciones plasmáticas de tiocianato. Debido a la eliminación renal del tiocianato, los pacientes con insuficiencia renal tienen riesgo mayor. En la disfunción renal, la semivida de eliminación del tiocianato llega a prolongarse hasta nueve días<sup>24</sup>.

El tiocianato se considera unas 100 veces menos tóxico que el cianuro. Sin embargo, se han observado efectos adversos del tiocianato a altas concentraciones<sup>24</sup>. En los pacientes, la toxicidad por tiocianatos suele producir síntomas inespecíficos, por ejemplo, presencia de síntomas gastrointestinales (náuseas y vómito), del sistema nervioso central (aparición de mareo, delirium e incluso convulsiones). En casos mucho más graves, este tipo de toxicidad puede causar hipotensión con elevación de la presión intracraneal, con concentraciones séricas mayores de 200 µg/ml<sup>25</sup>.

También se han descrito síntomas de toxicidad en pacientes con enfermedad renal que no están en hemodiálisis, las manifestaciones más comunes incluyen: alteración del estado de alerta, acidosis metabólica con anión GAP elevado, elevación de lactato sérico, aumento de creatinina y, si la toxicidad no es detectada a tiempo, inestabilidad hemodinámica<sup>26</sup>.

Son pocos los casos reportados en la literatura sobre intoxicación por nitroprusiato de sodio. El primero fue en una paciente de 58 años que recibió aproximadamente 1g de nitroprusiato de sodio en infusión intravenosa durante seis días, posterior a esto, presentó cambios en su estado mental con delirium y en el control emocional (lábil y combativa), requirió un tranquilizante mayor para la sedación<sup>27</sup>. Después, en el 2006, una mujer de 65 años con insuficiencia renal que desarrolló toxicidad por tiocianato secundaria a una infusión de nitroprusiato en dosis que llegaron hasta 2.7 µg/kg/min<sup>28</sup>. Se observó una rápida disminución del nivel de tiocianato en sangre en respuesta al inicio de la hemodiafiltración venosa continua. Finalmente, en 2007, se reportó un paciente

con disección aortica tipo B que requirió infusiones de nitroprusiato de sodio con aumento gradual en la dosis, hasta llegar a ser de 18  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . El día siguiente paciente inicia con alteración renal, por lo que deciden llevar a manejo quirúrgico en el cual administran infusión con dosis de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , pero de nuevo comienza a elevarse su presión arterial. Así que deben aumentar la dosis de la infusión, 15 minutos después del aumento, presenta agitación motora, disminución de la saturación, aumento de lactato y acidosis metabólica. Por esta razón suspenden la infusión y continúan el procedimiento con anestesia general con sevoflurano<sup>29,30</sup>.

Se realizó un estudio retrospectivo en adultos críticamente enfermos que recibieron infusiones de nitroprusiato de sodio y que tenían al menos una evaluación de la concentración de tiocianato. Los pacientes con acumulación de tiocianato (concentraciones de 30 mg/ml) se compararon con los pacientes sin acumulación. 14 de los 87 (16%) pacientes experimentaron acumulación por tiocianato con una concentración media de tiocianato de 44±11 mg/ml. Los que tenían acumulación habían recibido mayores dosis totales de nitroprusiato (28 frente a 8.2 mg/kg,  $p < 0.01$ ), mayores dosis acumuladas de tiosulfato de sodio (16.8 frente a 10.1 mg/kg,  $p < 0.01$ ) y mayor duración de la infusión (10.9 frente a 6.0 días,  $p < 0.01$ ), en comparación con los pacientes sin acumulación<sup>31</sup>. En favor de lo anterior, según algunos autores, aun se recomienda el control de rutina de las concentraciones de en pacientes que reciben dosis acumuladas más altas de nitroprusiato de sodio. En Colombia, dichos niveles no se encuentran disponibles para su seguimiento y medición.

En la literatura se expone un método para prevenir la toxicidad por cianuro debida a infusiones de nitroprusiato de sodio, con la que se busca aumentar la capacidad de cada individuo para metabolizar el cianuro con la administración concomitante de tiosulfato de sodio<sup>28</sup>. Rindone *et al.* Describen como 1 g de tiosulfato de sodio es suficiente para prevenir la toxicidad por cada 100 mg de nitroprusiato de sodio y, al mismo tiempo, no inter-

fiere con la acción como vasodilatador, ya que no se afecta la liberación de óxido nítrico<sup>3</sup>. Otra estrategia para prevenir la toxicidad por cianuro del nitroprusiato es una infusión simultánea de hidroxocobalamina, que al igual que en el manejo preventivo anterior, no interfiere con la acción de vasodilatación del nitroprusiato de sodio<sup>28</sup>. Sin embargo, en Colombia no se cuenta con las presentaciones adecuadas de este fármaco que permitan administrar a la dosis recomendada de 25 mg/h. Por tanto, el tiosulfato debe seguir siendo el pilar para el manejo de la toxicidad por cianuro inducida por nitroprusiato de sodio<sup>28,29</sup>.

En el caso del paciente presentado se observa que el riesgo de toxicidad por cianuro y tiocianatos se explican por la administración prolongada y por la alta dosis (mayor a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Se observa además secuencialidad entre la administración del tiosulfato y la mejoría clínica a las 72 horas de su inicio.

La administración de nitroprusiato de sodio debe ser cuidadosa, en pacientes seleccionados con cuidado por un médico que conozca los peligros inherentes.

## CONCLUSIONES

Con este reporte de caso se propone que, desde el inicio y continuación de las infusiones de nitroprusiato de sodio, se debe estar atento a las dosis administradas y al riesgo potencial de intoxicación por cianuro y tiocianatos.

En todo paciente que presente alteración del nivel de conciencia, inestabilidad cardiovascular, acidosis metabólica de origen desconocido mientras esté recibiendo este vasodilatador, se debe sospechar intoxicación por cianuro para iniciar de inmediato el apropiado.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Udeh CI, Ting M, Arango M, Mick S. Delayed presentation of nitroprusside-induced cyanide toxicity. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1432-4.
2. Lockwood AI, Patka J, Rabinovich M. Sodium nitroprusside-associated cyanide toxicity in adult patients – fact or fiction? A critical review of the evidence and clinical relevance. *Op Acc Jour Clin Trials.* 2010;2:133–148.
3. Rindone JP, Sloane EP. Cyanide toxicity from sodium nitroprusside: Risks and management. *Ann Pharmacother.* 1992;26(4):515-9.
4. Moffett BS, Price JF. Evaluation of sodium nitroprusside toxicity in pediatric cardiac surgical patients. *Ann Pharmacother.* 2008;42(11):1600-4
5. Meyer S, Baghai A, Sailer NL, Gottschling S. Lactic acidosis caused by sodium nitroprusside in a newborn with congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* 2005;164(4):253-4.
6. Morocco AP. Cyanides. *Crit Care Clin.* 2005;21(4):691-705.

7. G Nicoletta, M Cascelli, L Marchesini, S Tesoro. A probable case of nitroprusside intoxication. *Minerva Anestesiol.* 2007;73(9):471-3.
8. Morris AA, Page RL, Baumgartner LJ, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, et al. Thiocyanate accumulation in critically ill patients receiving nitroprusside infusions. *J Intensive Care Med.* 2017;32(9):547-553.
9. Ballesteron M, Carrión F, Casannueva L. Intoxicación por nitroprusiato. *An Pediatr* 2003;58(1):77-88.
10. Ivankovich AD, Miletich DJ, Tinker JH. Sodium nitroprusside: Metabolism and general considerations. *Int Anesthesiol Clin.* 1978;16:1- 29.
11. Smith RP, Kruzyna H. Nitroprusside produces cyanid poisoning via reaction with hemoglobin. *J Pharmacol Exp Ther.* 1974;191:557-63.
12. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
13. Cheung AT, Cruz-Shiavone GE, Meng QC, Pochettino A, Augoustides JA, Bavaria JE, et al. Cardiopulmonary bypass, hemolysis, and nitroprusside-induced cyanide production. *Anesth Analg.* 2007;105(1):29-33.
14. McEvoy GK. American hospital formulary service, drug information. 1994;24(08):1163-6.
15. Friederich JA, Butterworth JF. Sodium nitroprusside: Twenty years and counting *Anesth Analg.* 1995;81(1):152-62.
16. Estrada AF, Zuluaga M, Berrouet MC. Intoxicación por cianuro, perspectiva desde urgencias: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Med UPB.* 2019;38(2):168-176.
17. Mégarbane B, Delahaye A, Goldgran-Tolédano D, Baud FJ. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *J Chin Med Assoc.* 2003;66(4):193-203.
18. Shepherd G, Vélez LI. Role of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. *Ann Pharmacother.* 2008;42(5):661-9.
19. Hall AH, Doutré WH, Ludden T, Kulig KW, Rumack BH. Nitrite/thiosulfate treated acute cyanide poisoning: Estimated kinetics after antidote. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1987;25(1-2):121-133.
20. Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin Pharmacokinet.* 1984;9(3):239-51.
21. Nessim SJ, Richardson RM. Dialysis for thiocyanate intoxication: A case report and review of the literature. *ASAIO J.* 2006;52(4):479-481.
22. Cheung AT, Cruz-Shiavone GE, Meng QC. Cardiopulmonary bypass, hemolysis, and nitroprusside-induced cyanide production. *Anesth Analg.* 2007;105(1):29-33.
23. Jeffrey A, Friederich MD. Sodium nitroprusside: Twenty years and counting. *Anesth Analg.* 1995;81:152-62.
24. Baud FJ, Borrow SW, Bavoux E. Relation between plasma lactate and blood cyanide concentrations in acute cyanide poisoning. *BMJ.* 1996;312:26-7.
25. Rindone JP, Sloane EP. Cyanide toxicity from sodium nitroprusside: Risks and management. *Ann Pharmacother.* 1992;26(4):515-9.
26. Krapez JR, Vesey CJ, Adams L, Cole PV. Effects of cyanide antidotes used with sodium nitroprusside infusions: Sodium thiosulphate and hydroxocobalamin given prophylactically to dogs. *Br J Anaesth.* 1981;53(8):793-804.
27. Nessim SJ, Richardson RM. Dialysis for thiocyanate intoxication: A case report and review of the literature. *ASAIO J.* 2006;52(4):479-81.
28. Nicoletta G, Cascelli M, Marchesini L, Tesoro S. A probable case of nitroprusside intoxication. *Minerva Anestesiol.* 2007;73(9):471-3.
29. Marbury TC, Sheppard JE, Gibbons K, Lee CS. Combined antidotal and hemodialysis treatments for nitroprusside-induced cyanide toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1982;19(5):475-82.
30. Hall AH, Rumack BH. Hydroxycobalamin/sodium thiosulfate as a cyanide antidote. *J Emerg Med.* 1987;5(2):115-21.
31. Nessim SJ, Richardson RM. Dialysis for thiocyanate intoxication: a case report and review of the literature. *ASAIO J.* 2006;52(4):479-81.