

## REVISIÓN DE LA TOXICOCINÉTICA Y LA TOXICODINAMIA DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO Y LOS CIANUROS

Quiroga, Patricia N. \*; Olmos, Valentina

Cátedra de Toxicología y Química Legal. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. 7°, Buenos Aires, Argentina (C1113ADD).  
Tel/Fax: 5411-4964-8283/4.

\*Autor a quien dirigir la correspondencia: [pquiroga@ffyb.uba.ar](mailto:pquiroga@ffyb.uba.ar)

**Resumen:** REVISIÓN DE LA TOXICOCINÉTICA Y LA TOXICODINAMIA DEL ÁCIDO CIANHÍDRICO Y LOS CIANUROS. Patricia N. Quiroga; Valentina Olmos. *Acta Toxicol. Argent. (2009) 17 (1): 20-32*. El cianuro es uno de los tóxicos más peligrosos por su rápida y potente acción, muchas veces letal. Los diferentes tratamientos de la intoxicación tienen su base o explicación en el conocimiento de la toxicocinética y la toxicodinamia. La revisión de la toxicocinética del cianuro muestra que, si bien la vía de la tiosulfato-cianuro sulfotransferasa (rodanasa) es la principal vía metabólica, el complejo con albúmina sérica sería el primer proceso de detoxificación del cianuro en el metabolismo normal. El efecto protector de formadores de cianhidrinas en casos de intoxicación sigue siendo evaluado a nivel experimental. Los estudios actuales sobre la toxicodinamia del cianuro se enfocan en la afinidad de la unión del cianuro al centro binuclear hemo  $a_3$ - $Cu_B$  de la citocromo oxidasa en sus diferentes estados redox y en el mecanismo de inhibición de enzimas antioxidantes. Un mayor y mejor entendimiento de la detoxificación del cianuro así como de los mecanismos de acción tóxica podrían llevar al desarrollo de potenciales antídotos.

**Palabras clave:** Cianuro; Toxicocinética; Toxicodinamia

**Abstract:** REVIEW OF TOXICOKINETICS AND TOXICODYNAMICS OF CYANIDES AND HYDROGEN CYANIDE. Patricia N. Quiroga; Valentina Olmos. *Acta Toxicol. Argent. (2009) 17 (1): 20-32*. Cyanide is one of the most dangerous poisons because of its rapid and potent toxicity, most times with lethal outcomes. Different poisoning treatments are based on knowledge of cyanide's toxicokinetic and toxicodynamic. The review of cyanide's toxicokinetics shows that, although thiosulfate-cyanide sulfotransferase (rhodanese) is the major metabolic pathway, binding serum albumin would be the first process of detoxification of cyanide in normal metabolism. The protective effect of cyanohydrin formers in cases of poisoning remains experimentally evaluated. Cyanide's binding affinity to the binuclear center heme  $a_3$ - $Cu_B$  of cytochrome oxidase within their different redox states and cyanide's mechanism of inhibition of antioxidant enzymes are currently still being investigated. More and better understanding of cyanide's detoxification pathways and/or mechanisms of toxic action could lead to the development of new potential antidotes.

**Keywords:** Cyanide; Toxicokinetic; Toxicodynamic

### INTRODUCCIÓN

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 a través de una gran variedad de compuestos, los cuales pueden ser de origen natural y antropogénico.

Ejemplos de compuestos de origen natural son 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 (1), que son capaces de liberar la molécula de cianhídrico en determinadas condiciones de temperatura, tiempo y/o acción de enzimas vegetales o bacterianas

(1). Se conocen aproximadamente 25 glucósidos cianogénicos diferentes, de los cuáles la amigdalina, la durrina, la linamarina, la lotaustralina, la prunasina y la taxifilina son los de mayor importancia en plantas comestibles (2). Estos compuestos están naturalmente presentes en alimentos como las almendras, las habas, la mandioca, la soja, el sorgo y la espinaca (3,4); en las semillas de manzana, los carozos de duraznos, cerezas y ciruelas (5). Aunque está descrito que el pH gástrico no es capaz de hidrolizarlos, existe evidencia que la flora intestinal de los mamíferos sí puede hacerlo (1,2).

Las principales fuentes de contaminación de origen antropogénico son las descargas (desechos) de las industrias mineras de extracción de metales preciosos, de las industrias metalúrgicas del hierro y el acero y de las industrias químicas que producen distintos compuestos de cianuro tales como ferro y ferricianuros (3).

Algunas industrias utilizan compuestos de cianuro en procesos de síntesis para la fabricación de plásticos, papel, telas, gomas, fotografía, plaguicidas (5). 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.

La administración terapéutica de nitroprusiato de sodio como agente hipotensor puede ocasionar intoxicación por cianuro (6-10).

La etiología de la intoxicación con ácido cianhídrico y cianuros puede ser intencional (suicida u homicida), accidental, iatrogénica, alimentaria, ambiental y profesional.

La exposición al tóxico puede ser aguda o crónica. Las etiologías intencional y accidental están más frecuentemente asociadas a exposición aguda (11-15) y las etiologías profesional, ambiental y alimentaria están más frecuentemente asociadas a exposición crónica (16-19).

La toxicidad de los cianuros se manifiesta por acción general, es decir, se pueden distinguir las etapas de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del tóxico (7). En el caso de cianuro de sodio, la acción cáustica al entrar en contacto con las mucosas (20), puede considerarse una acción local.

La principal característica del perfil toxicológico del cianuro es su rápida y potente toxicidad aguda, y los diferentes tratamientos de la intoxicación tienen su base o explicación en el conocimiento de la toxicocinética y la toxicodinamia.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la toxicocinética y toxicodinamia del ácido cianhídrico y los cianuros, sus relaciones con los antidotos utilizados en la actualidad, y una actualización del tema con vistas a potenciales mecanismos de acción para nuevos antidotos.

### **ABSORCIÓN**

El ácido cianhídrico es una molécula pequeña y tiene un pKa de 9,21 (21) que hace que no esté ionizada al pH fisiológico. En el estado gaseoso es un compuesto de elevada difusibilidad. Atraviesa rápidamente membranas por un mecanismo de difusión simple.

El ácido cianhídrico se absorbe por piel y mucosas y puede ingresar al organismo por vía inhalatoria, oral, conjuntival y dérmica (22,23). Los factores que modifican la velocidad de absorción pueden ser: a) propios del compuesto, como la liposolubilidad, la constante de disociación (24), la concentración en el sitio de ab-

sorción (directamente relacionada con la concentración o dosis de exposición); y b) propios del sitio de absorción, como la superficie de contacto, la irrigación o perfusión y el pH en el sitio de absorción.

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 (22). 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 cianogenéticos), la vía de ingreso y la dosis. Por ejemplo, la hiperpnea puede aparecer 15 segundos después de la exposición a gas cianhídrico (25) o los síntomas pueden demorarse hasta 12 horas luego de la ingestión de glucósidos cianogenéticos (22).

### **DISTRIBUCIÓN**

Si la absorción fue por vía oral, una importante porción es detoxificada en hígado por el proceso de primer pasaje (5,22,26).

La distribución del cianuro absorbido es rápida (minutos a horas) y uniforme, se lo encuentra en prácticamente todos los tejidos (27), sin embargo, los mayores niveles suelen encontrarse en hígado, pulmones, sangre y cerebro (22,28).

Se une a muchas metaloenzimas, inactivándolas, entre las cuales encontramos enzimas que contienen hierro, cobre y cobalto (29).

En sangre, la mayor proporción de cianuro se halla dentro del eritrocito. La relación concentración de cianuro en glóbulo rojo/concentración de cianuro en plasma varía de acuerdo a distintos autores: 2/1 (29), 100/1 (30) y 199/1 (22). La alta afinidad de los eritrocitos por el cianuro podría ser interpretada como un mecanismo de detoxificación (5,31).

El cianuro puede atravesar la barrera placentaria (32). Esta afirmación se basa en que se encontraron mayores niveles de tiocianato (principal metabolito del cianuro) en sangre de cordón umbilical de fetos de madres fumadoras comparados con los niveles hallados en sangre de cordón de fetos de madres no fumadoras, lo que sugiere que el tiocianato y posiblemente el cianuro atraviesan placenta (23).

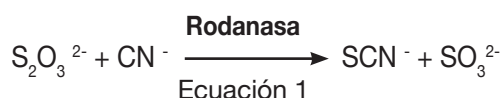
No se ha descrito acumulación del cianuro en sangre o tejidos luego de exposición crónica al tóxico (22).

## METABOLISMO Y 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 (33,34), de menor toxicidad que el cianuro, que posteriormente es eliminado en la orina. El metabolismo a través de las sulfotransferasas es crítico en el proceso de detoxificación. Varias enzimas han sido caracterizadas que favorecen la transferencia de sulfuros bivalentes a aceptores nucleofílicos como el cianuro: tiosulfato–cianuro sulfotransferasa (rodanasa) EC 2.8.1.1, β-mercaptopiruvato–cianuro sulfotransferasa (MPST) EC 2.8.1.2, tiosulfato reductasa (tiosulfato tiol sulfotransferasa) EC 2.8.1.3 y cistationasa γ-liasa EC 4.4.1.1 (7).

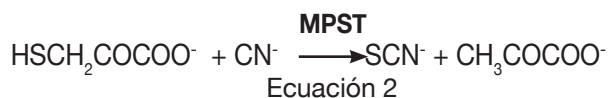
La rodanasa (EC 2.8.1.1) es una enzima mitocondrial, ubicua, presente en diferentes organismos vivos, desde bacterias al hombre (35-42). Convierte el cianuro en tiocianato al transferirle un átomo de azufre desde el tiosulfato u otro dador de azufre (Ecuación 1).



Por esta vía se detoxifica el 80% de la dosis absorbida de cianuro (43).

El sulfito producido en esta reacción es convertido a sulfato por la enzima sulfito oxidasa (EC 1.8.3.1) (44). En tejido humano se ha descrito la presencia de isoenzimas de la rodanasa (45) y una actividad de rodanasa elevada en riñón seguida por hígado, cerebro, pulmón, músculo y estómago (40).

La MPST (EC 2.8.1.2) cataliza la transferencia de azufre sólo desde el 3-mercaptopiruvato, que se forma durante el catabolismo de la cisteína, a un aceptor de azufre como el cianuro (Ecuación 2).



El 3-mercaptopiruvato es el único sustrato de la MPST. Este hecho estaría relacionado con

la presencia del grupo α-ceto y la posición del grupo sulfuro (46). Esta enzima se halla tanto en células eucariotas como procariotas. Presenta según la especie diferencias en su disposición, así, en rata se encuentra en mayor proporción en riñón e hígado localizándose en citoplasma y mitocondria (47). En pollo y paloma la actividad de MPST más alta se exhibe en hígado seguido por riñón. En pato y murciélago de la fruta los niveles más elevados se localizan en riñón (48).

La distribución subcelular de la MPST pone en evidencia que primero detoxifica el cianuro en el citoplasma y luego en la mitocondria en cooperación con la rodanasa (49). La MPST y la rodanasa son miembros de la misma familia y están evolutivamente relacionadas (50).

En la MPST humana se identificaron 3 polimorfismos genéticos, de los cuales la mutación sin sentido Tyr<sup>85</sup> Stop, que da lugar a la síntesis de una proteína inactiva, podría estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar neurotoxicidad tras la exposición a cianuro (51).

La tiosulfato reductasa (EC 2.8.1.3) cataliza la desulfuración de tiosulfatos oxidando GSH a GSSG. Durante esta reacción se forma glutathion persulfido (GSS<sup>+</sup>), compuesto altamente reactivo, que reacciona con el cianuro si éste está presente (52). Esta enzima se encuentra en hígado, riñón, corazón, cerebro, intestino y testículo (53). Se localiza a nivel subcelular en citoplasma y mitocondria (36).

La cistationasa γ-liasa (EC 4.4.1.1) es la cuarta enzima que participa en la detoxificación endógena del cianuro (54). Esta enzima cataliza la formación de tiocistina, un dador de azufre sustrato de la rodanasa, a partir de cistina (55).

Entre las vías metabólicas alternativas menores se encuentran: 1) formación del ácido 2-aminotiazolidín-4-carboxílico, por reacción del cianuro con cistina, que se elimina por orina (56,57). Esta vía corresponde a un 20% del metabolismo, el cual se incrementa con dosis tóxicas de cianuro (25,56); 2) oxidación enzimática y no enzimática del cianuro a cianato, que se elimina como dióxido de carbono por vía respiratoria (58); 3) combinación del cianuro con hidroxicobalamina para formar cianocobalamina (vitamina B12), que se elimina por vía renal (33,59); 4) incorporación en el pool metabólico de compuestos mono carbonados (58). Los pasos metabólicos planteados se muestran en la figura 1.

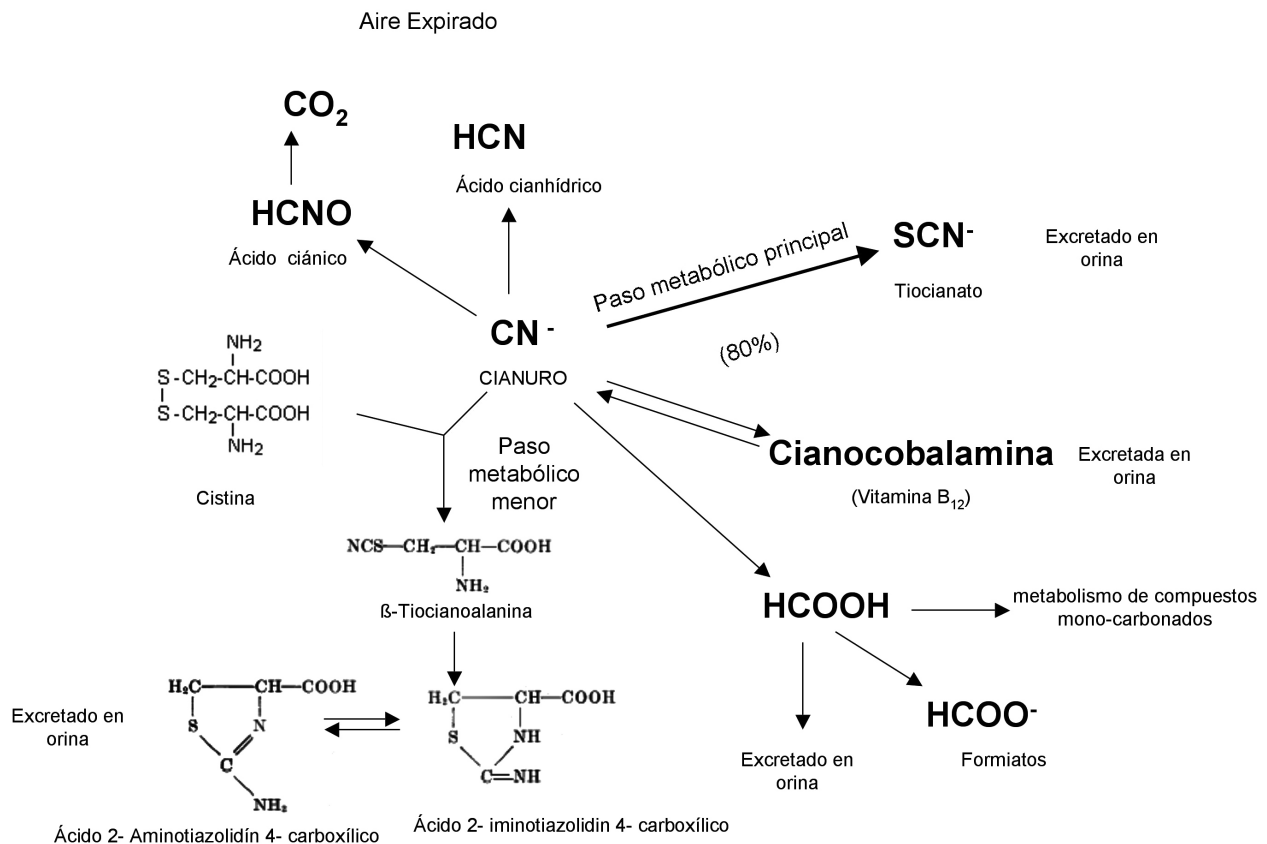


Figura 1. Esquema de los pasos metabólicos de cianuro (tomado de ATSDR, 2006 (33) con modificaciones).

El cianuro también puede ser removido por otros procesos importantes como la formación de cianmetahemoglobina en glóbulos rojos por su reacción con el hierro en estado férrico de la metahemoglobina (25,31) y por la interacción con la albúmina del suero a través de los grupos azufre – sulfona, la que exhibe un comportamiento análogo a una enzima en el proceso de detoxificación de cianuro (53,60-65). Las reacciones de cianuro con las sales o los ésteres de algunos aminoácidos (piruvato,  $\alpha$ -cetoglutarato, oxalacetato) conducen a la formación de intermediarios cianhidrinas y a su incorporación en el metabolismo intermediario (33,53).

La combinación de las rutas metabólicas en el humano genera una capacidad de detoxificación de 0,017mg de cianuro por kilo de peso por minuto (25,66).

En humanos de ambos sexos tratados con nitroprusiato de sodio se observó una detoxificación espontánea de cianuro de aproximadamente 1 $\mu$ g/kg de peso por minuto (22,67).

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; y la protección conferida por la formación de cianatos derivados es limitada, porque las células no pueden utilizar el oxígeno (22,25).

Existe escasa y muy variada información sobre datos toxicocinéticos del cianuro y sus compuestos en el hombre. Las dosis letales medias para humano estimadas en base a estudios de reporte de casos son: para exposición por vía inhalatoria CL<sub>50</sub> 524 ppm por 10 minutos, por vía oral DL<sub>50</sub> 1,52 mg/kg y por vía dérmica DL<sub>50</sub> 100mg/kg (33). Algunos datos provenientes de reportes de casos se presentan en la *tabla 1* junto a datos toxicocinéticos provenientes de estudios en diferentes especies animales. En esta tabla se observan variaciones de la vida media relacionadas con la especie, el tipo de exposición, la dosis, el compuesto, la vía de administración y el tiempo de exposición. Además, se distingue que, de las tres especies (monogástrica: rata y cerdo, no monogástrica: cabra) evaluadas en las mismas condiciones experimentales con dosis subletales, en la cabra el cianuro presenta una vida me-

dia mayor con una constante de eliminación (Kel) menor. Este hecho permitiría asumir que el cianuro permanece más tiempo en esa es-

pecie no monogástrica, posiblemente prolongando la exposición a tiocianato, su principal metabolito.

Tabla 1. Datos toxicocinéticos en diferentes especies

Especie	Compuesto	Dosis (vía adm)	Vida media (hs)	Kel (hs <sup>-1</sup> )	Fuente bibliográfica
Humano	CNK	1g (VO)	19*		Hall, 1987 (68) Leiken, 1996-97 (69)
Humano			0,7 – 2,1		Baselt, 2000 (43) ATSDR, 2006 (33)
Humano	HCN	10ppm por 1min (VInh)	0,0045**		Stamyr, 2008 (70)
Perro	CNNa	20,4 μmol/kg (VI)		0,0568	Sylvester, 1983 (71)
Rata	CNK	3mg/kg (VO)	0,64	1,08	Sousa, 2003 (72)
Cerdo	CNK	3mg/kg (VO)	0,54	1,28	Sousa, 2003 (72)
Cabra	CNK	3mg/kg (VO)	1,28	0,54	Sousa, 2003 (72)
Caballo	CNNa	1mg/kg/hs (Inf.I por 1 hora)	α 0,74 β 16	α 0,9436 β 0,0461	Dirikolu, 2003 (73)

Nota: VO: vía oral; VInh: vía inhalatoria; VI: vía intravenosa; Inf.I: infusión intravenosa; \*fase terminal; \*\*en aire exhalado.

El cianuro absorbido es excretado principalmente como tiocianato en orina. Trazas de cianuro de hidrógeno también pueden ser excretadas, sin cambio, a través de pulmón, saliva, sudor u orina, como dióxido de carbono en el aire expirado o como β tiocianoalanina en saliva y sudor (26). Algunos autores han comunicado la existencia de dos fases de eliminación para el cianuro, una fase rápida o α y una terminal o β en un modelo bicompartamental (68,73).

### MECANISMO DE ACCIÓN

Se conoce que el cianuro se une e inactiva aproximadamente 40 enzimas (22), entre las cuales se pueden mencionar las siguientes: catalasa, ácido ascórbico oxidasa, peroxidasa, tirosinasa, fosfatasa, xantino oxidasa, succínico deshidrogenasa, superóxido dismutasa, carboxilasa vitamina K dependiente y anhidrasa carbónica (7,22,33,74). Además, se une a la metahemoglobina y a la hidroxicobalamina (33). Pero, la acción más importante desde el punto de vista toxicológico es la unión a la citocromo c oxidasa (22,25,33).

La citocromo oxidasa es una superfamilia de proteínas las cuales actúan como enzimas ter-

minales en las cadenas respiratorias celulares. Como consecuencia de la unión del cianuro a la enzima, se impide la utilización del oxígeno a nivel celular y se manifiesta un estado de anoxia histotóxica.

La estructura de la enzima y el mecanismo de unión del cianuro han sido estudiados en numerosos trabajos (75-78) y aún continúan siendo investigados. La unión del cianuro a la citocromo c oxidasa es compleja y depende del estado redox de la enzima. Jones y colaboradores (75) propusieron la existencia de dos formas o estados de la enzima citocromo c oxidasa y las denominaron formas unibles y no unibles al cianuro. Consideraron forma unible a la enzima en su estado parcialmente reducido y formas no unibles a todos los otros estados redox de la enzima. Los mismos autores también demostraron que el cianuro se une a la forma parcialmente reducida de la enzima (75).

Varios estudios indican que el cianuro se une al centro binuclear hemo a<sub>3</sub>-Cu<sub>B</sub> (77,79-81). El centro binuclear puede existir en tres estados: reducido, oxidado o parcialmente reducido (82). El oxígeno sólo puede unirse en el estado totalmente reducido (Fe<sup>2+</sup>a<sub>3</sub>-Cu<sup>+</sup><sub>B</sub>). El

cianuro puede unirse al centro binuclear en los tres estados, pero tendría una mayor afinidad de unión por el estado parcialmente reducido ( $\text{Fe}^{3+}_2\text{-Cu}^+$ ) (77).

Al ser un nucleófilo fuerte, el ácido cianhídrico tiene múltiples efectos en varios sistemas del organismo. En el sistema nervioso central, puede llevar a la acumulación de calcio intracelular en las neuronas (83). Puede provocar la liberación de neurotransmisores excitatorios en cerebro y la liberación de catecolaminas desde las glándulas adrenales y terminales nerviosas adrenérgicas (83).

A dosis subletales, se han descrito secuelas como síndrome similar Parkinson (19), relacionados con la muerte de células nerviosas dopaminérgicas inducida por cianuro (84,85).

También se ha descrito que el cianuro induce peroxidación lipídica, principalmente en el cerebro (7) debido, probablemente, a la inhibición de enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa (33,83).

Adicionalmente, el cianuro estimula directamente los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y de los cuerpos aórticos, produciendo hiperpnea (86). Esta estimulación sería consecuencia de la hipoxia provocada por el cianuro a nivel de las células tipo I (células glomus) del cuerpo carotídeo (87). 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.

Todos estos mecanismos explicarían la predominancia de afecciones neurológicas en los intoxicados con dosis subletales de cianuro (88-90) ya que el sistema nervioso central es más vulnerable debido a su alta demanda metabólica de oxígeno (33).

El cianuro también tiene una acción sobre la tiroides atribuida a su principal metabolito, el tiocianato. El ión tiocianato es un compuesto bociógeno que compete 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) (22,26,33).

## 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 su eliminación; 4) tratamientos específicos, incluidos los antidotos (7,30,86,91). El tratamiento con antidoto, sobre una base toxicocinética, implica una disminución de la concentración del tóxico

a nivel del blanco celular y, sobre una base toxicodinámica, conduce a una modificación de la sintomatología clínica sin afectar la concentración del compuesto en el blanco celular (92).

En la intoxicación por cianuro cuyas acciones son complejas y no pueden atribuirse exclusivamente a la inhibición de la utilización del oxígeno, se produce un rápido inicio de la toxicidad que debe tener un tratamiento eficaz e inmediato para evitar el síndrome tóxico (89,93-95).

Los compuestos utilizados como antidotos en la intoxicación con cianuro pueden ser clasificados en cuatro grupos basados en su mecanismo de acción (96,97).

- Secuestrante. Son compuestos que inactivan al cianuro por unión a él, por ejemplo: hidroxocobalamina o hidroxocobalamina (93,98,99), EDTA de Co (100,101), otras sales de cobalto (102,103), compuestos formadores de cianhidrinas como el  $\alpha$  cetoglutarato cuyo efecto protector continúa siendo estudiado a nivel experimental (104-108); o compuestos que generan la formación de metahemoglobina, a la que a su vez, se une el cianuro, por ejemplo: nitritos (68,93,109), 4-dimetilaminofenol (97).
- Detoxicante. 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 (68,71,110).
- Fisiológico. El oxígeno parece ser un antagonista fisiológico que puede facilitar la disociación del cianuro de la citocromo oxidasa (96).
- Bioquímico. Son compuestos que disponen de mecanismos en gran medida sin explicación y sus acciones pueden estar relacionadas con dianas intracelulares de cianuro que no sean la citocromo oxidasa (96).

En el tratamiento específico de la intoxicación con cianuro se hace uso de diferentes clases de antidotos que se presentan en la *tabla 2*.

Todos los antidotos 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 (92,109).

Tabla 2. Antídotos usados en la intoxicación con cianuro

Clase	Prototipo	Ejemplo	Acción
Secuestrante	Metahemoglobinizantes	Nitrito de amilo	Formación de cianmetaHb
		Nitrito de sodio	
4-dimetilaminofenol			
	Compuestos con cobalto	Hidroxicobalamina	Formación de cianocobalamina
		EDTA di Co	Quelación del CN
Detoxificante	Donante de azufre	Tiosulfato	Formación de tiocianato

### CONCLUSIONES

Aunque pareciera ser que el cianuro no es un tóxico “moderno”, tanto su toxicodinamia como su toxicocinética y sus vías de detoxificación continúan siendo motivo de estudio e investigación. Cada vez que se propone un

mecanismo de unión del cianuro a un sitio de acción tóxica, cada vez que se esclarece una vía de detoxificación (enzimática o no enzimática) del cianuro, se está abriendo un camino a un potencial antídoto.

### BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Concon, J.M. (1988). Endogenous toxicants in foods derived from higher plants. En: Food Toxicology. Principles and Concepts. Marcel Dekker Inc. New York, USA. p 281.
2. Speijers, G. (1993). Cyanogenic glycosides. En: Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO Food Additives Series. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. Geneva. 30, p 299.
3. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR). (2006). Department of Health and Human Services. Public Health Statement for Cyanide [en línea]. Disponible en <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/phs8.html> (consulta: noviembre 2008).
4. Kutí, J.O.; Konoru, H.B. (2006). Cyanogenic glycosides content in two edible leaves of tree spinach (*Cnidioscolus* spp.). Journal of Food Composition and Analysis. 19, 556-61.

5. van Heijst, A.N.P. (1988). Cyanides. International Programme of Chemical Safety (IPCS). Poison Information Monographs. World Health Organization [en línea]. Disponible en <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pimg003.htm> (consulta: noviembre 2008).
6. Aitken, D.; West, D.; Smith, F.; Poznanski, W.; Cowan, J.; Hurtig, J.; Peterson, E.; Benoit, B. (1977). Cyanide toxicity following nitroprusside induced hypotension. Canadian Anaesthetists' Society Journal. 24 (6), 651-660.
7. Kerns, W.P.; Kirk, M.A. (1998). Cyanide and Hydrogen Sulfide. En: Goldfrank's Toxicologic Emergencies 6th ed. Goldfrank, Flomenbaum, Lewin, Weisman, Howland, Hoffman Eds. Appleton and Lange, Stanford, Connecticut. p1569.
8. Migneco, A.; Ojetti, V.; de Lorenzo, A.; Gentiloni Silveri, N.; Savi, L. (2004). Hypertensive crises: diagnosis and management in the emergency room. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 8, 143-152.

9. Nicoletta, G.; Cascelli, M.; Marchesini, L.; Tesoro, M. (2007). A probable case of nitroprusside intoxication. *Minerva Anestesiologica*. 73 (9), 471-73.
10. Varon, J.; Marik P.E. (2008). Perioperative hypertension management. *Vascular Health and Risk Management*. 4 (3), 615-627.
11. Baud, F.J.; Borron, S.W.; Bavoux, E.; Astier, A.; Hoffnan, J.R. (1996). Relation between plasma lactate and blood cyanide concentrations in acute cyanide poisoning. *British Medical Journal*. 312, 26-7.
12. Hantson, P.; N'Geye, P.; Laforge, M.; Clemessy, J.L.; Baud, F. (1996). Suicide attempt by ingestion of potassium ferricyanide. *Clinical Toxicology*. 34 (4), 471-473.
13. Chin, R.G.; Calderon, Y. (2000). Acute cyanide poisoning: a case report. *Journal of Emergency Medicine*. 18 (4), 441-5.
14. Prieto, I.; Pujol, I.; Santiuste, C.; Poyo-Guerrero, R.; Diego, A. (2005). Acute cyanide poisoning by subcutaneous injection. *Emergency Medicine Journal*. 22, 389-90.
15. Geller, R.J.; Barthold, C.; Saiers, J.A.; Hall, A.H. (2006). Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management, and unmet needs. *Pediatrics*. 118 (5), 2146- 58.
16. El Ghawabi, S.H.; Gaafar, M.A.; El-Saharti, A.A.; Ahmed, S.H.; Malash, K.K.; Fares, R. (1975). Chronic cyanide exposure: a clinical, radioisotope, and laboratory study. *British Journal of Industrial Medicine*. 32, 215-219.
17. Chandra, H.; Gupta, B.N.; Bhargava, S.K.; Clerk, S.H.; Mahendra, P.N. (1980). Chronic cyanide exposure. A biochemical and industrial hygiene study. *J Anal Toxicol*. 4 (4), 161-5.
18. Okafor, P.N.; Okorowkwo, C.O.; Maduagwu, E.N. (2002). Occupational and dietary exposures of humans to cyanide poisoning from large-scale cassava processing and ingestion of cassava foods. *Food Chem Toxicol*. 40 (7), 1001-5.
19. Di Filippo, M.; Tambasco, N.; Muzi, G.; Balucani, C.; Saggese, E.; Parnetti, L.; Calabresi, P.; Rossi, A. (2008). Parkinsonism and cognitive impairment following chronic exposure to potassium cyanide. *Mov Disord*. 23 (3), 468-70.
20. Cumming Smith British Petroleum (CSBP) (2003). Material Safety Data Sheet. Sodium cyanide [en línea]. Disponible en [http://www.csbp.com.au/downloads/chemicals/1060582250\\_Sodium\\_Cyanide\\_\(Solid\).pdf](http://www.csbp.com.au/downloads/chemicals/1060582250_Sodium_Cyanide_(Solid).pdf) (consulta: noviembre 2008).
21. Serjeant, E.P.; Dempsey, B. (1979). Ionization Constants of Organic Acids in Solution, IUPAC Chemical Data Series No. 23, Serjeant, E. P. and Dempsey, B. (eds.). Pergamon Press, Oxford, UK. [en línea]. Disponible en [http://chemweb.unp.ac.za/chemistry/Physical\\_Data/pKa\\_compilation.pdf](http://chemweb.unp.ac.za/chemistry/Physical_Data/pKa_compilation.pdf) (consulta: noviembre 2008).
22. World Health Organization (WHO). (2004). Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document; 61.
23. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR). (2006). Medical Management Guidelines for Hydrogen Cyanide [en línea]. Disponible en <http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg8.html#top> (consulta: noviembre 2008).
24. Díaz-Veliz, G. (2007). Absorción y vías de administración de fármacos. Programa Farmacología Molecular y Clínica. [en línea]. Disponible en [https://www.u-cursos.cl/medicina/2007/2/TMPCFARM2/1/material\\_docente/objeto/137770](https://www.u-cursos.cl/medicina/2007/2/TMPCFARM2/1/material_docente/objeto/137770) (consulta: noviembre 2008).
25. Baskin, S.T.; Brewer, T.G. (1997). Cyanide poisoning. En: *Textbook of Military Medicine, Medical aspects of chemical and biological warfare*. Zajtchuk and Bellamy Eds. Office of the Surgeon General Department of the Army, Washington DC, USA. p 271.
26. World Health Organization (WHO). (2007). Cyanide in Drinking-water. WHO Guidelines for Drinking-water Quality [en línea]. Disponible en [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/second\\_addendum\\_cyanide\\_short\\_term%20\\_4\\_.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/second_addendum_cyanide_short_term%20_4_.pdf) (consulta: diciembre 2008).
27. Leybell, I.; Hoffman, R.S. (2006). Toxicity, cyanide. *The Medscape Journal of Medicine* [en línea]. Disponible en <http://www.emedicine.com>



com/EMERG/topic118.htm (consulta: noviembre 2008).

**28.** Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). (1997). California Environmental Protection Agency. Pesticide and Environmental Toxicology Section. Public Health Goal for Cyanide in Drinking Water. [en línea]. Disponible en [http://oehha.ca.gov/water/phg/pdf/cyan\\_c.pdf](http://oehha.ca.gov/water/phg/pdf/cyan_c.pdf) (consulta: diciembre 2008).

**29.** Lauwerys, R. (1994). Ácido cianhídrico, cianuros, nitrilos y sustancias similares. En: *Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales*. Mason S.A. Barcelona, España. p 379.

**30.** Ellenhorn, M.J. (1997). Cyanide poisoning. En: *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisonings*. Second edition. Williams and Wilkins Eds. Baltimore Maryland, USA. p 1476.

**31.** McMillan, D.E.; Svobova, A.C. (1981). The role of erythrocytes in cyanide detoxification. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 221 (1), 37-42.

**32.** Risk Assessment Information System (RAIS). (1994). Toxicity Profiles. Toxicity Summary for Cyanide. [en línea]. Disponible en [http://rais.ornl.gov/tox/profiles/cyanide\\_f\\_V1.html](http://rais.ornl.gov/tox/profiles/cyanide_f_V1.html) (consulta: noviembre 2008).

**33.** Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR). (2006). Toxicological Profile for cyanide. Department of Health and Human Services. Public Health Statement for Cyanide [en línea]. Disponible en <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp8.pdf> (consulta: noviembre 2008).

**34.** Repetto Jiménez, M.; Repetto Kuhn, G. (2009). Procesos fisiopatológicos de origen tóxico. En: *Toxicología Fundamental*, 4ta edición. Díaz De Santos, España. p 230.

**35.** Burton, C.P; Akagi, J.M. (1971). Observations on the rhodanese activity of *desulfotomaculum nigrificans*. *J Bacteriol*. 107 (1), 375-6.

**36.** Koj, A.; Frendo, J.; Wojtczak, L. (1975). Subcellular distribution and intramitochondrial localization of three sulfurtransferases in rat liver. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters*. 57 (1), 42- 46.

**37.** Aminlari, M.; Vaseghi, T.; Kargar, M.A. (1994). The cyanide metabolizing enzyme rhodanese in different parts of the respiratory systems of sheep and dog. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 124, 67-71.

**38.** Vázquez, E.; Polo, C.; Stedile, G.; Schebor, C.; Karahanian, E.; Batlle, A. (1995). Isolation and partial purification of mitochondrial and cytosolic rhodanese from liver of normal and p-dimthylaminoazobenzene treated mice. *Int J Biochem Cell Biol*. 27 (5), 523- 529.

**39.** Hatzfeld, Y.; Saito, K. (2000). Evidence for the existence of rhodanese (thiosulfate:cyanide sulfurtransferase) in plants: preliminary characterization of two rhodanese cDNAs from *Arabidopsis thaliana*. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters*. 470, 147-150.

**40.** Aminlari, M.; Malekhusseini, A.; Akrami, F.; Ebrahimnejad, H. (2007). Cyanide-metabolizing enzyme rhodanese in human tissues: comparison with domestic animals. *Comparative Clinical Pathology*. 16, 47-51.

**41.** Cipollone, R.; Ascenzi, P.; Tomao, P.; Imperi, F.; Visca, P. (2008). Enzymatic detoxification of cyanide: clues from *Pseudomonas aeruginosa* rhodanese. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*. 15, 199-211.

**42.** Baghshani, H; Aminlari M. (2009). Comparison of rhodanese distribution in different tissues of Japanese quail, partridge, and pigeon. *Comp Clin Pathol*. 18, 217-20.

**43.** Baselt, R. (2000). Cyanide. En: *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. Fifth edition. Chemical Toxicology Institute. Forester City, California, USA. p 221.

**44.** Parkinson, A. (2001). Biotransformation of xenobiotics. En: *Casarett & Doull's Toxicology. The basic science of poisons*, 6th edition. Curtis D. Klaassen Ed. Mc Graw Hill, New York, USA. p 133.

**45.** Whitehouse, D.B.; Pilz, A.J.; Porta, G.; Hopkinson, D.A. (1988). Rhodanese isozymes in human tissues. *Annals of Human Genetics*. 52, 1-10.

**46.** Porter, D.W.; Baskin, S.I. (1996). Specificity

studies of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. *J of Biochem Toxicol.* 10 (6), 287- 292.

**47.** Nagahara, N.; Ito, T.; Kitamura, H.; Nishino, T. (1998). Tissue and subcellular distribution of mercaptopyruvate sulfurtransferase in the rat: confocal laser fluorescence and immunoelectron microscopic studies combined with biochemical analysis. *Histochemistry and Cell Biology.* 110, 243-250.

**48.** Agboola, F.K; Fagbohunka, B.S; Adenuga, G.A. (2006). Activities of thiosulphate and 3-mercaptopyruvate-cyanide-sulphurtransferases in poultry birds and fruit bat. *J. Biol. Sci.* 6 (5), 833- 9.

**49.** Nagahara, N.; Ito, T.; Minami, M. (1999). Mercaptopyruvate sulfurtransferase as a defense against cyanide toxication: molecular properties and mode of detoxification. *Histology and Histopathology.* 14 (4), 1277-86. Resumen.

**50.** Nagahara, N.; Okazaki, T.; Nishino, T. (1995). Cytosolic mercaptopyruvate sulfurtransferase is evolutionarily related to mitochondrial rhodanese. *The Journal of Biological Chemistry.* 270 (27), 16230-16235.

**51.** Laden Billaut, I.; Rat, E.; Allorge, D.; Crunelle-Thibaut, A.; Cauffiez, C.; Chevalier, D.; Lo-Guidice, J.M.; Broly, F. (2006). Evidence for a functional genetic polymorphism of the human mercaptopyruvate sulfurtransferase (MPST), a cyanide detoxification enzyme. *Toxicology Letters.* 165, 101-111.

**52.** Chauncey, T.R; Westley, J. (1983). The catalytic mechanism of yeast thiosulfate reductase. *J Biol Chem.* 258 (24), 15037- 45.

**53.** Baskin, S.I; Kelly, J.B; Maliner, B.I; Rockwood, G.A; Zoltani, C.K. (2008). Cyanide poisoning. [en línea]. Disponible en [http://www.bordeninstitute.army.mil/published\\_volumes/chemwarfare/Ch11\\_Pg\\_371-410.pdf](http://www.bordeninstitute.army.mil/published_volumes/chemwarfare/Ch11_Pg_371-410.pdf) (consulta: agosto 2009).

**54.** Porter, D.W.; Nealley, E.W.; Baskin, S.I. (1996). In vivo detoxification of cyanide by cystathionase  $\gamma$ -Lyase. *Biochemical Pharmacology.* 52, 941-944.

**55.** Szczepkowski, T.W.; Wood, J.L. (1967). The

cystathionase-rhodanese system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Enzymology.* 139 (2), 469-478. Resumen.

**56.** Wood, J.L.; Cooley S.L. (1956). Detoxication of cyanide by cystine. *J. Biol. Chem.* 218 (1), 449-457.

**57.** Logue, B.A.; Maserek, W.K.; Rockwood, G.A.; Keebaugh, M.W.; Baskin, S.I. (2009). The analysis of 2-amino-2- thiazolidine - 4- carboxylic acid in the plasma of smokers and non - smokers. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 19 (3), 202-208.

**58.** Boxer, G.E.; Rickards, J.C. (1952). Studies on the metabolism of the carbon of cyanide and thiocyanate. *Arch Biochem Biophys.* 39 (1), 7-26. Resumen.

**59.** Houeto, P.; Hoffman, J.R.; Imbert, M.; Levillain, P.; Baud, F.J. (1995). Relation of blood cyanide to plasma cyanocobalamin concentration after a fixed dose of hydroxycobalamin in cyanide poisoning. *The Lancet.* 346, 605- 608.

**60.** Catsimpoolas, N.; Wood, J.L. (1964). The reaction of cyanide with bovine serum albumin. *J.Biol. Chem.* 239 (12), 4132- 7.

**61.** Schneider, J.F.; Westley, J. (1969). Metabolic interrelations of sulfur in proteins, thio-sulfate, and cystine. *J. Biol.Chem.* 244 (20), 5735-5744.

**62.** Rutkowski, J.V; Roebuck, B.D.; Smith, R.P. (1985). Effects of protein-free diet and food deprivation on hepatic rhodanese activity, serum proteins and acute cyanide lethality in mice. *J. Nutr.* 115, 132-7.

**63.** Jarabak, R; Westley; J. (1986). Serum albumin and cyanide detoxication. Kinetic characterization of a reactive albumin-sulfur complex. *J. Biol. Chem.* 261 (23), 10793-6.

**64.** Lieske, C.N.; Clark, C.R.; Zoefel, L.D.; von Tersch, R.L.; Lowe, J.R.; Smith, C.D.; Broomfield, C.A.; Baskin, S.I.; Maxwell, D.M. (1996). Temperature effects in cyanolysis using elemental sulfur. *J Appl Toxicol.* 16 (2), 171-5. Resumen.

**65.** Fasco, M.J.; Hauer III, C.R.; Stack, R.F.; O'Hehir, C.; Barr, J.R.; Eadon, G.A. (2007). Cyanide Adducts with Human Plasma Pro-

teins: Albumin as a Potential Exposure Surrogate. *Chem. Res. Toxicol.*, 20 (4), 677– 84. Resúmen.

**66.** International Programme of Chemical Safety (IPCS), Commission of the European Communities (CEC). (1993). Evaluation of antidotes series. Antidotes for poisoning by cyanide [en línea]. Disponible en <http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/ant02.htm#SubSectionNumber:1.9.2> (consulta: abril 2009).

**67.** Schulz, V.; Gross, R.; Pasch, T.; Busse, J.; Loeschcke, G. (1982). Cyanide toxicity of sodium nitroprusside in therapeutic use with and without sodium thiosulphate. *Klin Wochenschr* (1982) 60, 1393-1400.

**68.** Hall, A.H.; Doutre, W.H.; Ludden, T.; Kulig, K.W.; Rumack, B.H. (1987). Nitrite/Thiosulfate treated acute cyanide poisoning: estimated kinetics after antidote. *Clinical Toxicology*. 25 (1&2), 121- 133.

**69.** Leiken, J.B.; Paulocek, F.P. (1996-97). Poisoning & Toxicology Handbook. 2nd Edition. Lexi-Comp INC, USA. p 900.

**70.** Stamy, K.; Nord, P.; Johanson, G. (2008). Washout kinetics of inhaled hydrogen cyanide in breath. *Toxicology Letters*. 179, 59 – 62.

**71.** Sylvester, D.M.; Hayton, W.L.; Morgan, R.L.; Way, J.L. (1983). Effects of thiosulfate on cyanide pharmacokinetics in dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 69, 265 –271.

**72.** Sousa, A.B.; Manzano, H.; Soto-Blanco, B.; Górnica, S.L. (2003). Toxicokinetics of cyanide in rats, pigs and goats after oral dosing with potassium cyanide. *Archives of Toxicology*. 77, 330-334.

**73.** Dirikolu, L.; Hughes, C.; Harkins, D.; Byles, J.; Bosken, J.; Lehner, F.; Troppmann, A.; McDowell, K.; Tobin, T.; Sebastian, M.M.; Harrison, L.; Crutchfield, J.; Baskin, S.I.; Fitzgerald, T.D. (2003). The toxicokinetics of cyanide and mandelonitrile in the horse and their relevance to the mare reproductive loss syndrome. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 13, 199 – 211.

**74.** Doud, P.; Ham, S.W. (1991). Mechanism of cyanide inhibition of the blood clotting, vitamin K-dependent carboxylase. *Proceedings of the*

*National Academy of Sciences*. 88, 10583-85.

**75.** Jones, M.G.; Bickar, D.; Wilson, M.T.; Brunori, M.; Colosimo, A.; Sarti, P. (1984). A re-examination of the reactions of cyanide with cytochrome c oxidase. *Biochemical Journal*. 220, 57-66.

**76.** Yoshikawa, S.; Shinzawa-Itoh, K.; Tsukihara, T. (1998). Crystal structure of bovine heart cytochrome c oxidase at 2.8 Å resolution. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 30 (1), 7-14.

**77.** Leavesley, H.B.; Li, L.; Prabhakaran, K.; Borowitz, J.L.; Isom, G.I. (2008). Interaction of cyanide and nitric oxide with cytochrome c oxidase: implications for acute cyanide toxicity. *Toxicological Sciences*. 101 (1), 101–111.

**78.** Sharpe, M.A.; Krzyaniak, M.D.; Xu, S.; McCracken J.; Ferguson-Miller, S. (2009). EPR Evidence of cyanide binding to the Mn(Mg) center of cytochrome c oxidase: support for CuA–Mg involvement in proton pumping. *Biochemistry*. 48 (2), 328-335.

**79.** Jensen, P.; Wilson, M.T.; Aasa, R.; Malmstrom, B.G. (1984). Cyanide inhibition of cytochrome c oxidase. A rapid-freeze e.p.r. investigation. *Biochemical Journal*. 224, 829-837.

**80.** Hill, B.C.; Marmor, S. (1991). Photochemical and ligand-exchange properties of the cyanide complex of fully reduced cytochrome c oxidase. *Biochemical Journal*. 279, 355-360.

**81.** Wilson, M.T.; Antonini, G.; Malatesta, F.; Sartin, P.; Brunori, M. (1994). Probing the oxygen binding site of cytochrome c oxidase by cyanide. *The Journal of Biological Chemistry*. 269 (39), 24114-24119.

**82.** Nicholls, P.; Soulimane, T. (2004). The mixed valence state of the oxidase binuclear centre: how *Thermus thermophilus* cytochrome ba<sub>3</sub> differs from classical aa<sub>3</sub> in the aerobic steady state and when inhibited by cyanide. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1655, 381-387.

**83.** Smith, R.P. (1996). Toxic responses of the blood. En: Casarett & Doull's Toxicology. The basic science of poisons, 5th edition. Curtis D. Klaassen Ed. Mc Graw Hill, New York, USA. p 335.

- 84.** Jones, D.C.; Gunasekar, P.G. Borowitz, J.L.; Isom, G.E. (2000). Dopamine-induced apoptosis is mediated by oxidative stress and is enhanced by cyanide in differentiated PC12 cells. *Journal of Neurochemistry*. 74 (6), 2296-2304.
- 85.** Zhang, X.; Li, L.; Zhang, L.; Borowitz, J.L.; Isom, G.E. (2009). Cyanide-induced death of dopaminergic cells is mediated by uncoupling protein-2 up-regulation and reduced Bcl-2 expression. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 238, 11-19.
- 86.** Córdoba Palacio, D.; Ramos Jaramillo, J.I. (2006). Cianuro. En: *Toxicología 5º edición*. D. Córdoba P. Editor. El Manual Moderno, D.F. México. p 366.
- 87.** Wyatt, C.N.; Buckler, K.J. (2004). The effect of mitochondrial inhibitors on membrane currents in isolated neonatal rat carotid body type I cells. *J. Physiol*. 556 (1), 175-191.
- 88.** Pentore, R.; Venneri, A. Nichelli, P. (1996). Accidental choke-cherry poisoning: early symptoms and neurological sequelae of an unusual case of cyanide intoxication. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 17 (3), 233-235.
- 89.** Koschel, M.J. (2006). Management of the cyanide poisoned patient. *Journal of Emergency Nursing*. 32, S 19-26.
- 90.** Taylor, J.B.; Roney, N.; Harper, C.; Fransen, N. (2006). An overview of cyanide toxicity. [en línea]. Disponible en <http://www.syrres.com/Esc/presentations/sot2006/ingerman-Cyanide-SOT-2006.pdf> (consulta: noviembre 2008).
- 91.** Marruecos Sant, L. (1993). Tratamiento de las intoxicaciones. En: *Toxicología Clínica*. Springer-Verlag Ibérica, S.A. Barcelona, España. p 41- 54.
- 92.** Baud, F.J.; Borron, S.W.; Bismuth, C. (1995). Modifying toxicokinetics with antidotes. *Toxicology Letters*. 82/83, 785:793.
- 93.** Mannaioni, G.; Vannacci, A.; Marzocca, C.; Zorn, A.M.; Peruzzi, S.; Morini, F. (2002). Acute cyanide intoxication treated with a combination of hydroxycobalamin, sodium nitrite, and sodium thiosulfate. *Clinical Toxicology*. 40 (2), 181- 183.
- 94.** Fortín, J.L.; Varoux, S.; Ruttimann, M.; Astaud, C.; Kowalski, J.J. (2005). Hydroxocobalamin for poisoning caused by ingestion of potassium cyanide: a case study. Abstracts of the 2005 North American Congress of Clinical Toxicology annual meeting. *Clinical Toxicology*. 43 (6), 731.
- 95.** Borron, S.W. (2006). Recognition and treatment of acute cyanide poisoning. *Journal of Emergency Nursing*. 32, S 12- 18.
- 96.** Isom, G.E.; Borowitz, J.L. (1995). Modification of cyanide toxicodynamics: mecanistics based antidote development. *Toxicology Letters*. 82/83, 795- 799.
- 97.** Bhattacharya, R. (2000). Antidotes to cyanide poisoning: present status. *Indian Journal of Pharmacology*. 32, 94-101.
- 98.** Sauer, S.W.; Keim, M.E. (2001). Hydroxocobalamin: improved public health readiness for cyanide disasters. *Annals of Emergency Medicine*. 37 (6), 635- 641.
- 99.** Borron, S.W.; Baud, F.J.; Barriot, P.; Imbert, M.; Bismuth, C. (2007). Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Annals of Emergency Medicine*. 49 (6), 794- 801.
- 100.** Hillman, B.; Bardhan, K.D.; Bain, J.T.B. (1974). The use of dicobalt edetate (Kelocyanor) in cyanide poisoning. *Postgraduate Medical Journal*. 50, 171- 174.
- 101.** Pickering, W.G. (1985). Cyanide toxicity and the hazard of dicobalt edetate. *British Medical Journal*. 291, 1644.
- 102.** McGuinn, W.D.; Baxter, L.; Pei, L.; Petrikovics, I.; Cannon, E.P.; Way, J.L. (1994). Antagonism of lethal effect of cyanide by a synthetic water- soluble cobalt (III) porphyrin compound. *Fundamental and Applied Toxicology*. 23, 76- 80.
- 103.** Broderick, K.E.; Potluri, P.; Zhuang, S.; Scheffler, I.E.; Sharma, V.S.; Pilz, R.B.; Boss, G.R. (2006). Cyanide detoxification by the cobalamin precursor cobinamide. *Experimental Biology and Medicine*. 231 (5), 641- 649.

**104.** Delhumeau, G.; Cruz- Mendoza, A.M.; Gomez Lojero, C. (1994). Protection of cytochrome c oxidase against cyanide inhibition by pyruvate and  $\alpha$ -ketoglutarate: effect of aeration in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 126, 345- 351.

**105.** Hume, A.S.; Mozingo, J.R.; McIntyre, B.; Ho, I.K. (1995). Antidotal efficacy of alpha- ketoglutaric acid and sodium thiosulfate in cyanide poisoning. *Clinical Toxicology*. 33 (6), 721- 724.

**106.** Bhattacharya, R.; Vijayaraghavan, R. (2002). Promising role of  $\alpha$ - ketoglutarate in protecting against the lethal effects of cyanide. *Human & Experimental Toxicology*. 21 (6), 297-303. Resumen.

**107.** Bhattacharya, R.; Lakshmana Rao, P.V.; Vijayaraghavan, R. (2002). In vitro and in vivo

attenuation of experimental cyanide poisoning by  $\alpha$ - Ketoglutarate. *Toxicology Letters*. 128, 185-195.

**108.** Bhattacharya, R.; Satpute, R.M.; Hariharakrishnan, J.; Tripathi, H.; Saxena, P.B. (2009). Acute toxicity of some synthetic cyanogens in rats and their response to oral treatment with alpha- ketoglutarate. *Food and Chemical Toxicology*. 47, 2314- 2320.

**109.** Borron, S.W.; Baud, F.J.; Méric, P.; Seylaz, J.; Astier, A. (1996). Elevation of blood cyanide values after sodium nitrite administration: implications regarding the mechanism of detoxification. *Toxicology Letters*. 88, 52.

**110.** Hall, A.H.; Dart, R.; Bogdan, G. (2007). Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning? *Annals of Emergency Medicine*. 49 (6), 806- 813.