

Envenenamiento por monóxido de carbono: patogénesis, manejo y direcciones futuras de la terapia

Jason J. Rose , Ling Wang , Qinzi Xu , Charles F. McTiernan , Sruti Shiva , Jesus Tejero , y Mark T. Gladwin

Am J Respir Crit Care Med . 2017 1 de marzo; 195 (5): 596–606.

Resumen

La intoxicación por monóxido de carbono (CO) afecta a 50,000 personas por año en los Estados Unidos. La presentación clínica tiene un espectro que va desde el dolor de cabeza y el vértigo hasta el coma y la muerte, con una tasa de mortalidad que va del 1 al 3%. Un número significativo de pacientes que sobreviven a la intoxicación por CO sufren secuelas neurológicas y afectivas a largo plazo.

Los déficits neurológicos no se correlacionan necesariamente con los niveles de CO en la sangre, pero probablemente se deben a los efectos pleiotrópicos del CO en la respiración celular mitocondrial, la utilización de la energía celular, la inflamación y la generación de radicales libres, especialmente en el cerebro y el corazón.

Los déficits neurocognitivos a largo plazo se producen en 15 a 40% de los pacientes, mientras que aproximadamente un tercio de los pacientes con intoxicación moderada a grave presentan disfunción cardíaca, incluida arritmia y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y el infarto de miocardio. Los estudios de imagen revelan hiperintensidades de la sustancia blanca cerebral, con leucoencefalopatía posthypoxic retrasada o atrofia cerebral difusa.

El manejo de estos pacientes requiere la identificación de ingestiones de drogas acompañantes, especialmente en el contexto de envenenamiento intencional, exposiciones a gases tóxicos relacionados con incendios y lesiones por inhalación. La terapia convencional se limita al oxígeno normobárico e hiperbárico, sin terapia antidotal disponible. Aunque el oxígeno hiperbárico reduce significativamente los efectos neurológicos y afectivos permanentes de la intoxicación por CO, una parte de los sobrevivientes todavía tiene una morbilidad considerable.

Ha habido algún éxito inicial en terapias dirigidas a los efectos inflamatorios y oxidativos posteriores del envenenamiento por CO. Nuevos métodos para atacar directamente el efecto tóxico del CO, como los agentes eliminadores de CO,

Palabras clave: envenenamiento por monóxido de carbono, monóxido de carbono, mitocondrias

Prevalencia de envenenamiento por monóxido de carbono

Las mejores estimaciones disponibles de la incidencia anual de envenenamiento por monóxido de carbono (CO) en los Estados Unidos, según las visitas al departamento de emergencia, son 50,000 (16.0 casos por 100,000 habitantes). Estudios recientes muestran una disminución en el número de muertes por CO, la más reciente fue de 1,319 en 2014, según estimaciones de 2,700 a mediados de la década de 2000 ([1](#) - [4](#)). Hay aproximadamente 15,000 envenenamientos intencionales de CO al año, lo que representa más de dos tercios de las muertes reportadas ([4](#) - [6](#)).

Las lesiones por inhalación ocurren en más de dos tercios de las muertes relacionadas con incendios ([7](#)). En más de 25,000 lesiones residenciales relacionadas con incendios tratadas en departamentos de emergencia en 2001, más del 50% tenía un diagnóstico de anoxia, lo que sugiere envenenamiento por CO por inhalación de humo ([8](#)). En un grupo de víctimas de quemaduras, tres cuartos tenían niveles de carboxihemoglobina (COHb) lo suficientemente altos como para causar la muerte o el daño ([9](#)). En estos pacientes, es difícil atribuir el envenenamiento por CO solo como causa de muerte, independientemente del nivel de COHb, debido a quemaduras graves concomitantes y lesiones por inhalación.

Etiología y patogenia

El CO es un gas incoloro, insípido e inodoro. La formación de CO generalmente es causada por la combustión incompleta de compuestos de carbono; las fuentes comunes incluyen fuego, escape del motor y hornos defectuosos. El CO se une a la hemoglobina (Hb) en la sangre con alta afinidad, formando COHb. La exposición a niveles tan bajos como 10 ppm de CO puede llevar a niveles detectables de COHb de aproximadamente el 2% ([10](#)). La Organización Mundial de la Salud sugiere que los niveles superiores a 6 ppm son potencialmente tóxicos durante un período de tiempo más largo ([11](#)). Los niveles de COHb del 2% o más en los no fumadores y del 10% o más en los fumadores se consideran anormales y pueden producir síntomas ([11](#) , [12](#)).

Efectos específicos sobre la Hb

El CO se une con alta afinidad a muchas proteínas ferrosas que contienen hemo. La Hb tiene una afinidad 250 veces mayor por el CO que por el oxígeno ([13](#)). El CO compite con el oxígeno para unirse a la Hb y, al desplazarse el oxígeno, reduce la

capacidad de transporte de oxígeno. La unión de CO a la Hb también estabiliza el estado cuaternario relajado de alta afinidad de la Hb (conocido como estado R), aumentando la afinidad por el oxígeno de otros sitios dentro del tetramero de Hb, y reduciendo aún más la liberación y el suministro de oxígeno. Ni la gravedad clínica ni la mejoría clínica de los pacientes envenenados con CO se correlacionan directamente con el nivel de COHb en sangre o el aclaramiento de COHb (14 , 15). En estudios caninos, la toxicidad del gas CO administrado por inhalación es mayor que la transfusión de una concentración similar de eritrocitos expuestos a CO (16). Esto sugiere que los efectos tóxicos del CO resultan del impacto global de la inhibición del CO en el suministro de oxígeno, así como en la unión a proteínas celulares que contienen hemo. Además de la Hb, el CO se une a otras proteínas que contienen hemo, incluida la mioglobina en el corazón y el músculo esquelético, el citocromo c oxidasa mitocondrial (COX; complejo IV) y otros (Figura 1).

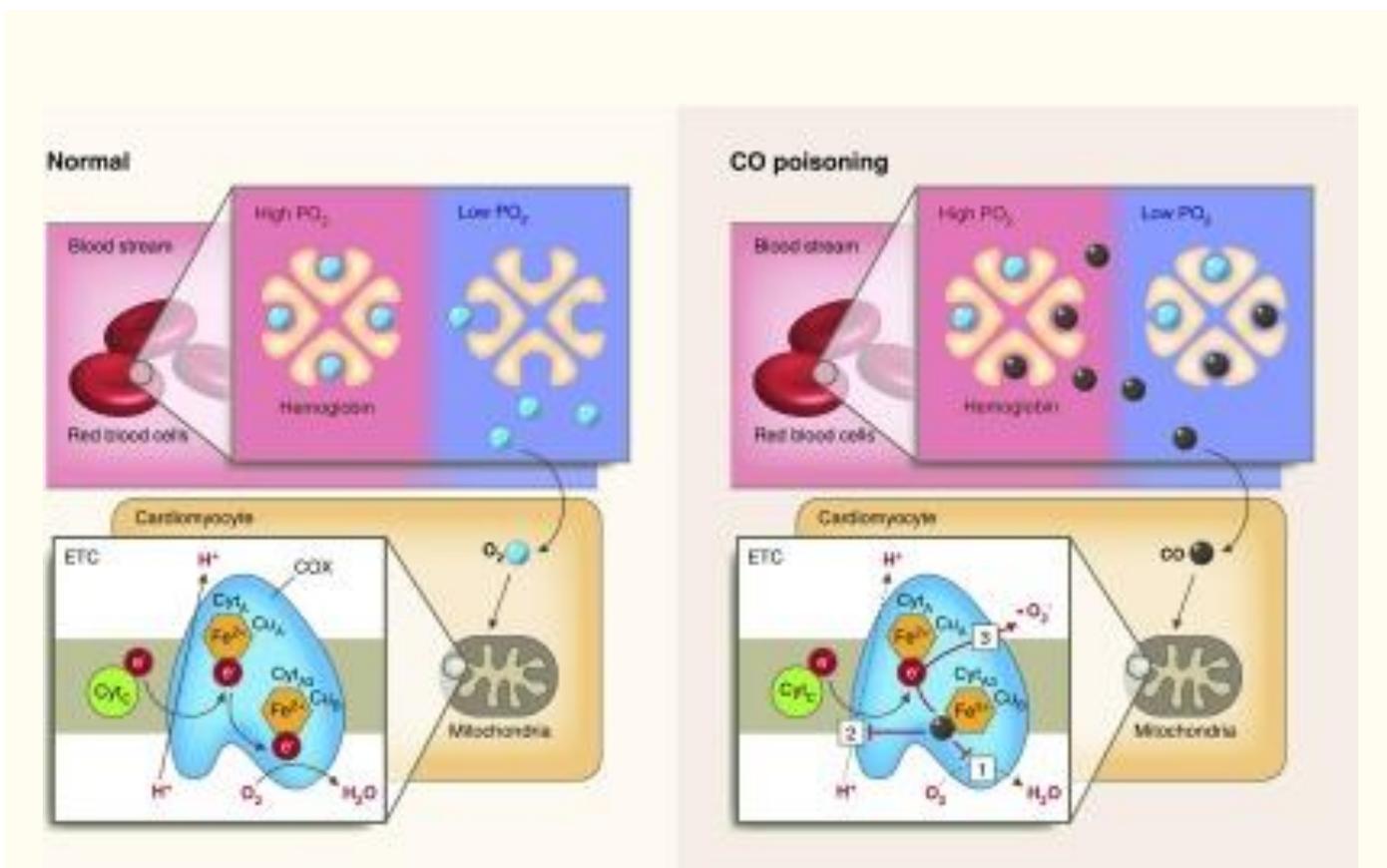


Figura 1.

Hemoglobina (Hb) y efectos mitocondriales del CO. Normal: la Hb se une al oxígeno y lo envía a los tejidos periféricos con bajo PO_2 . La reducción del citocromo c (Cyt_c) transfiere su subunidad 1 de electrones (e^-) a la citocromo c oxidasa (COX) (Cyt_A : centro binuclear con hemo a y cobre [Cu_A]). El electrón reduce el oxígeno (O_2) en la subunidad 2 (Cyt_{A3} : centro binuclear con hemo a_3 y cobre [Cu_B]), formando agua y transportando un protón (H^+) a través de la membrana mitocondrial interna. Toxicidad por CO: el CO se une competitivamente a la Hb con O_2 , reduciendo la capacidad de transporte de oxígeno total mediante: (1) unión preferencial a CO en lugar de O_2 (efecto similar a la anemia); y (2) estabilizar el estado cuaternario relajado de Hb, que se une al O_2 con mayor afinidad y no lo liberará en un ambiente de bajo PO_2 . El CO se une competitivamente con el O_2 en el hemo a_3 reducido en la subunidad 2. Esto causa: (1) la inhibición de la reducción del O_2 al agua (el destino final de los electrones en la cadena de transporte de electrones); (2) Cese de la transferencia de H^+ en el espacio intermembrana, apagando la generación de ATP a través de la ATP sintasa; y (3) la acumulación de electrones que entran en la cadena de transporte de electrones a través de los complejos I y III, que pueden producir superóxido, lo que lleva a efectos nocivos. ETC = cadena de transporte de electrones.

Inhibición mitocondrial y generación de radicales libres

CO inhibe la respiración mitocondrial mediante la unión del hemo ferroso un_3 en el sitio activo de la COX, cerrando efectivamente la fosforilación oxidativa, similar a los efectos de cianuro y el óxido nítrico (NO) (16 - 21). La COX solo tiene una preferencia triple por el CO en comparación con el O_2 (22 , 23). Por lo tanto, debido a la unión competitiva de O_2 y CO a COX, la inhibición mitocondrial mediada por CO es mayor en condiciones hipóxicas (22 , 23). Con la COX inhibida, la fosforilación oxidativa se ralentiza, disminuyendo la producción de ATP en los tejidos, como el cerebro o el corazón. Otros complejos en la cadena de transporte de electrones continúan lanzando electrones, generando superóxido, lo que lleva a un mayor daño de las células y tejidos (24) (Figura 1).

Efectos plaquetarios e inflamatorios

El exceso de CO activa las plaquetas por desplazamiento de NO de las hemoproteínas de la superficie de las plaquetas (25). El NO libre desplazado puede reaccionar con el superóxido para producir peroxinitrito, inhibiendo aún más la función mitocondrial y aumentando la activación plaquetaria (25 - 29). Las plaquetas activadas pueden estimular a los neutrófilos (26 , 30) a desgranularse y liberar mieloperoxidasa (MPO) (27). La MPO amplifica los efectos inflamatorios al desencadenar más activación, adhesión y degranulación de los neutrófilos (27) (Figura 2). Se ha propuesto que las proteasas de los neutrófilos oxiden la xantina deshidrogenasa de las células endoteliales a la xantina oxidada, generando especies reactivas de oxígeno (ROS) (27). MPO y ROS catalizarán la peroxidación de lípidos, formando aductos con proteína básica de mielina que desencadenan la respuesta de los linfocitos y la activación de la microglía (28 , 31). De hecho, un estudio del líquido cefalorraquídeo de pacientes con envenenamiento por CO que sufrieron secuelas neurológicas tardías demostró un aumento de los niveles de proteína básica de mielina en comparación con aquellos sin síntomas graves 1 mes después del envenenamiento inicial (32). Estos efectos inflamatorios continúan mucho después del envenenamiento inicial por CO, y posiblemente sean independientes del nivel de COHb (27 , 32). La cascada inflamatoria conducida por NO y ROS contribuye a las lesiones neurológicas y cardíacas por intoxicación por CO (Figura 2) (27).

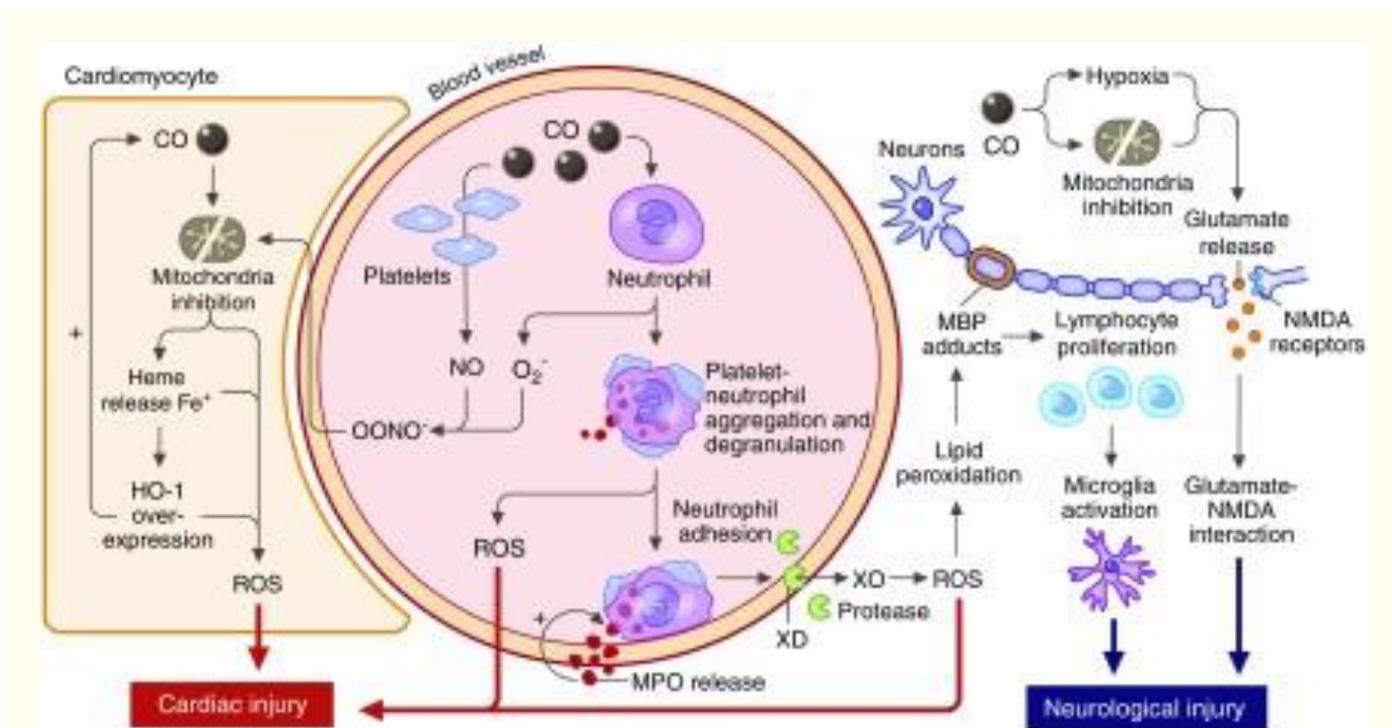


Figura 2.

Mecanismos inflamatorios de la toxicidad por CO. El CO activa las plaquetas al desplazar el óxido nítrico de las plaquetas (NO) de las hemoproteínas de la superficie. NO reacciona con los radicales libres de oxígeno (O_2^-) para producir peroxinitrito ($ONOO^-$), que inhibe la función mitocondrial y activa las plaquetas y los neutrófilos en sí. La inhibición de las mitocondrias conduce a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y causa la liberación de hemo libre y el consiguiente aumento de hemo oxigenasa (HO) -1, causando aún más estrés oxidativo. HO-1 metaboliza el hemo libre para producir más CO endógeno, creando un circuito de retroalimentación positiva a nivel local. Los neutrófilos activados degranularán y liberarán mieloperoxidasa (MPO), causando una mayor activación de los neutrófilos, así como también la adhesión. Las proteasas liberadas por los neutrófilos pueden oxidar la xantina deshidrogenasa (XD) de las células endoteliales a la xantina oxidada (XO), generando ROS, causando daño celular y también la peroxidación de lípidos, específicamente en la proteína básica de mielina (MBP). Cuando está peroxidado, la MBP forma aductos que causan la proliferación de linfocitos, la activación de la microglía y en última instancia, lesión neurológica. Los efectos generales de la hipoxia y el efecto de la toxicidad por CO directamente sobre las mitocondrias causan la liberación de glutamato, que activa N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que conduce además a la lesión neurológica.

Liberación de hemo y niveles de CO en tejidos locales

La exposición a CO exógena también puede inducir la producción de CO en tejidos a través de la inducción de hemo oxigenasa (HO) -1 dependiente de hemo. La exposición al CO aumenta rápidamente los niveles de hemo citosólico del cerebro a través de tres mecanismos: (1) alteración en la síntesis del hemo, un proceso que está regulado por el CO; (2) liberación de hemo de proteínas celulares dañadas; y (3) perturbación en el almacenamiento de hemo mitocondrial por CO (33). El estrés inducido por el hemo regula al alza la HO-1 en las 6 a 24 horas posteriores a la exposición al CO. Más allá de causar un aumento del estrés oxidativo y la inflamación celular, el hemo libre mantiene los niveles locales de CO cuando se metaboliza por HO-1 en biliverdina, hierro y CO (34 - 36), lo que contribuye aún más a la producción de CO (Figura 2) (33). Los niveles de CO en el tejido cerebral de rata pueden permanecer elevados de manera persistente hasta 2 horas después de la exposición al CO, probablemente a partir de la síntesis endógena de CO dependiente de HO-1 (33) (Figura 2).

Mecanismos de la isquemia cerebral.

Las reducciones mediadas por CO en el suministro de oxígeno y la fosforilación oxidativa mitocondrial producen lesiones cerebrales isquémicas y anóxicas, lo que lleva a déficits cognitivos en los sobrevivientes (37). La lesión cerebral por isquemia puede ocurrir por excitotoxicidad, acidosis, desequilibrio iónico y despolarización, estrés oxidativo, estrés nitrativo, inflamación y apoptosis (38). Una gran afluencia intracelular de calcio debido a la inactivación de la membrana plasmática Ca^{2+} ATPasa que surge de la disminución de la fosforilación oxidativa y la reducción de la síntesis de ATP mejora la lesión cerebral (38). Las disminuciones en la ATP activan las proteasas intracelulares y las lipasas que causan la despolarización de la membrana mitocondrial, la muerte celular y la liberación de neurotransmisores, específicamente el glutamato (38, 39). Se ha observado una mayor liberación de glutamato y la generación de radicales hidroxilo, responsables de la lesión cerebral isquémica, e inmediatamente después de la hipoxia por CO en ratas (40). El glutamato activa *N*-metil-*D* receptores de aspartato, la mejora de la disfunción celular y la apoptosis (38). *N*-metil-*D* antagonistas de aspartato han mostrado para mejorar CO mediada por la neurodegeneración en ratones (41) (Figura 2).

Diagnóstico y manifestaciones clínicas.

La intoxicación por CO se diagnostica idealmente mediante una tríada clínica: (1) síntomas compatibles con la intoxicación por CO; (2) historial de exposición reciente a CO; y (3) niveles elevados de COHb (12). Estos criterios no son estrictos; se debe tener cuidado de no eliminar los casos de intoxicación crónica potencial por CO en niveles más bajos (11 , 42). En presentaciones ambiguas, los niveles de aire ambiente de CO pueden ser útiles, al igual que el conocimiento de las posibles fuentes de envenenamiento por CO (hornos defectuosos, etc.). Los síntomas más comunes incluyen dolor de cabeza, mareos, fatiga, náuseas / vómitos, alteración de la mentalidad, dolor de pecho, falta de aliento y pérdida de conciencia (12). Muchos pacientes se encuentran inconscientes o gravemente enfermos, haciendo que la historia no se pueda obtener. Los servicios médicos de emergencia son capaces de medir los niveles ambientales de CO para proporcionar evidencia de exposición. La medición de los niveles elevados de COHb en la sangre debe servir como una confirmación del diagnóstico debido a la sospecha de exposición (12). Aunque el diagnóstico es más difícil, la exposición crónica al CO de bajo nivel se asocia con una disminución de la función cognitiva y problemas neurológicos (11 , 42 , 43). Los síntomas más singulares de la exposición crónica al CO incluyen fatiga crónica, vértigo, parestesias, policitemia, dolor abdominal, diarrea e infecciones recurrentes (29 , 42).

La oximetría de pulso convencional no puede distinguir entre COHb y oxyHb y, como tal, puede pasar por alto niveles significativos de COHb e hipoxia profunda (44). La oximetría de pulso CO, disponible desde 2005, puede medir múltiples especies de Hb (COHb y metahemoglobina) mediante el uso de lecturas en ocho longitudes de onda de luz en lugar de las dos longitudes de onda utilizadas por la oximetría estándar, que puede medir solo deoxyHb y oxyHb. La oximetría de pulso con CO proporciona mediciones con los dedos en la escena de la lesión (45) que se ha demostrado que reduce el retraso de los pacientes que reciben oxígeno hiperbárico (HBO_2) (46). Desafortunadamente, aún no está claro si la precisión de la pulsioximetría de pulso sola en comparación con la COHb medida por espectrofotometría desde el oxímetro de CO de laboratorio es adecuada, y por lo tanto, los niveles de pulsioximetría de pulso deben confirmarse con mediciones de laboratorio (12 , 46) (47). Un estudio prospectivo sobre el rendimiento de la oximetría de CO de pulso mostró que los valores normales de oximetría de CO de pulso COHb no pueden descartar la intoxicación por CO (47).

Manifestaciones clínicas

Enfermedad crítica

Algunos pacientes están gravemente enfermos y, por lo tanto, es necesaria una atención especializada intensiva y de apoyo. La intoxicación aguda grave por CO se caracteriza por una disfunción cognitiva que puede progresar rápidamente con la lesión cerebral progresiva y el edema (29). Las características asociadas con una alta mortalidad a corto plazo son valores de pH inferiores a 7,20, el fuego como fuente de CO, pérdida de conciencia, alto nivel de COHb y necesidad de intubación endotraqueal durante la terapia con HBO_2 (14).

Efectos cardiovasculares

La intoxicación por CO puede causar efectos cardiovasculares profundos. Hasta un tercio de los pacientes con intoxicación moderada a grave por CO presentan lesión miocárdica, que puede estar asociada con un aumento de la mortalidad a largo plazo (48 - 50). Los niveles más altos de COHb se asocian con el desarrollo agudo y a largo plazo del infarto de miocardio (51). En un estudio, más de la mitad de los pacientes envenenados con CO que se consideraron elegibles para HBO_2 debido a la intoxicación por CO se encontraron con una función ventricular izquierda reducida (52).

Numerosos mecanismos pueden jugar un papel en la isquemia miocárdica y la disfunción cardíaca en la intoxicación por CO. En estudios con animales, la disminución del suministro sistémico de oxígeno a partir de la intoxicación por CO se compensa inicialmente por el aumento del gasto cardíaco y la extracción de oxígeno, hasta que estos mecanismos compensadores se superan finalmente, lo que lleva al colapso cardiovascular (53). La disminución del suministro de oxígeno, la mayor demanda global de O₂ y la mayor contractilidad miocárdica por la intoxicación por CO pueden desencadenar un infarto de miocardio en pacientes con enfermedad coronaria subyacente (48). Los estudios ambientales sobre el aire han demostrado que el CO y otros contaminantes del aire aumentan el riesgo de trombosis arterial y venosa (49). La disfunción endotelial global por CO y el aumento de la producción de radicales libres se ha propuesto para aumentar la vasoconstricción coronaria (49). El CO en niveles tóxicos puede aumentar la trombosis, probablemente debido a la unión del CO al hemo unido a fibrinógeno y al aumento de la agregación plaquetaria (48). El CO aumenta la expresión inducible de NO sintasa, que media el daño miocárdico inducido por NO durante la isquemia-reperusión (54). La inhibición de la fosforilación oxidativa y la unión directa de CO a la mioglobina (que tiene una afinidad 60 veces mayor por el CO que el oxígeno) en los miocitos, causa disfunción cardíaca e infarto de miocardio incluso en ausencia de enfermedad coronaria subyacente (49 , 55). La inhibición mitocondrial inducida por CO podría causar un síndrome similar al del miocardio aturdido (con hipocinesia en el contexto de arterias coronarias sin obstrucciones) (56).

La intoxicación por CO aumenta el riesgo de desarrollar una arritmia (57). La inhibición de la fosforilación oxidativa y la disponibilidad reducida de ATP alteran los gradientes de calcio, lo que lleva a un aumento de la sensibilidad al calcio de los miofilamentos, un aumento del calcio intracelular diastólico y un estado hiperadrenérgico (57). La alteración electrofisiológica más común debida al CO parece ser la interrupción de la repolarización y la prolongación del intervalo QT (58 , 59). En un estudio sobre miocitos ventriculares, el CO incrementó el componente tardío de la corriente de sodio hacia el interior al aumentar los niveles de NO, lo que lleva a la S-nitrosilación del canal de sodio activado por voltaje del miocardio, Nav1.5. El aumento de la corriente de sodio tardía mediada por CO fue proarrítmico (59). L-NAME, un inhibidor de la NO sintasa, y ranolazine, un inhibidor del canal Nav1.5, bloquearon estos efectos proarrítmicos y redujeron la prolongación del intervalo QT corregido (59).

Secuelas neurológicas y afectivas.

Los sobrevivientes del envenenamiento por CO sufren secuelas neurocognitivas a largo plazo relacionadas con la lesión cerebral (12 , 15). Los síntomas incluyen deterioro de la memoria, disfunción cognitiva, depresión, ansiedad y / o déficit vestibular y motor (12 , 15). Estos déficits son evidentes a las 6 semanas, con estudios que muestran una incidencia de depresión, ansiedad y disfunción cognitiva superior al 40% (15). Aunque los pacientes pueden mejorar durante muchos meses, e incluso hasta 1 año, a los 6 años después de la intoxicación por CO, los estudios muestran que los pacientes todavía muestran una incidencia del 19% de déficits cognitivos y una incidencia del 37% de déficits neurológicos (15 , 60 , 61). 33 años después de un accidente minero que involucró a 156 pacientes con envenenamiento por CO, se encontraron alteraciones intelectuales en 68.6% y síntomas neurológicos en 48.7%, lo que ilustra la naturaleza irreversible de estos déficits (62). Los factores de riesgo para el deterioro cognitivo de 6 semanas incluyen una edad de 36 años o más y una mayor duración de la exposición al CO (≥24 h) (63). La gravedad de los síntomas iniciales no se correlaciona necesariamente con el desarrollo de problemas neurológicos a largo plazo (64). La exposición crónica de bajo nivel también puede conducir a deficiencias neurológicas y cognitivas que no se resuelven después de la eliminación de la fuente de CO, lo que sugiere daño neurológico incluso a niveles bajos de COHb y CO ambiental (11 , 42 , 43).

Hallazgos de imagen en pacientes envenenados con CO

Como la alteración de la mentación es un síntoma común de intoxicación por CO, muchos pacientes pueden recibir tomografía computarizada (TC) de la cabeza o resonancia magnética (IRM). Los hallazgos de IRM más comunes son generalmente hiperintensidades de la materia blanca (WMH) y atrofia del hipocampo (65 , 66). Aunque el globo pálido palpable, metabólicamente activo y sensible a la isquemia, puede estar involucrado, no es el sitio más común de anomalías (65 , 67). Un estudio prospectivo de 73 pacientes envenenados por CO encontró que el 12% de los pacientes tenían WMH, particularmente en el área periventricular (66). Los WMH en el centro de semiovale se asociaron con deficiencias cognitivas (66). El tálamo, el putamen y el núcleo caudado también pueden verse afectados de forma aguda, apareciendo como focos hiperintensos asimétricos en imágenes de recuperación de inversión ponderadas en T2 y atenuadas por líquido (68 , 69). Las tomografías computarizadas pueden mostrar hipoatenuación simétrica bilateral (68 , 69). En casos muy graves de envenenamiento por CO, las estructuras posteriores más resistentes a la isquemia, como el tronco cerebral y el cerebelo, también se ven afectadas (68 , 69).

La leucoencefalopatía posthypoxic tardía (DPHL) puede desarrollarse días o semanas después de una recuperación de un paro cardíaco prolongado o shock hemorrágico grave (70). En el contexto del envenenamiento por CO, se piensa que la DPHL es causada por la mielintoxicidad directa de la respiración celular dañada, nuevamente secundaria a la inhibición de la respiración aeróbica por la unión de CO a la COX (70). Los hallazgos de IRM de la RMD muestran WMH cerebral difuso, particularmente en la semiovala central, en imágenes ponderadas en T2, y se observan en la intoxicación por CO (70).

Un hallazgo tardío en la imagen es una atrofia cerebral difusa, debido a necrosis neuronal y apoptosis (67). Esto aparece como ensanchamiento sulcal o aumento del tamaño ventricular en desproporción a la edad del paciente en la RM y la TC (71). Estos

cambios se encuentran en pacientes con y sin déficit neurocognitivos a largo plazo (71). Se cree que la desmielinización de la materia blanca es una causa de déficits neurocognitivos retardados y, en el contexto crónico, hay una señal disminuida en las imágenes ponderadas en T1 y una señal aumentada en las imágenes ponderadas en T2, más comúnmente en la materia blanca periventricular y el centro semiovale (71). En la intoxicación más grave, estos cambios también pueden ocurrir en la sustancia blanca subcortical, el cuerpo calloso y las cápsulas internas y externas (71). En un estudio de seguimiento a largo plazo, 33 años después de un gran accidente de minería por envenenamiento por CO, 129 tuvieron una RM en la que el 72,0% tenía atrofia cerebral, el 37,9% tenía lesiones pálidas y el 52,7% tenía infartos lacunares (62).

Manejo

La terapia actual para la intoxicación por CO es 100% de oxígeno normobárico (NBO₂) o HBO₂ (2.5–3 atmósferas) (72 , 73). NBO₂ y HBO₂ eliminan el CO a mayor velocidad de la sangre al aumentar la presión parcial de oxígeno, lo que aumenta la tasa de disociación del CO de la Hb (12 , 74 - 76). NBO₂ reduce la vida media de eliminación del CO de 320 minutos en aire ambiente a 74 minutos (12 , 74 , 77) (Figura 3). HBO₂ puede reducir la vida media de COHb a 20 minutos (55 , 78); sin embargo, en la práctica clínica real, la vida media puede ser mayor, hasta 42 minutos (79). HBO₂ ha demostrado un efecto de inversión en la inflamación y la disfunción mitocondrial inducida por la intoxicación por CO (31 , 80 , 81).

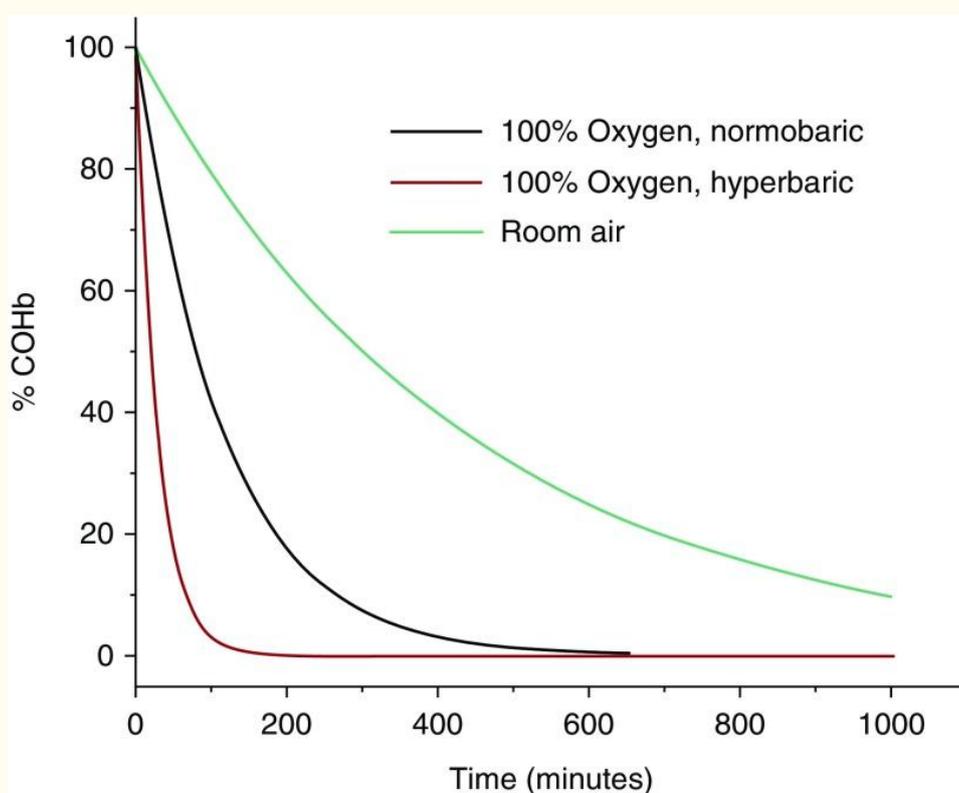


Figura 3.

Decaimiento de las especies de carboxihemoglobina (COHb) bajo tratamientos terapéuticos. Los valores de vida media de COHb en aire ambiente (320 min), 100% de oxígeno normobárico (74 min) y 100% de oxígeno hiperbárico (HBO₂; 20 min) se determinaron a partir de las refs. 12 , 74 , 75 , 77 - 79 .

Casi todos los pacientes reciben NBO₂ al momento de su rescate o llegada al departamento de emergencias. A menudo hay un retraso significativo en la entrega de HBO₂ entre el diagnóstico en el campo, el transporte a un centro de terapia hiperbárica y el tratamiento real (12 , 14 , 29 , 60 , 82).

Se han realizado varios estudios controlados aleatorios que evalúan el beneficio de HBO₂ versus NBO₂ (82 - 89) (Tabla 1). Un metaanálisis de siete ensayos controlados aleatorios, con un total de 1,361 participantes (90), no reveló un beneficio general de HBO₂ (la razón de probabilidades para los déficits neurológicos fue de 0,78, con un intervalo de confianza del 95% de 0,54 a 1,12); sin embargo, estos ensayos fueron muy heterogéneos. Las medidas de resultado son difíciles de comparar en un estudio de metaanálisis. Tres estudios utilizaron solo 2.0 atmósferas para HBO₂, lo que no se considera adecuado para la intoxicación por CO (72 , 73). Solo uno observó los resultados neurocognitivos más de 1 mes después del envenenamiento, a pesar del potencial observado de que las secuelas neurológicas mejoren durante los meses y 1 año después del envenenamiento (61 , 82). El único estudio que cumplió con todos los criterios de los Estándares consolidados de presentación de informes y midió el resultado a 1 año fue el ensayo de Weaver y sus colegas (82 , 91). Este estudio mostró una mejora significativa en la disfunción neurocognitiva a largo plazo, y se debe considerar más importante al juzgar la efectividad de HBO₂ (82).

Tabla 1.. Pruebas de oxígeno hiperbárico versus control muestran evidencia mixta de beneficio

Numero de referencia.	Intervención	Referencia	Evaluación	Eventos		Beneficio
				Tratado	Controlar	
83	No LOC: HBO ₂ (2.0 ATA) × 60 min	NBO ₂ 6 h	Síntomas neurológicos a 1 mes.	51/159	50/158	norte
	LOC: 2 × HBO ₂ (2.0 ATA) × 90 min	1 × HBO ₂ (2.0 ATA) × 90 m				
84	HBO ₂ (2.8 ATA) × 30 min	NBO ₂ hasta asintomático	Secuelas neurológicas tardías 4 semanas de seguimiento.	30/30	7/30	Y
	entonces (2.0 ATA) × 90 min					
85	HBO ₂ (2.5 ATA) × 90 min	12 h NBO ₂	1 mes síntomas neurológicos persistentes	69/299	73/276	norte
86	HBO ₂ (2.8 ATA) × 100 min × 3–6 d	NBO ₂ × 100 min simulado durante 3–6 d	Pruebas neuropsicológicas 1 mes	34/52	20/34	norte
82	HBO ₂ 1 × (3 ATA × 1 h; 2 ATA × 1 h) luego 2 × (2 ATA) × 90 min	NBO ₂ sham treatment	Cognitive sequelae at 6 wk, 6 mo, and 1 yr	19/76	35/76	Y
87	HBO ₂ (2.0 ATA) × 60 m, NBO ₂ × 4 h	NBO ₂ 6 h	Neurologic assessment 1 mo	29/74	33/79	N
88	LOC: HBO ₂ (2.0 ATA) × 1 h + 4 h NBO ₂	NBO ₂ 6 h	1 mo questionnaire + physical exam	33/93	29/86	N
	Coma: 2× HBO ₂ (2.0 ATA) 1x h + 4 h NBO ₂	1× HBO ₂ + 4h NBO ₂		42/105	25/101	N
89	HBO ₂ (2.5 ATA) x2 h + 10 h NBO ₂	NBO ₂ × 12 h	3 wk EEG impairments or not	0/8	6/10	Y

Definición de abreviaturas : ATA = atmósferas; HBO₂ = oxígeno hiperbárico; LOC = pérdida de conciencia; N = no; NBO₂ = oxígeno normobárico; Y = sí.

Un metaanálisis ([90](#)) concluyó que no hay un beneficio claro para HBO₂ en términos de secuelas neurológicas tardías; sin embargo, con la heterogeneidad significativa en las medidas de resultado y los tratamientos en sí mismos, es difícil sacar conclusiones de los metaanálisis en HBO₂.

Aunque el Colegio Americano de Médicos de Emergencia reconoce HBO₂ como una opción terapéutica para la intoxicación por CO, no exige el uso de HBO₂ ([92](#)). Sin embargo, las recomendaciones de práctica reciente realizadas por expertos en el campo de la medicina hiperbárica recomiendan el uso de HBO₂ para la intoxicación por CO ([12](#)). Se debe considerar HBO₂ para todos los casos de intoxicación aguda grave por CO, incluida la pérdida de conciencia, cambios cardíacos isquémicos, déficits neurológicos, acidosis metabólica significativa o COHb superior al 25% ([12](#)). A pesar de la clara efectividad de HBO₂, todavía existe una parte sustancial de los sobrevivientes con secuelas neurocognitivas y afectivas permanentes (se estiman entre 10.000 y 20.000 nuevos casos por año según la utilización de HBO₂), lo que ilustra la necesidad de investigación sobre nuevas terapias ([12](#), [63](#), [76](#), [82](#)).

Envenenamientos relacionados con incendios e intencionales

Entre el 50 y el 75% de las lesiones relacionadas con incendios probablemente tienen algún componente del envenenamiento por CO ([9](#)). En los incendios domésticos, la intoxicación por CO se asocia comúnmente con la intoxicación por cianuro, y estos pacientes deben recibir tratamiento empírico para la intoxicación por cianuro ([12](#), [93](#)). En los Estados Unidos, casi 15,000 casos de envenenamiento por CO son intencionales cada año. La coingestión de otras sustancias que causan alteración de la conciencia también debe considerarse al evaluar a las personas con envenenamiento intencional, en las que hasta el 40% tiene coingestión ([5](#)). Las intoxicaciones intencionales con la intención de autolesiones requieren una referencia psiquiátrica ([12](#)).

Consecuencias y seguimiento a largo plazo

Los sobrevivientes de intoxicación aguda por CO muestran una duplicación de la mortalidad a largo plazo cuando se comparan con una población estándar (94). Esto es más pronunciado en aquellos que tuvieron una exposición intencional que aquellos con una exposición accidental (94). Las principales causas de muerte incluyen alcoholismo, accidentes automovilísticos, otros accidentes y autolesiones intencionales, lo que sugiere complicaciones neurológicas o psiquiátricas subyacentes (5). La calidad de vida de los sobrevivientes se ve gravemente afectada; un estudio que examinó a pacientes 51 días después de la intoxicación encontró un rendimiento cognitivo más bajo, más depresión y más trastorno de estrés postraumático (95). Se recomienda un seguimiento dentro de 1 a 2 meses de envenenamiento para evaluar el desarrollo de déficits neurocognitivos, depresión o ansiedad y, si está presente, esto requiere una referencia para una evaluación neurocognitiva (12). También se debe prestar atención adicional a los problemas médicos estándar, con un mayor riesgo de infarto de miocardio (51). Se debe realizar más investigación sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes con envenenamiento por CO, ya que hay consecuencias claras a largo plazo para los sobrevivientes.

Direcciones futuras

Prevención

Con una morbilidad aún mayor a causa del envenenamiento por CO, a pesar de la efectiva terapia con HBO_2 , las intervenciones se han dirigido a la prevención del envenenamiento por CO mediante campañas de salud pública (96). La campaña "The Invisible Killer" de la Comisión de Seguridad de los Productos del Consumidor de EE. UU. Tiene como objetivo educar al público sobre los síntomas del envenenamiento por CO, las fuentes del envenenamiento por CO y las medidas preventivas para reducir la exposición al CO (97). Tanto los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y la Comisión de Seguridad de Productos de Consumo de EE.UU. actualmente recomiendan la colocación de un detector de CO en cada hogar (97, 98). Desafortunadamente, no hay ningún estudio que demuestre la eficacia de las alarmas de CO para reducir la morbilidad o la mortalidad. El convertidor catalítico ha reducido las emisiones de CO de los automóviles en un 75% desde su introducción en 1975, y ha disminuido las tasas de muerte involuntarias de CO relacionadas con los vehículos de motor en más del 80% (6). Todas estas medidas pueden reducir la incidencia de exposición grave, sin embargo, no ha habido nuevas opciones recientes para la terapia.

Opciones no farmacológicas

Se han probado varios tratamientos no farmacológicos para la intoxicación por CO, utilizando la eliminación de CO del torrente sanguíneo mediante la disociación de CO de la Hb (Figura 4). Aunque ninguno ha demostrado resultados neurocognitivos mejorados, muchos muestran resultados tempranos prometedores y deben ser estudiados más a fondo. A principios del siglo XX, el envenenamiento por CO fue tratado con una alta concentración de O_2 en combinación con el CO_2 , basándose en ideas de que el envenenamiento por CO creó un déficit corporal total de CO_2 (99). Los primeros estudios en animales mostraron que la adición de CO_2 a O_2 aumentaba la disociación de CO de Hb; sin embargo, esto se debió al efecto del aumento de la ventilación del CO_2 y no de un déficit corporal total (99) (Figura 4). Fisher y sus colegas (100, 101) han desarrollado recientemente un método para la hiperpnea normocápnica que permite un aumento de la ventilación por minuto y, por lo tanto, un mayor aclaramiento de COHb, sin hipercapnia perjudicial. Esta técnica acelera la eliminación de COHb en perros y humanos, y se administra de manera muy simple (100, 101).

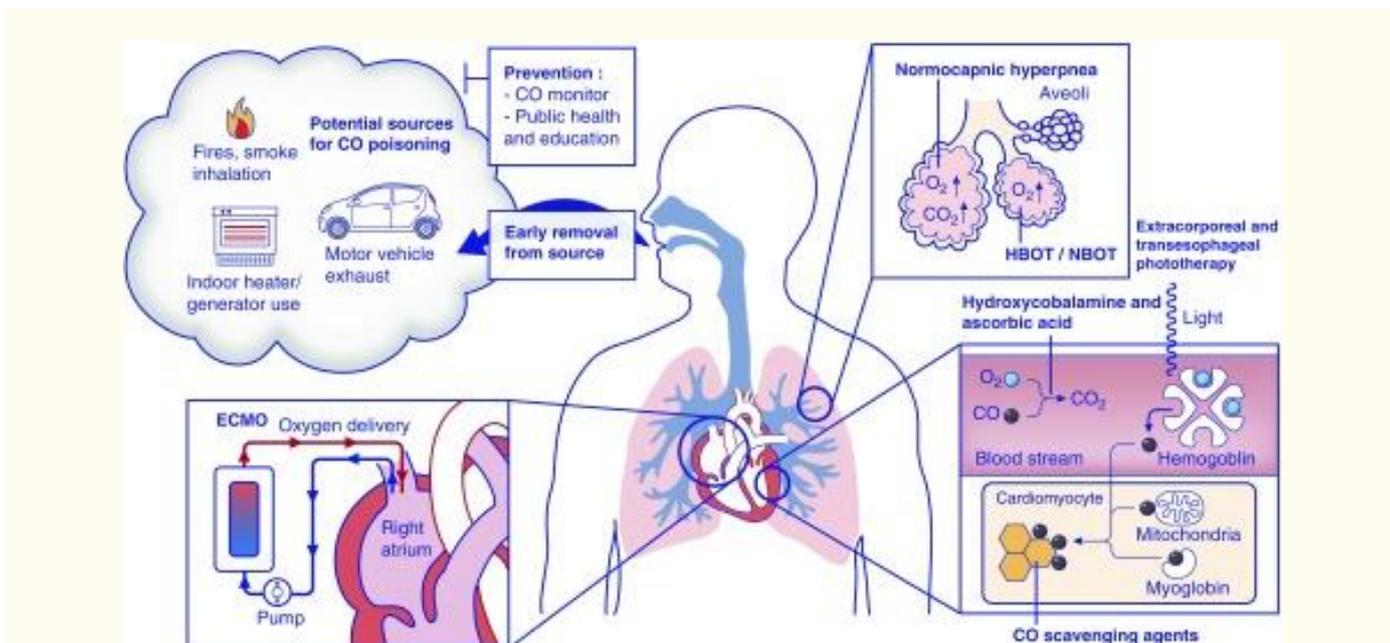


Figura 4.

Objetivos terapéuticos actuales y futuros del envenenamiento por CO. La prevención y la eliminación temprana de los entornos envenenados con CO son inquilinos de la administración actual. La terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB) y la terapia de oxígeno normobárico (NBO) aumentan la presión parcial de oxígeno en los alvéolos, lo que aumenta la tasa de disociación de CO de la hemoglobina (Hb; consulte la [Figura 3](#)). La hiperpnea normocápnica aumenta la ventilación a través del suministro de CO₂ además de aumentar la presión parcial de O₂. La hidroxocobalamina y el ácido ascórbico aumentan la tasa de conversión de CO en dióxido de carbono (CO₂). La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) respalda la presión arterial y el intercambio de gases, suministrando oxígeno incluso en el contexto del síndrome de dificultad respiratoria aguda por lesión por inhalación. La fototerapia aumenta la disociación del CO de la Hb en el torrente sanguíneo. Finalmente, los agentes eliminadores de CO, como los complejos de porfirina o las proteínas globinas modificadas, se unen al CO de las proteínas hemo celulares y actúan como un "sumidero", eliminando el CO del cuerpo cuando se excretan.

Se han explorado otros métodos, aunque más invasivos que NBO₂ o HBO₂. En el contexto de un incendio domiciliario, un paciente con lesión por inhalación significativa con síndrome de dificultad respiratoria aguda, 40% de COHb, hipoxia refractaria y shock, la oxigenación con membrana extracorpórea pudo proporcionar una mejora inmediata en la oxigenación, reducción de COHb y reversión de Colapso cardiovascular ([102](#)). El mecanismo probable detrás de dicha mejora fue la restauración de la oxigenación sistémica a través de un intercambio de gases mejorado inmediatamente con soporte extracorpóreo ([Figura 4](#)) ([89](#), [102](#)). Se propuso otra terapia extracorpórea, la iluminación fotodinámica de la sangre, como una forma de disociar el CO de la Hb en sangre *ex vivo* expuesta a un iluminador ([Figura 4](#)) ([103](#)). Un estudio reciente también utilizó la fotodisociación en modelos de ratones, que se logró a través de un modelo de tórax abierto y una fototerapia transesofágica, que redujeron la vida media de COHb en la sangre de ratones ([104](#), [105](#)).

Opciones farmacológicas

Idealmente, una terapia podría ser proporcionada inmediatamente en el lugar por servicios médicos de emergencia, asistida por oximetría de CO portátil para medir COHb, o en el departamento de emergencias. Esto podría eliminar muchas dificultades de las intervenciones terapéuticas actuales, mejorar la portabilidad, limitar los retrasos en el tratamiento y permitir una mejor terapia en pacientes gravemente enfermos que no pueden tolerar HBO₂.

Roderique y sus colegas ([106](#)) propusieron el uso de hidroxocobalamina y ácido ascórbico para mediar la conversión de CO en CO₂ ([Figura 4](#)). Aunque, en un estudio, esto mostró una disminución de la vida media de Hb-CO y una disminución de la hipoxia cerebral inducida por CO en roedores, los animales no tuvieron un mejor rendimiento cognitivo ([106](#)).

Kitagishi y sus colegas ([107](#)) han desarrollado un complejo de porfirina encapsulada con ciclodextrina que puede unirse al CO con 100 veces la afinidad de la Hb ([Figura 4](#)). Cuando se infundió en ratas en condiciones atmosféricas normales, se unió al CO producido endógenamente y se excretó en la orina ([107](#)). Existen efectos tóxicos conocidos de la ciclodextrina, como la nefrotoxicidad, que podrían limitar el uso de dicha estrategia ([108](#)). Aún no se ha reportado la prueba de este complejo de porfirina en un modelo de envenenamiento por CO.

Una nueva clase de proteínas de globina modificada se encuentra actualmente en desarrollo y ha mostrado potencial para el tratamiento del envenenamiento por CO ([109](#)) ([Figura 4](#)). Estos agentes han demostrado tanto *in vitro* y *in vivo* a tener gran afinidad por CO (alta k_{sobre} y bajo k_{off}), que actúan como eliminadores de CO, lo que aumenta la tasa de eliminación de CO de los glóbulos rojos de la sangre y los tejidos. Al unir el CO directamente de las proteínas que contienen hemo, como la COX, también podría haber mayores efectos en las manifestaciones no de Hb-CO de la intoxicación por CO, como el envenenamiento mitocondrial, la isquemia-reperusión y la inflamación, que podrían mejorar la neurocognitiva o Resultados cardiovasculares. Aunque todavía se está probando en modelos animales preclínicos, este nuevo concepto emergente de terapia antidotal tiene potencial.

Estrategias alternativas

También se han investigado los métodos para controlar los efectos posteriores de la intoxicación por CO versus la eliminación directa de CO, aunque nunca en ensayos dedicados en humanos [Tabla 2](#) ([110](#) - [118](#)). Las terapias dirigidas a la inflamación y al estrés oxidativo inducidas por la intoxicación por CO pueden ser efectivas.

Tabla 2.

Estrategias alternativas para tratar la intoxicación por monóxido de carbono dirigidas a los efectos posteriores

Agente (Ref. No.)	Especies	Efecto
Inflamación		
Alopurinol (110)	Las ratas	Reducción de la muerte neuronal, reducción de la expresión de marcadores proinflamatorios y mejora del rendimiento en el laberinto acuático de Morris

Agente (Ref. No.)	Especies	Efecto
Corticosteroides más amifostina (111)	Las ratas	Peróxidos lipídicos reducidos
Metilprednisolona más memantina (112)	Humanos	Informe de caso: se revertieron los déficits neurocognitivos retrasados que aparecieron en la semana 3 antes de la semana 12
Ketamina (113)	Las ratas	Reducción del edema cerebral, niveles de lactato en la sangre y mejora de la supervivencia.
Estrés oxidativo		
Sulfuro de hidrógeno (114)	Las ratas	Mejora la función cognitiva, reduce la apoptosis y la respuesta inflamatoria, reduce el daño oxidativo en los cerebros
Fructosa-1,6-difosfato (115)	Ratones	Disminución de la función de la memoria, mejora de la mortalidad.
Sulfato de magnesio (116)	Las ratas	Protección contra daño oxidativo en el cerebro
Disfunción cardíaca		
Levosimendan (117)	Humanos	Caso clínico: mejora de la fracción de eyección en el miocardio aturdido
Atenolol (118)	Las ratas	Pretreatment associated with increased contraction band necrosis
Nimodipine (115)	Mice	Decreased impairment of memory function and improved mortality rate
Verapamil (113)	Rats	No improvement in survival, blood pressure, blood lactate, or cerebral edema

Los agentes bloqueadores nodales parecen tener una imagen mixta a pesar de que el envenenamiento por CO es proarrítmico ([113](#) , [115](#) , [118](#)). Los ionotropos se pueden usar para apoyar la disfunción cardíaca grave con shock o hipotensión. Un estudio demostró que el levosimendan puede revertir el miocardio aturdido ([117](#)). Aunque nadie ha estudiado el antiplaquetario empírico o la anticoagulación en la intoxicación por CO, este podría ser un área de estudio adicional, especialmente en pacientes de alto riesgo ([50](#) , [119](#)).

Las terapias dirigidas a los efectos posteriores del envenenamiento por CO muestran cierta promesa. En el futuro, se debe realizar más investigación para revertir o prevenir el daño antiinflamatorio, el estrés oxidativo o la disfunción cardíaca inducida por la intoxicación por CO.

Conclusiones

El envenenamiento por CO es el envenenamiento humano más común, sin terapia antidotal disponible. La HBO₂ es una terapia eficaz, con el número necesario para tratar para prevenir un caso de probable déficit neurocognitivo permanente de 5 (derivado del estudio de Weaver y colegas [[82](#)]), y el número necesario para tratar de 4 en pacientes mayores de 36 años ([63](#) , [82](#)). Aún así, muchos sobrevivientes sufren morbilidad a largo plazo, y algunos han aumentado la mortalidad a largo plazo. La fisiopatología del envenenamiento por CO implica la reducción del suministro global de oxígeno y la inhibición de la respiración mitocondrial. Los efectos posteriores se relacionan con la lesión por reperfusión y la inducción de vías de señalización oxidativa e inflamatoria. Más allá de la conciencia pública y los esfuerzos de seguridad pública, que han sido efectivos en la prevención, existe una necesidad clínica insatisfecha de mejores terapias para el envenenamiento humano más común. Los desarrollos futuros pueden incluir terapias no farmacológicas que mejoran la disociación de CO de la Hb en los glóbulos rojos y los antidotos farmacológicos que podrían administrarse de inmediato en el sitio, como las moléculas que eliminan el CO.

Reconocimiento

Los autores agradecen a Elfy Chiang por su ayuda para crear las imágenes utilizadas en este manuscrito.

Referencias

1. Hampson NB. Visitas al departamento de emergencia por envenenamiento por monóxido de carbono en el noroeste del Pacífico. 1998; 16 : 695–698. [[PubMed](#)]

2. Hampson NB, Weaver LK. Intoxicación con monóxido de carbono: una nueva incidencia para una enfermedad antigua. 2007; 34 : 163-168. [[PubMed](#)]
3. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) Muertes relacionadas con el monóxido de carbono, Estados Unidos, 1999–2004. 2007; 56 : 1309–1312. [[PubMed](#)]
4. Hampson NB. Mortalidad en los EE. UU. Debido a la intoxicación por monóxido de carbono, 1999-2014: muertes accidentales e intencionales. 2016; 13 : 1768–1774. [[PubMed](#)]
5. Hampson NB, Bodwin D. Ingestiones tóxicas de CO en la intoxicación intencional por monóxido de carbono. 2013; 44 : 625–630. [[PubMed](#)]
6. Mott JA, Wolfe MI, Alverson CJ, Macdonald SC, Bailey CR, Bola LB, Moorman JE, Somers JH, Mannino DM, Redd SC. Políticas y prácticas nacionales de emisiones de vehículos y disminución de la mortalidad relacionada con el monóxido de carbono en los Estados Unidos. 2002; 288 : 988–995. [[PubMed](#)]
7. Asociación Nacional de Protección contra Incendios Efectos fatales del incendio. Marzo 2011 [consultado el 24 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.nfpa.org/news-and-research/fire-statistics-and-reports/fire-statistics/demographics-and-victim-patterns/fatal-effects-of-fire>
8. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) Lesiones residenciales no fatales relacionadas con incendios tratadas en departamentos de emergencia — Estados Unidos, 2001. 2003; 52 : 906–908. [[PubMed](#)]
9. Berl WG, Halpin B. Mortalidad humana por incendios no deseados. Universidad Johns Hopkins, Laboratorio de Física Aplicada, Programa de Problemas de Incendio, APL / JHW FPP; Baltimore, MD: 1978. p. TR 37.
10. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Intoxicación con monóxido de carbono: una perspectiva de salud pública. 2000; 145 : 1–14. [[PubMed](#)]
11. Penney D, Benignus V, Kephelopoulos S, Kotzias D, Kleinman M, Verrier A. Monóxido de carbono Directrices de la OMS para la calidad del aire interior: contaminantes seleccionados. 2010 [consultado el 23 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138710/>
12. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practicar recomendaciones en el diagnóstico, manejo y prevención del envenenamiento por monóxido de carbono. 2012; 186 : 1095–1101. [[PubMed](#)]
13. Hall J. Guyton y libro de texto de la sala de fisiología médica. Filadelfia: Saunders / Elsevier; 2010.
14. Hampson NB, Hauff NM. Factores de riesgo para la mortalidad a corto plazo por envenenamiento por monóxido de carbono tratado con oxígeno hiperbárico. 2008; 36 : 2523–2527. [[PubMed](#)]
15. Weaver LK, Hopkins RO, Churchill SK, Deru K. Resultados neurológicos 6 años después de la intoxicación aguda por monóxido de carbono [resumen] 2008; 35 : 258–259.
16. Goldbaum LR, Orellano T, Dergal E. Mecanismo de la acción tóxica del monóxido de carbono. 1976; 6 : 372–376. [[PubMed](#)]
17. Brown SD, Piantadosi CA. Unión *in vivo* de monóxido de carbono a la citocromo c oxidasa en cerebro de rata. 1990; 68 : 604–610. [[PubMed](#)]
18. Brown SD, Piantadosi CA. Recuperación del metabolismo energético en el cerebro de rata después de la hipoxia por monóxido de carbono. 1992; 89 : 666–672. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
19. Turner M, Hamilton-Farrell MR, Clark RJ. Envenenamiento por monóxido de carbono: una actualización. 1999; 16 : 92–96. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
20. Shiva S, Brookes PS, Patel RP, Anderson PG, Darley-USmar VM. Partición del óxido nítrico en membranas mitocondriales y el control de la respiración en el citocromo c oxidasa. 2001; 98 : 7212–7217. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
21. Shiva S, Huang Z, Grubina R, Sun J, Ringwood LA, MacArthur PH, Xu X, Murphy E, Darley-USmar VM, Gladwin MT. La deoximimoglobina es una nitrito reductasa que genera óxido nítrico y regula la respiración mitocondrial. 2007; 100 : 654–661. [[PubMed](#)]
22. Gnaiger E, Lassnig B, Kuznetsov A, Rieger G, Margreiter R. Afinidad al oxígeno mitocondrial, control del flujo respiratorio y exceso de capacidad del citocromo c oxidasa. 1998; 201 : 1129-1139. [[PubMed](#)]
23. Wald G, Allen DW. El equilibrio entre la citocromo oxidasa y el monóxido de carbono. 1957; 40 : 593–608. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]

24. Lo Iacono L, Boczkowski J, Zini R, Salouage I, Berdeaux A, Motterlini R, Morin D. Una molécula liberadora de monóxido de carbono (CORM-3) desacopla la respiración mitocondrial y modula la producción de especies reactivas de oxígeno. 2011; 50 : 1556-1564. [[PubMed](#)]
25. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. El óxido nítrico liberado por las plaquetas inhibe la función de la integrina de los neutrófilos B2 después de la intoxicación aguda por monóxido de carbono. 1994; 128 : 105–110. [[PubMed](#)]
26. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Las células endoteliales vasculares generan peroxinitrito en respuesta a la exposición al monóxido de carbono. 1997; 10 : 1023-1031. [[PubMed](#)]
27. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Activación intravascular de neutrófilos por envenenamiento por monóxido de carbono. 2006; 174 : 1239-1248. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
28. Thom S. Fisiopatología y tratamiento del monóxido de carbono. En: Neuman T, Thom SR, editores. Fisiología y medicina de la oxigenoterapia hiperbárica. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 321–347.
29. Tejedor LK. Práctica clínica: envenenamiento por monóxido de carbono. 2009; 360 : 1217-1225. [[PubMed](#)]
30. Hirayama A, Noronha-Dutra AA, Gordge MP, Neild GH, Hothersall JS. Los S-nitrosotioles se almacenan por plaquetas y se liberan durante las interacciones plaquetas-neutrófilos. 1999; 3 : 95-104. [[PubMed](#)]
31. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. El oxígeno hiperbárico reduce la neuropatología mediada por el sistema inmunitario retardado en la toxicidad experimental por monóxido de carbono. 2006; 213 : 152-159. [[PubMed](#)]
32. Kuroda H, Fujihara K, Kushimoto S, Aoki M. Nueva clasificación clínica de las secuelas neurológicas tardías después de la intoxicación por monóxido de carbono y los factores asociados con el resultado. 2015; 48 : 35–43. [[PubMed](#)]
33. Cronje FJ, Carraway MS, Freiburger JJ, Suliman HB, Piantadosi CA. El monóxido de carbono activa la degradación del hemo limitada en O (2) en el cerebro de rata. 2004; 37 : 1802–1812. [[PubMed](#)]
34. Ryter SW, Tyrrell RM. Las vías de síntesis y degradación del hemo: papel en la sensibilidad al oxidante. La hemooxigenasa tiene propiedades pro y antioxidantes. 2000; 28 : 289–309. [[PubMed](#)]
35. Wagener FA, Eggert A, Boerman OC, Oyen WJ, Verhofstad A, Abraham NG, Adema G, van Kooyk Y, de Witte T, Figdor CG. El hemo es un potente inductor de inflamación en ratones y se contrarresta con la hemooxigenasa. 2001; 98 : 1802–1811. [[PubMed](#)]
36. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxigenasa-1 / monóxido de carbono: de la ciencia básica a las aplicaciones terapéuticas. 2006; 86 : 583–650. [[PubMed](#)]
37. Geocadin RG, Koenig MA, Jia X, Stevens RD, Peberdy MA. Manejo de la lesión cerebral después de la reanimación de un paro cardíaco 2008 26 487–506.ix. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
38. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mecanismos del daño cerebral isquémico. 2008; 55 : 310–318. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
39. Kim I, Xu W, Reed JC. Muerte celular y estrés del retículo endoplasmático: relevancia de la enfermedad y oportunidades terapéuticas. 2008; 7 : 1013-1030. [[PubMed](#)]
40. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis y retraso del daño neuronal después de la intoxicación por monóxido de carbono en la rata. 1997; 147: 103-114. [[PubMed](#)]
41. Ishimaru H, Katoh A, Suzuki H, Fukuta T, Kameyama T, Nabeshima T. Efectos de los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato sobre el daño cerebral inducido por monóxido de carbono en ratones. 1992; 261 : 349–352. [[PubMed](#)]
42. Penney DG. Intoxicación crónica por monóxido de carbono: una serie de casos. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008.
43. Townsend CL, Maynard RL. Efectos en la salud de la exposición prolongada a bajas concentraciones de monóxido de carbono. 2002; 59 : 708–711. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
44. Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S. Medición de carboxihemoglobina y metahemoglobina por oximetría de pulso: un estudio en voluntarios humanos. 2006; 105: 892–897. [[PubMed](#)]
45. Hampson NB, Weaver L. Medición no invasiva de CO realizada por los primeros respondedores: un algoritmo de administración sugerido. 2006; 31 : S10 – S12. [[PubMed](#)]
46. Hampson NB. La oximetría de CO no impulsiva no invasiva acelera la evaluación y el manejo de pacientes con envenenamiento por monóxido de carbono. 2012; 30 : 2021-2024. [[PubMed](#)]
47. Weaver LK, Churchill SK, Deru K, Cooney D. Tasa de falsos positivos de saturación de monóxido de carbono por oximetría de pulso de pacientes de urgencias. 2013; 58 : 232–240. [[PubMed](#)]

48. Dziejewicz A, Ciszowski K, Gawlikowski T, Rakowski T, Kleczyński P, Surdacki A, Dudek D. Angioplastia primaria en paciente con infarto de miocardio con elevación del segmento ST en el contexto de envenenamiento intencional por monóxido de carbono. 2013; 45 : 831–834. [[PubMed](#)]
49. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Fisiopatología, clínicas, diagnóstico y tratamiento de la participación del corazón en la intoxicación por monóxido de carbono. 2012; 45 : 1278–1285. [[PubMed](#)]
50. Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Lesión miocárdica y mortalidad a largo plazo después de intoxicación por monóxido de carbono moderada a grave. 2006; 295 : 398–402. [[PubMed](#)]
51. Kaya H, Coşkun A, Beton O, Zorlu A, Kurt R, Yucel H, Gunes H, Yılmaz M. Los niveles de COHgb predicen el desarrollo a largo plazo del infarto agudo de miocardio en la intoxicación por CO. 2016; 34 : 840–844. [[PubMed](#)]
52. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Manifestaciones cardiovasculares de intoxicación por monóxido de carbono moderada a grave. 2005; 45 : 1513-1516. [[PubMed](#)]
53. Smithline HA, Ward KR, Chiulli DA, Blake HC, Rivers EP. El consumo de oxígeno en todo el cuerpo y el suministro crítico de oxígeno en respuesta a una intoxicación prolongada y grave por monóxido de carbono. 2003; 56 : 97-104. [[PubMed](#)]
54. Meyer G, André L, Kleindienst A, Singh F, Tanguy S, Richard S, Obert P, Boucher F, Jover B, Cazorla O, et al. El monóxido de carbono aumenta la expresión de NOS inducible que media el daño miocárdico inducido por CO durante la isquemia-reperusión. 2015; 308 : H759 – H767. [[PubMed](#)]
55. Prockop LD, Chichkova RI. La intoxicación por monóxido de carbono: una revisión actualizada. 2007; 262 : 122–130. [[PubMed](#)]
56. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, Scopinaro F, Schillaci O, Martuscelli E, Motta PM. Evidencia funcional y ultraestructural de aturdimiento miocárdico después de una intoxicación aguda por monóxido de carbono. 1998; 26 : 797–801. [[PubMed](#)]
57. Andre L, Boissière J, Reboul C, Perrier R, Zalvidea S, Meyer G, Thireau J, Tanguy S, Bideaux P, Hayot M, et al. La contaminación por monóxido de carbono promueve la remodelación cardíaca y la arritmia ventricular en ratas sanas. 2010; 181 : 587-595. [[PubMed](#)]
58. Macmillan CS, Wildsmith JA, Hamilton WF. Incremento reversible en la dispersión QT durante la intoxicación por monóxido de carbono. 2001; 45 : 396–397. [[PubMed](#)]
59. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, Boicot HE, Scragg JL, Milligan CJ, Elies J, Duke A, Thireau J, Reboul C, et al. El monóxido de carbono induce la arritmia cardíaca mediante la inducción de la corriente tardía de Na⁺. 2012; 186 : 648–656. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
60. Hopkins R, Weaver LK. Resultados cognitivos 6 años después de la intoxicación aguda por monóxido de carbono [resumen] 2008; 35 : 258.
61. Hsiao CL, Kuo HC, Huang CC. Encefalopatía tardía después de la intoxicación por monóxido de carbono: pronóstico a largo plazo y correlación de las manifestaciones clínicas y neuroimágenes. 2004; 13 : 64–70. [[PubMed](#)]
62. Mimura K, Harada M, Sumiyoshi S, Tohya G, Takagi M, Fujita E, Takata A, Tatetsu S. Estudio de seguimiento a largo plazo sobre las secuelas de la intoxicación por monóxido de carbono; investigación en serie 33 años después del envenenamiento [en japonés] 1999; 101 : 592–618. [[PubMed](#)]
63. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Intoxicación con monóxido de carbono: factores de riesgo para secuelas cognitivas y el papel del oxígeno hiperbárico. 2007; 176: 491–497. [[PubMed](#)]
64. Chambers CA, Hopkins RO, Weaver LK, Key C. Resultados cognitivos y afectivos de mayor gravedad en comparación con intoxicación por monóxido de carbono menos grave. 2008; 22 : 387–395. [[PubMed](#)]
65. Weaver LK, Orrison WW, Deru K, McIntosh J. Anomalías en las imágenes del cerebro en pacientes envenenados con monóxido de carbono con síntomas en curso al menos 6 meses después del envenenamiento [resumen] 2015; 42 : 469–470.
66. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, Weaver LK, Victoroff J, Foley JF, Bigler ED. Hiperintensidades de la materia blanca y resultados neuropsicológicos después de la intoxicación por monóxido de carbono. 2002; 58 : 1525-1532. [[PubMed](#)]
67. Lim PJ, Shikhare SN, Peh WC. Clínicas en diagnóstico por imagen (154): envenenamiento por monóxido de carbono (CO). 2014; 55 : 405–409. prueba 410. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
68. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. Las apariciones de imágenes de resonancia magnética del cerebro en la intoxicación aguda por monóxido de carbono. 2000; 55 : 273–280. [[PubMed](#)]

69. Lo CP, Chen SY, Lee KW, Chen WL, Chen CY, Hsueh CJ, Huang GS. Lesión cerebral después de la intoxicación aguda por monóxido de carbono: complicaciones tempranas y tardías. 2007; 189 : W205 – W211. [[PubMed](#)]
70. Shprecher D, Mehta L. El síndrome de leucoencefalopatía posthipóxica tardía. 2010; 26 : 65–72. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
71. Durak AC, Coskun A, Yikilmaz A, Erdogan F, Mavili E, Guven M. Hallazgos de resonancia magnética en la intoxicación crónica por monóxido de carbono. 2005; 46 : 322–327. [[PubMed](#)]
72. Brown SD, Piantadosi CA. Oxígeno hiperbárico para la intoxicación por monóxido de carbono. 1989; 2 : 1032.
73. Kindwall EP, Goldman RW. Procedimientos de medicina hiperbárica. Milwaukee: Centro Médico de San Lucas; 1988. pp. 32–38.
74. Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ. Vida media de la carboxihemoglobina en pacientes envenenados con monóxido de carbono tratados con oxígeno al 100% a presión atmosférica. 2000; 117 : 801–808. [[PubMed](#)]
75. Invierno PM, Miller JN. Envenenamiento por monóxido de carbono. 1976; 236 : 1502–1504. [[PubMed](#)]
76. Tejedor LK. Oxigenoterapia hiperbárica para la intoxicación por monóxido de carbono. 2014; 41 : 339–354. [[PubMed](#)]
77. Ernst A, Zibrak JD. Envenenamiento por monóxido de carbono. 1998; 339 : 1603-1608. [[PubMed](#)]
78. Pace N, Strajman E, Walker EL. Aceleración de la eliminación del monóxido de carbono en el hombre por el oxígeno a alta presión. 1950; 111 : 652–654. [[PubMed](#)]
79. Myers RAM, Jones DW, JS B. Estudio de vida media sobre monóxido de carbono EP K, editor. Editor del VIII Congreso Internacional de Medicina Hiperbárica. Flagstaff, Ariz: Mejor editorial; 1987:263–266.
80. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, Oliu G, Miró Ò, Martí MJ, Cardellach F. Lesión mitocondrial en la intoxicación humana por monóxido de carbono: el efecto del tratamiento con oxígeno. 2011; 29 : 32–51. [[PubMed](#)]
81. Jurič DM, Finderle®, Šuput D, Brvar M. La eficacia de la oxigenoterapia en la intoxicación por monóxido de carbono depende de la presión y el tiempo: un estudio sobre astrocitos cultivados. 2015; 233 : 16–23. [[PubMed](#)]
82. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JFJ, Jr, Thomas FO, Morris AH. Oxígeno hiperbárico para la intoxicación aguda por monóxido de carbono. 2002; 347 : 1057-1067. [[PubMed](#)]
83. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC, Chastang C, Chasles V, Vercken JB, Gajdos P. Prueba de oxígeno normobárico e hiperbárico para la intoxicación aguda por monóxido de carbono. 1989; 2 : 414–419. [[PubMed](#)]
84. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Secuelas neuropsicológicas tardías después de la intoxicación por monóxido de carbono: prevención mediante tratamiento con oxígeno hiperbárico. 1995; 25 : 474–480. [[PubMed](#)]
85. Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M, Durak C, Tempe JP, Bouachour G, Sainy J. Estudio prospectivo aleatorizado que compara el efecto de HBO versus 12 horas NBO en pacientes no comatosos envenenados con CO: resultados de análisis preliminar [resumen] 1996; 23 : 7.
86. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL, Tuxen DV. Oxígeno hiperbárico o normobárico para la intoxicación aguda por monóxido de carbono: un ensayo clínico aleatorizado y controlado. 1999; 170 : 203–210. [[PubMed](#)]
87. Raphael JC, Chevret S, Driheme A, Annane D. Manejo del envenenamiento por monóxido de carbono con oxígeno hiperbárico [resumen] 2004; 42 : 455–456.
88. Annane D, Chadda K, Gajdos P, Jars-Guinestre MC, Chevret S, Raphael JC. Terapia de oxígeno hiperbárico para la intoxicación doméstica aguda por monóxido de carbono: dos ensayos controlados aleatorios. 2011; 37 : 486–492. [[PubMed](#)]
89. Ducassé JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Pacientes no comatosos con intoxicación aguda por monóxido de carbono: ¿oxigenación hiperbárica o normobárica? 1995; 22 : 9–15. [[PubMed](#)]
90. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ. Oxígeno hiperbárico para la intoxicación por monóxido de carbono. 2011; 4 : 1–39.
91. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Grupo C Grupo CONSORT. Declaración CONSORT 2010: guías actualizadas para la presentación de informes de ensayos aleatorios de grupos paralelos. 2010; 340 : c332. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
92. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS Colegio Americano de Médicos de Emergencia. Política clínica: problemas críticos en el manejo de pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias con intoxicación aguda por monóxido de carbono. 2008; 51 : 138-152. [[PubMed](#)]

93. Baud FJ. Cianuro: problemas críticos en el diagnóstico y tratamiento. 2007; 26 : 191-201. [[PubMed](#)]
94. Hampson NB, Rudd RA, Hauff NM. Aumento de la mortalidad a largo plazo entre los sobrevivientes de intoxicación aguda por monóxido de carbono. 2009; 37 : 1941-1947. [[PubMed](#)]
95. Páginas B, Planton M, Buys S, Lemesle B, Birmes P, Barbeau EJ, Maziero S, Cordier L, Cabot C, Puel M, et al. Resultado neuropsicológico después de la exposición al monóxido de carbono después de una tormenta: un estudio de casos y controles. 2014; 14 : 153. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
96. Hampson NB, Weaver LK. Uso residencial de la alarma de monóxido de carbono: oportunidades para la prevención del envenenamiento. 2011; 73 : 30-33. [[PubMed](#)]
97. Centro de Información de Monóxido de Carbono de la Comisión de Seguridad y Productos del Consumidor de los Estados Unidos 2011 Agosto [consultado el 25 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.cpsc.gov/Safety-Education/Safety-Education-Centers/Carbon-Monoxide-Information-Center/>
98. Centros para el Control de Enfermedades Guía para la prevención del envenenamiento por monóxido de carbono 2011 agosto [consultado 2015 24 de febrero]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/co/guidelines.htm>
99. Takeuchi A, Vesely A, Rucker J, Sommer LZ, Tesler J, Lavine E, Slutsky AS, Maleck WH, Volgyesi G, Fedorko L, et al. Un simple "nuevo" método para acelerar la eliminación del monóxido de carbono. 2000; 161 : 1816-1819. [[PubMed](#)]
100. Fisher JA, Iscoe S, Fedorko L, Duffin J. Eliminación rápida de CO a través de los pulmones: se completa el ciclo 100 años después. 2011; 96 : 1262-1269. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
101. Fisher JA, Iscoe S, Duffin J. El suministro secuencial de gas proporciona un control preciso del intercambio de gases alveolar. 2016; 225 : 60-69. [[PubMed](#)]
102. McCunn M, Reynolds HN, Cottingham CA, Scalea TM, Habashi NM. Apoyo extracorpóreo en un adulto con envenenamiento grave por monóxido de carbono y shock después de la inhalación de humo: reporte de un caso. 2000; 15 : 169-173. [[PubMed](#)]
103. Smyczynski MS. Iluminación fotodinámica extracorpórea de la sangre (irradiación) para el tratamiento de la intoxicación por monóxido de carbono. Patente de EE.UU. 13.372.380; presentado 2012 13 de febrero, publicado 2013 25 de abril
104. Zazzeron L, Liu C, Franco W, Nakagawa A, Farinelli WA, Bloch DB, Anderson RR, Zapol WM. Fototerapia pulmonar para el tratamiento de la intoxicación por monóxido de carbono. 2015; 192 : 1191-1199. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
105. Rose JJ, Xu Q, Wang L, Gladwin MT. Encendiendo una luz sobre la intoxicación por monóxido de carbono. 2015; 192 : 1145-1147. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
106. Roderique JD, Josef CS, Newcomb AH, Reynolds PS, Somera LG, Spiess BD. Evaluación preclínica de hidroxocobalamina reducida inyectable como un antídoto para la intoxicación aguda por monóxido de carbono. 2015; 79 (4) supl 2: S116 – S120. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
107. Kitagishi H, Negi S, Kiriya A, Honbo A, Sugiura Y, Kawaguchi AT, Kano K. Un receptor de molécula diatómica que elimina el CO en un organismo vivo. 2010; 49 : 1312-1315. [[PubMed](#)]
108. Stella VJ, He Q. Ciclodextrinas. 2008; 36 : 30-42. [[PubMed](#)]
109. Rose JJ, Azarov I, Wang L, Xu Q, Portella R, Corey C, Huang XN, McTiernan C, Tejero J, Shiva S, et al. La neuroglobina recombinante como un nuevo antídoto para la intoxicación por CO que restaura la respiración mitocondrial [resumen] 2015; 191 : A5558.
110. Dong G, Ren M, Wang X, Jiang H, Yin X, Wang S, Wang X, Feng H. El alopurinol reduce la gravedad de las secuelas neurológicas retrasadas en la toxicidad experimental con monóxido de carbono en ratas. 2015; 48 : 171-179. [[PubMed](#)]
111. Atalay H, Aybek H, Koseoglu M, Demir S, Erbay H, Bolaman AZ, Avci A. Efectos de la amifostina y la dexametasona en la peroxidación lipídica del tejido cerebral durante el tratamiento con oxígeno de ratas envenenadas con monóxido de carbono. 2006; 23 : 332-341. [[PubMed](#)]
112. Iwamoto K, Ikeda K, Mizumura S, Tachiki K, Yanagihashi M, Iwasaki Y. Tratamiento combinado del pulso de metilprednisolona y clorhidrato de memantina provoca la recuperación de la disfunción neurológica y la hipoperfusión cerebral en la intoxicación por monóxido de carbono: reporte de un caso. 2014; 23 : 592-595. [[PubMed](#)]
113. Penney DG, Chen K. El bloqueador de los receptores de NMDA cetamina protege durante la intoxicación aguda por monóxido de carbono, mientras que el verapamil bloqueador de los canales de calcio no. 1996; 16 : 297-304. [[PubMed](#)]
114. Zhang J, Wu H, Zhao Y, Zu H. Efectos terapéuticos del sulfuro de hidrógeno en el tratamiento de la encefalopatía retardada después de una intoxicación aguda por monóxido de carbono. 2015; 2015 : 8. [[PubMed](#)]

115. Yang J, Zhao X, Zhou Q, Jiang Q. Efectos de nimodipina y fructosa-1,6-difosfato sobre el daño cerebral en ratones con envenenamiento por monóxido de carbono. 2003; 116 : 1911–1915. [[PubMed](#)]
116. Yavuz Y, Mollaoglu H, Yürümez Y, Uçok K, Duran L, Tünay K, Akgün L. Efecto terapéutico del sulfato de magnesio sobre la toxicidad del monóxido de carbono mediada por la peroxidación lipídica del cerebro. 2013; 17 (supl. 1): 28–33. [[PubMed](#)]
117. Rocco M, Carbone I, Morelli A, Palantonio P, Rossi S, Spadetta G, Passariello R, Pietropaoli P. El sensibilizador de calcio levosimendan mejora el envenenamiento por monóxido de carbono relacionado con el miocardio aturdido: un estudio de resonancia magnética cardíaca. 2006; 50 : 897–898. [[PubMed](#)]
118. Mizrak B, Celbiş O, Parlakpınar H, Olmez E. Efecto de la melatonina y el atenolol sobre la cardiotoxicidad por monóxido de carbono: un estudio experimental en ratas. 2006; 98 : 565–568. [[PubMed](#)]
119. Unlu M, Ozturk C, Demirkol S, Balta S, Malek A, Celik T, Iyisoy A. Tratamiento trombolítico en un paciente con infarto de miocardio inferolateral después de la intoxicación por monóxido de carbono. 2016; 35 : 101-105. [[PubMed](#)]