

**CASO CLÍNICO No. 2:**  
**INTOXICACIÓN CON MONÓXIDO DE CARBONO.**

**Lectura Obligatoria:** Del texto "Bioquímica" 7ª. Ed. de Harvey, Capítulo 7  
y del texto "Bioquímica Médica" 4ª. Ed. de Baynes, Capítulo 9.

Para elaborar el Informe de este Caso Clínico, deben ajustarse al instructivo de la página 90.

Con el estudio y desarrollo de la presente Discusión de Caso Clínico, el estudiante adquiere el conocimiento y desarrolla la habilidad para discutir con sus compañeros y con el docente responsable los argumentos y bases teóricas que lo capacitan para llegar al diagnóstico de intoxicación con monóxido de carbono y reconocer los efectos de interferir con la Cadena respiratoria y la Fosforilación Oxidativa. Con alcanzar esta competencia el estudiante:

- 1) Describe y explica cómo está constituida la Cadena Respiratoria.
- 2) Describe y explica los complejos enzimáticos que forman la cadena de transporte de electrones.
- 3) Analiza los productos metabólicos de otros procesos que convergen y participan en ésta.
- 4) Relaciona las alteraciones metabólicas ocasionadas por los medicamentos o tóxicos que pueden bloquear o desacoplar la cadena respiratoria.
- 5) Describe las manifestaciones clínicas de la intoxicación por Monóxido de Carbono.

**CASO CLÍNICO**

Paciente masculino de 28 años de edad que es llevado por bomberos por alteración del estado de conciencia. Refiere su esposa que el paciente estaba bien durante el transcurso del día, pero por la tarde refirió náusea, 2 vómitos, asociado a mareo y cefalea, por lo que se fue a descansar, por la noche trataron de levantarlo y manifestaba confusión respondiendo incoherencias y decía que le costaba respirar, por lo que llaman a bomberos quienes lo encuentran sudoroso, responde solo a estímulos dolorosos, respiración rápida y profunda, por lo que es ingresado a hospital Roosevelt.

Al examen físico: Peso 62 Kg. S/V Fc: 134x' Fr: 44x'. P/A: 100/60 mm/Hg Paciente estuporoso, Saturación de oxígeno: 99%, Respiración rápida y profunda. Llenado capilar de 3 segundos. Corazón: rítmico, taquicárdico, Tórax: simétrico. Pulmones: Entrada de aire irregular, estertores roncus bilaterales diseminados, Abdomen normal. Neurológico: Pupilas midriáticas, Fondo de Ojo normal. Responde sólo a estímulos dolorosos. Reflejos osteotendinosos disminuidos.

Se interroga a esposa sobre ingesta de medicamentos o factores de riesgo, indicando que únicamente fumaba diariamente 2 cajetillas diarias y un poco más cuando estaba nervioso, esto lo hacía dentro de la habitación contigua a la casa, donde tenía taller de pinchazo, el cual no está ventilado.

Es ingresado a la unidad de cuidados intensivos donde se mantiene control de la vía aérea, se indica oxigenoterapia al 100 %, soluciones endovenosas hipertónicas, para disminuir la presión intracraneana, control cardiovascular y neurológico. Se consulta al Centro Nacional de intoxicaciones y se efectúan mediciones de los niveles de carboxihemoglobina en sangre, encontrándolos en **40%**.

Se realiza tomografía cerebral y se traslada a hospital militar para tratamiento en cámara hiperbárica, con presión a 2.5 Atm. durante 30 minutos, luego a una presión de 2 Atm. Por 90 minutos. La tomografía cerebral indica leve pérdida de los surcos cerebrales secundario a edema. A las 48 horas el examen neurológico del paciente era normal, evoluciona satisfactoriamente sin secuelas neurológicas.

## **DISCUSION.**

El CO continúa siendo una de las causas más frecuente de intoxicación. Se produce por la combustión incompleta de compuestos que tienen carbono en su molécula. Es un gas incoloro, inodoro y no irritante, por lo que suele pasar inadvertido hasta que se manifiestan signos graves de intoxicación.

**FUENTES.** Endógenas 0.4 a 0.7 %. Exógenas: incendios (también es fuente de producción de cianuro), domiciliarios: calentadores instalados en el baño, cocinas, hornos, braseros, tubos de escape de los automóviles, humo del cigarrillo y cloruro de metileno (se utiliza como removedor de pintura).

**METABOLISMO.** El CO se absorbe rápidamente por los pulmones dependiendo la cantidad in-halada, de la duración de la exposición, de la concentración en el ambiente y de la ventilación. Se sabe en la actualidad que la toxicidad no está dada solamente por el grado de hipoxia. Existen varios mecanismos que explican su toxicidad:

El CO se une a la Mioglobina y a la citocromo-oxidasa (complejo IV), produciendo una inhibición de la Cadena respiratoria, y por lo tanto, de la respiración celular. Tiene una afinidad de 200 a 300 veces mayor por la Hemoglobina que el oxígeno, formando carboxihemoglobina. Esto produce una disminución de la cantidad de oxígeno transportado.

La carboxihemoglobina produce a su vez que la curva de disociación de la hemoglobina se desplace hacia la izquierda, resultando así en una menor cesión de oxígeno a los tejidos. Al nivel del sistema nervioso central actúa sobre la Xantina Deshidrogenasa, en la producción de radicales libres, en la lipoperoxidación, produciendo una desmielinización.

**CUADRO CLINICO.** Uno de los conceptos más importantes a tener en cuenta en esta intoxicación, es la sintomatología tan compleja, que involucra a varios órganos ("proteiforme"), por lo que ha sido llamado "el gran simulador", en razón de que ningún síntoma es específico. La gravedad del mismo dependerá de la concentración en el ambiente, el tiempo de exposición, la ventilación, la edad y antecedentes de enfermedad cardiaca. Recordar que el órgano más afectado es el sistema nervioso central y en segundo lugar el corazón. Los síntomas más tempranos son la cefalea pulsátil y el vértigo.

Pueden ser leves: cefaleas, náusea, vómitos y vértigo. Moderados: la taquicardia, dolor precordial, dificultad para pensar, déficit cognitivo, visión borrosa, decaimiento y ataxia. Severos: el dolor precordial, palpitations, confusión, convulsiones, coma, arritmias, hipotensión, isquemia, infarto, edema pulmonar. Otros hallazgos pueden ser: la piel pálida o cianótica (la coloración rojiza de la piel generalmente es post-mortem), hiperglucemia, acidosis láctica.

Una vez recuperado del cuadro agudo, el paciente puede desarrollar a partir de los 30 días, el denominado Síndrome Neurológico Tardío, que se observa en el 30 % de los casos. La aparición de los síntomas es habitualmente súbita y con un rápido deterioro en sólo pocos días. Los hallazgos neurológicos incluyen demencia, parkinsonismo, corea, apraxia, agnosia, amnesia, bradiquinesia, disquinesia, mutismo, ataxia, nistagmos, ceguera, sordera, trastornos en la marcha e incontinencia fecal y urinaria. Los hallazgos psiquiátricos incluyen cambios en la personalidad, impulsividad, agresividad, labilidad emocional y alucinaciones. Sólo se recupera un 50 % después de un año.

**DIAGNOSTICO.** De lo dicho anteriormente se deduce que una cantidad de intoxicaciones no se diagnostican o se realiza un diagnóstico erróneo. Esta cifra alcanza el 30 %. Por lo tanto se debe realizar: Interrogatorio dirigido, en busca de la fuente.

**Dosificación de carboxihemoglobina**, que confirma el diagnóstico (en jeringa heparinizada, sangre arterial o venosa). Recordar que la dosificación de carboxihemoglobina no es predictiva de la evolución de la

intoxicación y de la posibilidad de desarrollar el síndrome neurológico tardío. NO existe correlación entre el valor de carboxihemoglobina y la gravedad del cuadro clínico.

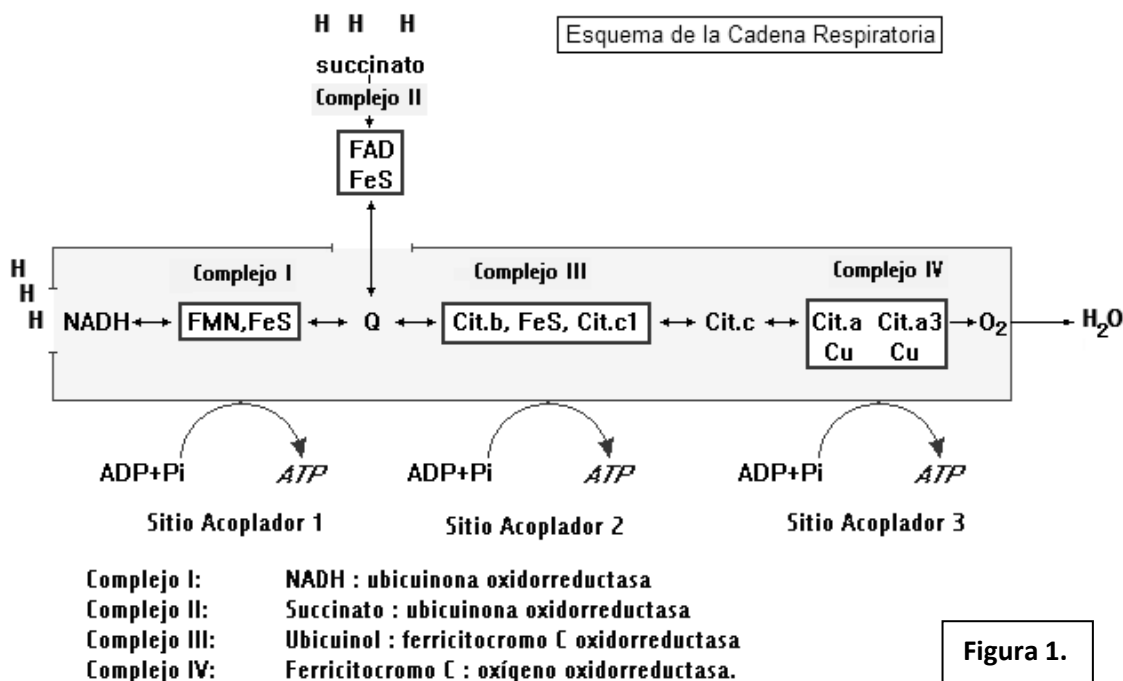
Pruebas de equilibrio ácido base, para evaluar la presencia de acidosis. Recordar que la PO<sub>2</sub> no está alterada. Pruebas de Laboratorio general. ECG y monitoreo cardiológico. TAC de cerebro que nos informará sobre el edema cerebral, la lesión del Globo Pálido u otras áreas isquémicas. RMN de cerebro.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Con otros comas de etiología tóxica: alcoholes, psicofármacos, plaguicidas inhibidores de colinesterasas (órgano fosforado, carbamatos).

**TRATAMIENTO.** Retirar al paciente de la fuente de CO. Oxigenoterapia al 100% con máscara o ARM. Monitoreo cardíaco. Manitol.

El tratamiento con oxígeno al 100 % facilita la disociación del CO de la hemoglobina. La vida media del CO respirando oxígeno al 21 % es de cinco horas, con oxígeno al 100 % de noventa minutos y con oxígeno hiperbárico de veintitrés minutos. La utilización del oxígeno hiperbárico ha demostrado la disminución en el desarrollo del síndrome neurológico tardío.

Teniendo en cuenta lo anteriormente citado, se concluye que la intoxicación con CO sigue siendo una entidad grave y hasta mortal. Debe recordarse su presentación clínica proteiforme, que la carboxihemoglobina sólo confirma el diagnóstico, que el tratamiento debe ser realizado rápidamente con oxígeno al 100 %, y que la administración de oxígeno hiperbárico disminuye el desarrollo del síndrome neurológico tardío.



**CADENA RESPIRATORIA.**

La cadena respiratoria es el transporte en secuencia ordenada de los equivalentes reductores (H<sup>+</sup>) desde los sustratos donadores (reduciendo al NAD o al FAD) hasta el oxígeno, para la formación final de Agua. La fosforilación oxidativa es el sistema de conversión o captura de la energía liberada en la cadena respiratoria para unir ADP + Pi y formar ATP.

**COMPONENTES DE LA CADENA RESPIRATORIA:**

**Ubiquinona** o coenzima Q (se encuentra en la mitocondria en forma oxidada y en anaerobiosis en forma reducida).

**Proteína ferro-sulfurada** (ferrosulfo-proteína, FeS) se vincula a las metaloflavoproteínas y al citocromo b. **Citocromo aa<sub>3</sub>** (citocromo oxidasa) es la responsable de la combinación final de los equivalentes reductores con el oxígeno molecular. Su alta afinidad por éste permite que todo el proceso sea unidireccional. Esta reacción es irreversible.

**Citocromo b.**

**Citocromo c.**

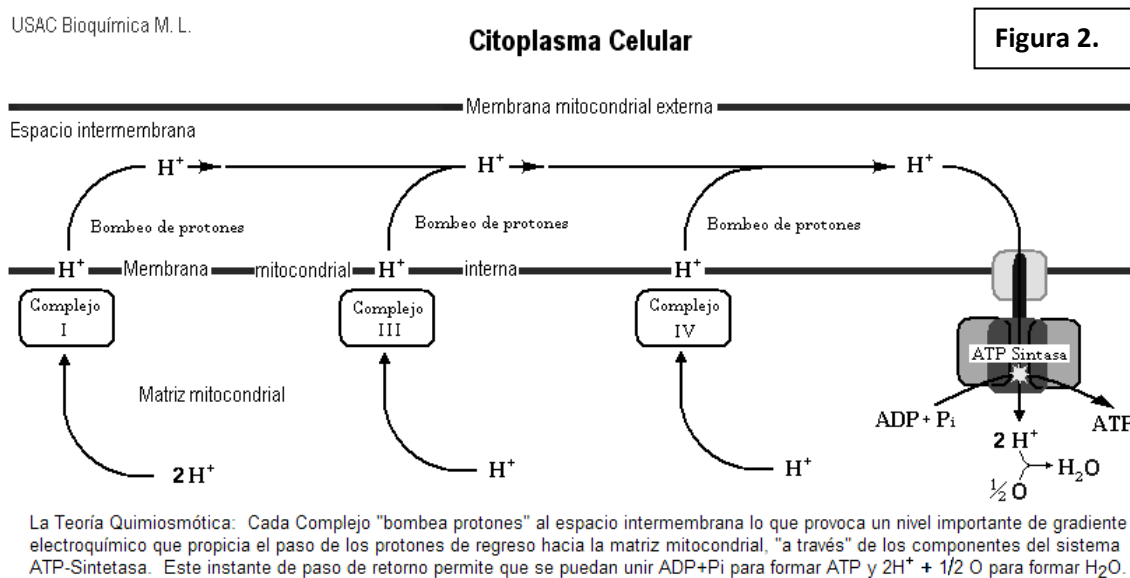
Estos se presentan en complejos proteína-lipídico en la cadena respiratoria: (Figura 2)

**Complejo I:** NADH-Ubiquinona oxido reductasa (NADH, FMN-FeS)

**Complejo II:** Succinato oxido reductasa (FAD, FeS)

**Complejo III:** Ubiquinol-ferricitocromo c oxido reductasa (cit. b, FeS, cit. c1)

**Complejo IV:** Ferrocitocromo-oxígeno reductasa (cit a, cit a<sub>3</sub>, Cu)



Cuando los sustratos se oxidan vía una *deshidrogenasa unida al NAD* y la cadena respiratoria, aproximadamente 3 moles de fosfato inorgánico se incorporan a 3 moles de ADP para forma 3 moles de ATP aprovechando el "bombeo de protones" de los complejos I, III y IV. Estas son fosforilaciones a nivel de la cadena respiratoria. Si es una *deshidrogenasa unida al FAD* se producen 2 moles de ATP, aprovechando el "bombeo de protones" sólo de los complejos III y IV.

Esto es lo que sucede en el ciclo del ácido cítrico donde se con-vierte Succinil-CoA en Succinato. Las deshidrogenaciones en la vía del catabolismo de la glucosa que acontece en la glucólisis y en el ciclo de Krebs, más las fosforilaciones a nivel del sustrato, representan el 68% de la energía libre resultante de la combustión de la glucosa, capturada en forma de fosfato de alta energía. Es evidente que la cadena respiratoria es responsable de una gran proporción del ATP total formado. El resto se libera como calor.

Existen diversas sustancias que pueden inhibir la cadena respiratoria, que pueden clasificarse:

**1) Inhibidores en sí de la cadena respiratoria:**

Barbitúricos, Piericina A y el insecticida rotenona impiden la transferencia de la FeS a la coenzima Q.

El Dimercaprol y Antimicina A inhibe la cadena respiratoria entre el cit. b y el cit. c.

El  $H_2S$ , **monóxido de carbono** y cianuro inhibe la citocromo oxidasa.

La Carboxina y el TTFA inhiben la transferencia de equivalentes reducidos de la Succinato deshidrogenasa a

la coenzima Q.

2) **Malonato es inhibidor competitivo de la deshidrogenasa succínica.**

3) **Oligomicina impide la oxidación y la fosforilación en las mitocondrias.**

4) **Desacopladores de la fosforilación oxidativa.**

Dinitrofenol es un Desacoplador, se da la oxidación pero no la fosforilación. También funcionan como desacopladores el Dinitrocresol, Pentaclorofenol y la Clorocarbonilcianuro fenilhidrazona (CCCP).

5) **Inhibidores de la fosforilación oxidativa.**

Atractilósido inhibe la fosforilación oxidativa.

Figura 3.

La **ATP-SINTETASA** conocida en algunas bibliografías como **COMPLEJO V**, está formada por varias subunidades. (Figura 3)

Dos elementos: F1: Factor 1 de acoplamiento. F0: Sección basal, integrada a la membrana interna, canal de protones.

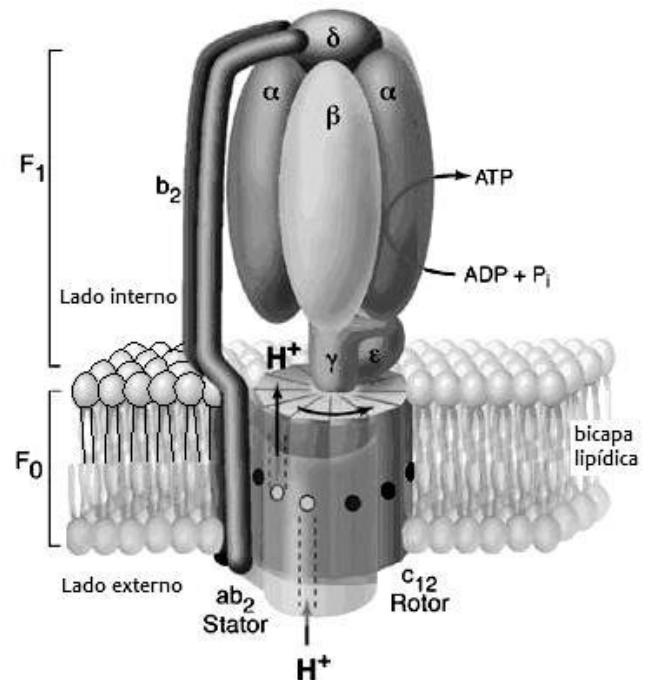
F1: Tres subunidades  $\alpha$ , Tres subunidades  $\beta$  y un Eje central subunidad  $\gamma$ .

F0: Tres subunidades (a, b y c).

Tres sitios catalíticos: Conformación apretada o T. Conformación laxa o L y Conformación abierta u O.

Lo que apoya la **TEORÍA QUIMIOSMÓTICA** es: La membrana interna es impermeable a los  $H^+$ . La transferencia de electrones en la cadena respiratoria produce la extrusión vectorial de  $H^+$  al citosol.

A ambos lados de la membrana interna mitocondrial se establece un "potencial protomotriz". El potencial electroquímico de los  $H^+$  determina su pasaje por la F1-ATPasa y la síntesis de ATP.



## GUÍA DE DISCUSION.

Para la discusión del presente caso, se recomienda haber leído la lectura obligatoria y comprender las funciones de los diversos componentes de la **Cadena Respiratoria** y el proceso de **fosforilación oxidativa**, para resolver las siguientes preguntas bioquímicas:

1. Escriba las características del monóxido de carbono.
2. ¿Por qué ocurre la intoxicación?
3. ¿Cuáles son fuentes exógenas de producción de CO?
4. ¿Qué porcentaje de CO producimos (fuente endógena)?
5. Explique los mecanismos por los que el CO induce toxicidad.
6. ¿A qué nivel de la cadena respiratoria inhibe el CO?
7. Describa el cuadro clínico de intoxicación por CO.

8. ¿A qué se le llama síndrome neurológico tardío?
9. ¿Cómo realiza el diagnóstico?
10. Con respecto al tratamiento, explique el mecanismo de desintoxicación con Oxígeno al 100% y las indicaciones de la utilización de la cámara hiperbárica.
11. Realice un esquema que contenga los componentes de la cadena respiratoria y el mecanismo de la fosforilación oxidativa.
12. ¿Qué sustancias inhiben la cadena respiratoria o la bomba de protones y a qué nivel?
13. ¿Cómo actúa el desacoplante 2,4 Dinitrofenol?
14. Describa la diferencia entre los inhibidores de la cadena respiratoria y los desacopladores.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- 1) Voitzuk, A.P. Centro Nacional de Intoxicaciones.  
Hospital Posadas de Buenos Aires, Argentina.  
cntoxicología@janssen.com.ar
- 2) Voet, Donald et al, FUNDAMENTOS DE BIOQUÍMICA , 2ª. Ed.  
Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2008
- 3) Baynes, John et al, BIOQUÍMICA MÉDICA, 3ª Ed.  
Elsevier, Barcelona, España, S.L. 2011.

**ANOTACIONES IMPORTANTES:**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---