

Inalazione di fumo[☆]

O. Maurin, F. Lapostolle, S. Ballivet de Régloix, Y. Lambert, J.-P. Tourtier

Gli incendi domestici sono responsabili di 10 000 vittime e di molte centinaia di morti in Francia ogni anno. Le vittime sono esposte a rischi di ustioni cutanee, politraumi e inalazione di fumo d'incendio. Questi gas sono un ambiente complesso ed eterogeneo che combina una fase gassosa (composta da più di un centinaio di principi attivi), una fase particolare (la fuliggine) e del vapore acqueo. Il danno anossico è legato, in primo luogo, a una privazione di ossigeno (la combustione di materiali in una stanza provoca una riduzione della pressione parziale di ossigeno) e, in secondo luogo, all'azione tossica dei gas asfissianti, polmonare e sistemica. L'emoglobina si carica di monossido di carbonio diminuendo la quantità di emoglobina disponibile per trasportare l'ossigeno e la tossicità da cianuro impedisce l'uso cellulare di ossigeno. Perciò, tutto contribuisce all'ipossia. L'inalazione di fumi d'incendio espone a tre rischi principali: ustioni delle vie respiratorie superiori (cavità orale, orofaringe e laringe), ostacolo fisico da parte delle particelle delle divisioni bronchiali e del parenchima polmonare (associato a una reazione infiammatoria delle mucose), che modifica lo scambio di gas, e asfissia metabolica da tossicità sistemica dei gas inalati: se il monossido di carbonio e molti altri gas hanno una responsabilità in questa tossicità sistemica, dominano i cianuri. L'allontanamento dall'ambiente tossico è il primo passo da compiere, poi il paziente deve essere posto sotto ossigenoterapia ad alta concentrazione. L'idrossicobalamina è, attualmente, l'antidoto più efficace per l'intossicazione da cianuro con i minori effetti collaterali. Il suo utilizzo deve essere precoce e, quindi, preospedaliero, alla dose di 5 g per via endovenosa negli adulti e di 70 mg/kg nei bambini, rinnovabili una volta in caso di fallimento. In caso di grave intossicazione da monossido di carbonio, deve essere proposta l'ossigenoterapia iperbarica, con due obiettivi: aumentare la quantità di ossigeno disciolto nel plasma e immediatamente disponibile per le cellule e ripristinare i livelli energetici intramitocondriali. La protezione fetale la impone nelle donne in gravidanza. Agire sulla prevenzione degli incendi e sulle attrezzature rivelatrici di fumo nelle abitazioni, come richiesto dalle nuove norme francesi datate 8 marzo 2015, dovrebbe ridurre il numero di queste vittime.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Monossido di carbonio; Ossigenoterapia; Idrossicobalamina; Inalazione di fumo

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Epidemiologia delle intossicazioni da inalazione di fumi d'incendio	2
Composizione e meccanismi di tossicità dei fumi d'incendio	2
Composizione dei fumi d'incendio	2
Tossicità dei fumi d'incendio	2
■ Intossicazione da monossido di carbonio	3
Fisiopatologia	3
Presentazione clinica	3
Ruolo degli esami complementari	3
Trattamento antidotico	4
■ Intossicazione da acido cianidrico	4
Produzione dei cianuri	4
Meccanismo di tossicità dei cianuri	5
Presentazione clinica	5
Trattamento	6
■ Conclusioni	8

■ Introduzione

L'inalazione di fumo è dovuta principalmente agli incendi. Se non esistono statistiche affidabili in Francia in materia di mortalità e mortalità legate agli incendi ^[1], il numero degli incendi è stimato a 230 000 all'anno, con quasi 10 000 vittime e 300-800 decessi. In un terzo dei casi, si tratta di incendi avvenuti in condomini o in edifici pubblici.

Se il 52% dei decessi per incendio appare legato alle ustioni, il 48% è dovuto all'aggressione tossica ^[2]. I fumi sono un mezzo complesso ed eterogeneo che combina una fase gassosa (composta da più di un centinaio di principi attivi), una fase particolare (fuliggine) e del vapore acqueo. Il danno anossico è dovuto, da una parte, alla deprivazione di ossigeno ^[3] (la combustione dei materiali in una stanza genera una riduzione della pressione parziale di ossigeno) e, dall'altra, all'azione tossica diretta dei gas asfissianti: una parte dell'emoglobina viene convertita in metaemoglobina (con un atomo di ferro sotto forma ferrica [Ferro³⁺]) che non permette più la fissazione dell'ossigeno. L'emoglobina si carica, inoltre, di monossido di carbonio, diminuendo la quantità di emoglobina disponibile per il trasporto di ossigeno. Infine, la

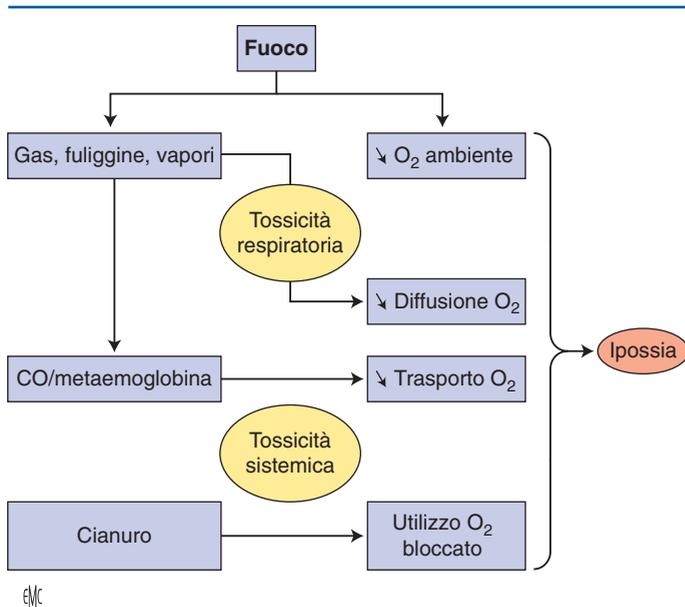


Figura 1. Meccanismi di tossicità del fumo d'incendio. O₂: ossigeno; CO: monossido di carbonio.

tossicità del cianuro vieta l'uso cellulare di ossigeno. Perciò, tutto contribuisce all'ipossia (Fig. 1).

Le vittime d'incendio sono potenziali vittime intossicate, ma anche traumatizzate (spesso per defenestrazione, frequentemente fatale) e/o ustionate. Le vittime da inalazione di fumo d'incendio sono esposte a tre rischi principali [4]:

- le ustioni delle vie aeree superiori: cavità orale, orofaringe e laringe;
- l'ostacolo fisico da parte delle particelle delle divisioni bronchiali e del parenchima polmonare, associato a una reazione infiammatoria della mucosa, che altera lo scambio di gas;
- l'asfissia metabolica da tossicità sistemica dei gas inalati: se il monossido di carbonio e molti altri gas hanno una responsabilità in questa tossicità sistemica, i cianuri sono ampiamente implicati.

■ Epidemiologia delle intossicazioni da inalazione di fumi d'incendio

Per una zona iperurbanizzata, come Parigi e dintorni, la mortalità è stimata a un decesso per 100 000 abitanti all'anno [5]. È il doppio di quella di tutta la Francia. Come in altri paesi, questa mortalità ha avuto la tendenza a diminuire negli ultimi anni. Questa evoluzione è, in parte, attribuita all'installazione di rilevatori di fumo [6]. Questi ultimi, già ampiamente diffusi nei paesi anglosassoni e nei paesi nordici, sono obbligatori in Francia dall'8 marzo 2015 [1, 7].

Alcune popolazioni sono particolarmente vulnerabili, come i bambini, gli anziani, i dipendenti e i soggetti in situazioni precarie [6]. Recentemente è stata segnalata un'incidenza record di decessi nel corso degli incendi negli stabilimenti penitenziari. Il tasso di mortalità è stato di uno per 5948 detenuti all'anno, ovvero un tasso di circa 20 volte superiore a quello osservato nella regione dell'Île-de-France [8].

Composizione e meccanismi di tossicità dei fumi d'incendio

I fumi sono il risultato della degradazione termica di materiali attraverso due processi:

- la combustione (ossidazione di un combustibile): si tratta di una reazione esotermica che richiede ossigeno e produce fiamme;

- la pirolisi (decomposizione chimica di una molecola sotto l'influenza del calore): è richiesto poco ossigeno. Si verifica a temperature vicine ai 300-400 °C che rompono i legami covalenti dei materiali e li trasformano dallo stato solido allo stato gassoso (sublimazione).

I fumi sono una miscela complessa ed eterogenea che varia secondo la natura del combustibile, la temperatura raggiunta e la ricchezza dell'atmosfera ambientale in ossigeno [9]. Sono composti da una fase gassosa (più di un centinaio di principi attivi) [10], da una fase particolare (fuliggine) e da vapore acqueo.

Composizione dei fumi d'incendio

Si distinguono i gas asfissianti e i gas irritanti.

Gas asfissianti

Sono depressori del sistema nervoso centrale e sono responsabili di iperventilazione, cosa che aumenta l'assorbimento e la distribuzione di tutti i tossici disciolti nel sangue. Tra questi, i principali agenti letali sono:

- il cianuro (CN);
- il monossido di carbonio (CO);
- l'anidride carbonica (CO₂);
- l'idrogeno solforato (H₂S) e l'anidride solforosa (SO₂). Sono prodotti dalla degradazione di polisolfoni e altri polimeri contenenti zolfo.

Gas irritanti

Tra questi, si includono:

- i composti organici volatili: benzene, nitrometano, acetato di etile;
- le aldeidi, composti a base di carbonio (acroleina, formaldeide, butirraldeide), provenienti dalla degradazione delle piante (legno, cotone, carta);
- i derivati del cloro (acido cloridrico, fluoridrico, bromidrico e ossialogenuri di carbonio), provenienti dalla degradazione di materiali contenenti cloro, il più comune dei quali è il cloruro di polivinile (PVC). La degradazione di questi materiali si traduce in una liberazione di questi gas differenti, derivati dal cloro e dal CO;
- i derivati dell'azoto (monossido di azoto, ammoniaca, isocianati, ammine), provenienti dalla degradazione dei polimeri azotati e dei poliuretani.

Tossicità dei fumi d'incendio

Il meccanismo di tossicità del fumo d'incendio è doppio, polmonare e sistemico (Fig. 1).

Tossicità polmonare

Questa è collegata a un triplice effetto: termico, chimico e meccanico.

Potendo raggiungere temperature elevate, il fumo è responsabile di ustioni termiche dell'albero tracheobronchiale, essenzialmente attraverso schizzi di goccioline liquide [11], ma anche attraverso i gas irritanti e le fuliggini inalate, urenti. Queste lesioni predominano sulle vie aeree prossimali [12].

La fase particolare è composta da fuliggine di diametro variabile. La dimensione delle particelle determina il livello di penetrazione nell'albero tracheo-bronco-alveolare [13]. Esse penetrano ancora di più nell'albero tracheobronchiale quando il loro diametro è piccolo. Provocano, quindi, un'ostruzione meccanica.

Il deposito di fuliggine sulle mucose può indurre ustioni chimiche.

Tossicità sistemica

Segue la penetrazione per via polmonare dei gas.

Il numero e la natura esatta dei composti presenti nel fumo sono generalmente sconosciuti, come la loro rispettiva tossicità. Quindi, quando una vittima di inalazione di fumo d'incendio è stata esposta a multipli composti tossici, solo due tossici, il monossido di carbonio e il cianuro, intervengono nelle decisioni

terapeutiche antidotiche urgenti. I depositi di fuliggine sul viso, sulle cavità nasali e nella cavità orale e sull'albero tracheobronchiale permettono la penetrazione del fumo e il rischio di tossicità sistemica da cianuro^[14]. L'intossicazione da monossido di carbonio e l'intossicazione da cianuro sono l'argomento dei capitoli successivi.

Accanto a questi gas asfissianti, i gas irritanti possono avere un'espressione clinica della loro tossicità essenzialmente sistemica:

- il benzene è depressore del sistema nervoso centrale. Il soggetto può lamentare mal di testa, nausea, sonnolenza, vertigini, disturbo delirante o coma. L'esposizione acuta (da 5 a 10 minuti) a una concentrazione elevata (circa 20 000 ppm) può causare la morte, attribuita a un arresto respiratorio, alla depressione del sistema nervoso centrale o a un collasso cardiovascolare. È anche responsabile di edema acuto polmonare lesionale "flash";
- il nitrometano provoca una metaemoglobinemia, un'emolisi, un'insufficienza renale acuta e una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS);
- l'acetato di etile è responsabile di irritazione delle mucose, di sintomi neurologici, di convulsioni e di coma;
- le aldeidi, composti a base di carbonio (acroleina, formaldeide, butirraldeide), sono da 5 a 50 volte più tossiche dell'acido cloridrico e sono responsabili di irritazioni oculari e di una forte tossicità polmonare^[15];
- i derivati del cloro (acido cloridrico, fluoridrico, bromidrico e ossialogenuri di carbonio) sono molto irritanti per gli occhi e per le vie respiratorie superiori. Tutti questi derivati hanno una tossicità marcata per il polmone e, a volte, una tossicità sistemica^[15].

■ Intossicazione da monossido di carbonio

Fisiopatologia

Il CO è un gas inodore e incolore risultante dalla combustione incompleta dei componenti contenenti carbonio. Dopo inalazione, si diffonde rapidamente attraverso la membrana alveolocapillare, si scioglie nel plasma e penetra nei globuli rossi dove si fissa sull'emoglobina per formare la carbossiemoglobina (HbCO), idonea al trasporto di ossigeno e responsabile di un'ipossia tissutale^[16]. Il CO ha un'affinità 200 volte superiore rispetto all'ossigeno con l'emoglobina. Un gas contenente lo 0,1% di CO può comportare la formazione del 50% della carbossiemoglobina (HbCO)^[17].

Nella cellula, si lega alle emoproteine come la mioglobina e ai sistemi enzimatici mitocondriali come i citocromi P450 e a3 (stress ossidativo mitocondriale), rendendo questi complessi tissutali non funzionali^[18]. Inoltre, una risposta immunologica e infiammatoria che causa la produzione di monossido di azoto (NO) e la perossidazione dei lipidi di membrana aggrava la tossicità cellulare.

In gravidanza, il passaggio passivo di CO tra la madre e il feto è aumentato dal gradiente di pressione di HbCO tra i due. Questo sembra aumentare con l'età gestazionale e il peso del feto. L'affinità del CO per l'emoglobina fetale è ancora 2,5 volte superiore rispetto a quella per l'emoglobina nativa^[19]. Il danno fetale appare correlato all'importanza e alla gravità dei sintomi materni. La concentrazione fetale di HbCO aumenta più lentamente nel feto che nella madre. Raggiunge il tasso materno in 5 ore e lo supera per raggiungere un picco tra le 36 e le 48 ore. All'equilibrio, il tasso di HbCO è superiore del 10-15%. Inoltre, il tempo di dimezzamento dell'HbCO nel feto è più lungo che nella madre (7 contro 4 ore).

Presentazione clinica

Dopo l'incendio, ciascun paziente è ustionato o ha inalato dei fumi e presenta dei disturbi della coscienza e una sospetta intossicazione da CO. Più in generale, possono essere osservati sintomi

non specifici: mal di testa, nausea, vomito, confusione, disorientamento e disturbi visivi.

Nelle intossicazioni più gravi, i pazienti possono presentare: polipnea, tachicardia, convulsioni e coma. Sono stati descritti disturbi cardiovascolari: tachicardia, aritmia, blocco atrioventricolare, ipotensione arteriosa, lesioni ischemiche/infarto. E l'arresto cardiocircolatorio è la principale causa di morte tossica^[16].

La cianosi può mancare nei primi giorni di intossicazione da CO (livelli significativi di carbossiemoglobina possono dare un colore rosso vivo al sangue). Una saturazione pulsata di ossigeno (SpO₂) in apparenza soddisfacente non esclude un'intossicazione da CO. Infatti, un saturimetro standard non differenzia l'emoglobina carica di ossigeno dalla carbossiemoglobina. La gravità è spesso valutata mediante la misurazione dell'HbCO.

La **Tabella 1** riassume i sintomi riscontrati a seconda dell'importanza dell'intossicazione da CO, in pratica moderatamente correlata.

Le età estreme della vita (che rappresentano il 45% dei decessi in caso di incendio), le comorbilità e la cointossicazione da alcol o da farmaci appaiono come fattori che aggravano l'intossicazione da CO^[6].

Nel feto, è possibile osservare una diminuzione dei movimenti attivi fetali e una tachicardia a 170 battiti al minuto (bpm), con diminuzione della variabilità e perdita delle accelerazioni della frequenza cardiaca fetale. A distanza, vengono descritte, nel primo trimestre, fissurazioni labiali, malformazioni degli arti e microcefalie e, nel secondo trimestre, anomalie a livello cerebrale e midollare.

Esistono delle complicanze tardive. L'inalazione di fumo è la causa non solo di una malattia acuta che può essere pericolosa per la vita ma anche di una malattia cronica in grado di coinvolgere la prognosi funzionale per gli effetti neurologici o respiratori conseguenti. Tra i sopravvissuti, l'inalazione con intossicazione da fumi è una causa di sindrome postintervallare. Ciò si traduce nella comparsa del 10-30% dei casi di segni neuropsichiatrici, a distanza variabile dall'intossicazione acuta (da 7 a 21 giorni) e dopo un apparente recupero. Solo l'età avanzata sembra essere un fattore di rischio. I pazienti vittime di questa sindrome recuperano nel 50-75% dei casi in meno di un anno. Questa sindrome sembra essere dovuta all'ipossia iniziale e alle lesioni da ischemia-riperfusion, che colpiscono le aree cerebrali meno vascolarizzate (pallidum, sostanza bianca periventricolare, ippocampo) e che causano lesioni multifocali necrotiche e lesioni demielinizzanti estese della materia bianca emisferica e periventricolare.

Ruolo degli esami complementari

Un esame del sangue permette di valutare la quantità di carbossiemoglobina. Una micromole per millilitro di monossido di carbonio corrisponde all'11% di carbossiemoglobina per un paziente con un'emoglobina normale. Il tasso di carbossiemoglobina diminuisce significativamente se la misura non è effettuata entro tre ore, mentre il livello di CO nella stessa provetta di raccolta rimane stabile nel tempo.

Attualmente, due metodi di misurazione non invasivi permettono di stimare nel periodo preospedaliero il tasso di CO nel sangue: la misurazione del CO espirato tramite il tester di CO e la misurazione della saturazione venosa di carbossiemoglobina attraverso il Rad 57[®]. Il valore del CO espirato, espresso in parti per milione (ppm) di CO, è affidabile nei soggetti cooperanti in grado di fare un'apnea di 20 secondi per bilanciare le concentrazioni plasmatiche e alveolari di CO. Il Rad 57[®], da solo, ha una sensibilità del 48% e una specificità del 99%^[21]. Valori superiori al 9% nel fumatore e al 6% nel soggetto non fumatore sono considerati sospetti. Tali misurazioni devono essere confermate mediante esami del sangue^[22]. Ma gli studi hanno dimostrato che sono stati osservati valori molto diversi da un soggetto all'altro, soprattutto tra coloro che sono morti negli incendi. Una saturazione del 35% di HbCO può essere fatale in alcuni, mentre altri sopravvivono per valori superiori al 64%^[4]. Un altro studio ha determinato il valore di 3 μmol/ml (33%) come letale^[23]. E una diminuzione dei livelli di HbCO non esclude il fatto che la diffusione di CO nell'organismo sia già avvenuta (modello

Tabella 1.

Concentrazione di monossido di carbonio e sintomatologia (secondo [20]).

Concentrazione di CO	HbCO (%)	Sintomatologia
35 ppm	< 10	Mal di testa, vertigini entro le 6-8 ore
100 ppm	> 10	Lieve mal di testa entro le 2-3 ore
200 ppm	20	Lieve mal di testa entro le 2-3 ore, disturbi cognitivi o comportamentali
400 ppm	25	Mal di testa frontali entro 1-2 ore
800 ppm	30	Vertigini, nausea e convulsioni entro 45 minuti, disturbi della coscienza
1600 ppm	40	Mal di testa, tachicardia, vertigini, nausea entro i 20 minuti, morte in meno di due ore
3200 ppm	50	Mal di testa, vertigini, nausea in 5-10 minuti, decesso entro 30 minuti
6400 ppm	60	Mal di testa e vertigini in 1-2 minuti, convulsioni, arresto respiratorio e morte in meno di 20 minuti
12 800 ppm	> 70	Morte in meno di tre minuti

CO: monossido di carbonio; HbCO: carbossiemoglobina.

farmacocinetico multicompartimentale: nozione di accumulo di CO da parte dell'organismo) e che partecipi all'evoluzione della lesione ancora modificabile tramite l'ossigenoterapia.

L'ECG può mostrare dei disturbi di conduzione e di ripolarizzazione. Le anomalie elettrocardiografiche (ECG) sembrano correlate all'intensità e alla durata dell'esposizione al CO. Un ecardiogramma può ritrovare anomalie nel 3% delle intossicazioni da CO [24].

Viene osservato un aumento significativo dei livelli di lattato in caso di intossicazione da CO [25]. Questo sembra predittivo di encefalopatie conseguenti alle intossicazioni da CO [26]. Con la troponina e la carbossiemoglobinemia, potrebbe rappresentare un fattore prognostico dell'intossicazione da CO [27], ma questo è ancora dibattuto [28]. Infine, uno studio ha anche trovato una relazione tra l'intossicazione da CO e l'aumento della proteina S100B, della *neuron specific enolase* (NSE) e della *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) [29].

Trattamento antidotico

La sottrazione all'atmosfera tossica è una priorità, il più delle volte eseguita prima dell'assistenza medica. Il trattamento delle intossicazioni (quali che siano) associa un trattamento sintomatico, il trattamento di lavaggio/scarico e un trattamento specifico, antidotico [5, 30, 31].

Ossigenoterapia normobarica

Primo trattamento da intraprendere urgentemente, l'ossigenoterapia con maschera ad alta concentrazione permette di trattare l'ipossia, di spezzare il legame del CO con l'emoglobina e di alleviare l'insufficienza polmonare associata a ustioni termiche e chimiche. Una ventilazione invasiva può, a volte, essere necessaria se il paziente è incosciente o in caso di ostruzione delle vie aeree superiori. In questo caso, la ventilazione sarà effettuata con una frazione di ossigeno inspirato (FiO₂) del 100%. La durata dell'ossigenoterapia è mal definita: alcuni suggeriscono una somministrazione fino alla scomparsa dei sintomi, mentre altri la suggeriscono fino a che il tasso di HbCO non arriva tra il 5% e il 10%. Tuttavia, visto che il deposito di CO da parte dell'organismo è difficile da valutare clinicamente e che non è accessibile con un esame integrativo di serie, l'ossigenoterapia deve essere ragionevolmente somministrata per almeno sei ore. Il Comitato europeo per la medicina iperbarica raccomanda un'ossigenoterapia normobarica per 12 ore [32].

Ossigenoterapia iperbarica

Nei pazienti con grave intossicazione da CO, deve essere proposta l'ossigenoterapia iperbarica (OIB), con due obiettivi: aumentare la quantità di ossigeno disciolto nel plasma e immediatamente disponibile per le cellule e ripristinare i livelli energetici intramitocondriali, rimuovendo l'inibizione dei citocromi a3 e rallentando, quindi, l'inizio dei fenomeni apoptotici che contribuiscono alla degenerazione neuronale. Questa è ancora controversa, dal momento che alcuni studi retrospettivi sembrano mostrare un miglioramento della prognosi neurologica, ma una revisione della letteratura Cochrane non ha ritrovato alcun

reale valore aggiunto per il miocardio [33]. Resta raccomandata dal Comitato europeo per la medicina iperbarica per i pazienti intossicati da CO ad alto rischio di complicanze immediate o a lungo termine, sulla base di elementi clinici. Nella pratica, questo Comitato la raccomanda per i pazienti con perdita di coscienza (grado B), con danni neurologici (segno di Babinski, sindrome cerebellare, iperreflessia osteotendinea), cardiaci, respiratori e psichiatrici (grado B) e per le donne in stato di gravidanza. Il trattamento deve essere iniziato al più presto. Oltre le 24 ore e in assenza di sintomi, un'OIB non è più raccomandata (di grado C) [32].

Per quanto riguarda i bambini, le indicazioni sembrano vicine a quelle degli adulti: gravi sintomi neurologici, sincope, sintomi persistenti dopo diverse ore di ossigenoterapia normobarica, ischemia miocardica, aritmie, sintomi psichiatrici, livelli di HbCO particolarmente alti, bambini di meno di 6 mesi letargici o irritabili [34].

Infine, per quanto riguarda le donne in gravidanza, Koren et al. suggeriscono un effetto benefico dell'ossigenoterapia iperbarica sul futuro del feto [35]. L'emivita dell'HbCO passa da circa 1 h 30 per la terapia con ossigeno a 20 minuti per la terapia con ossigeno iperbarico a 3 ATA (atmosfera assoluta). I rischi imputati all'OIB negli animali (malformazioni, retinopatie, effetti cardiovascolari, compromissione della circolazione placentare) non sono stati ritrovati negli esseri umani. Un'equipe francese, dopo una revisione della letteratura, mantiene un'indicazione di OIB per tutte le donne in stato di gravidanza, indipendentemente dall'età gestazionale e il prima possibile [19]. Questo trattamento segue un'ossigenoterapia normobarica sistematica. Questa équipe raccomanda anche un'ecografia mirata sul cervello dopo OIB e un'altra dopo tre o quattro settimane (o addirittura una risonanza magnetica fetale) in caso di sintomi nella madre [19].

La principale controindicazione dell'OIB è lo pneumotorace non drenato. L'OIB non sembra peggiorare l'intossicazione da cianuro in caso di cointossicazione CO-CN [36].

Nella pratica, se non bisogna che una mancanza di conoscenza dei segni clinici sulla scena dell'incidente o al momento dell'ammissione conduca all'astensione dalla terapia iperbarica, ogni trasferimento secondario di un paziente instabile (lesioni traumatiche associate, per esempio) deve essere attentamente valutato in termini di rapporto rischio/beneficio. Questo illustra l'importanza della regolazione preospedaliera e della conoscenza del trattamento in serie.

■ Intossicazione da acido cianidrico

Produzione dei cianuri

Anche se i cianuri sono comunemente usati nell'industria (farmaceutica, fotografica, metallurgica), l'inalazione di fumi d'incendio costituisce, di gran lunga, la principale causa di intossicazione da cianuri [5]. In caso di incendio, la produzione di cianuro dipende fondamentalmente da tre fattori: la natura del materiale incriminato, la temperatura ambientale e la concentrazione di ossigeno.

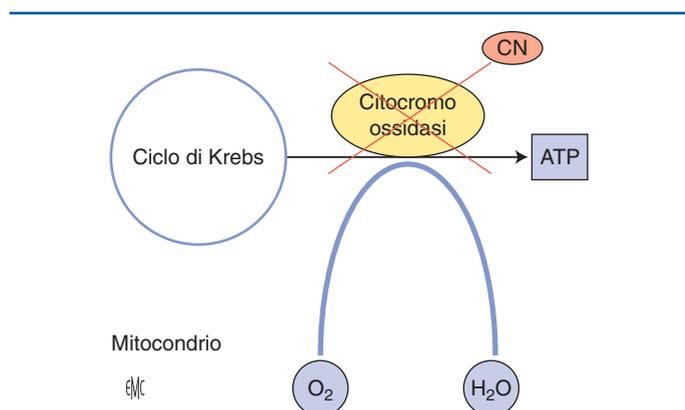


Figura 2. Schema d'azione del cianuro nella cellula. CN: cianuro; ATP: adenosina trifosfato; O₂: ossigeno; H₂O: acqua.

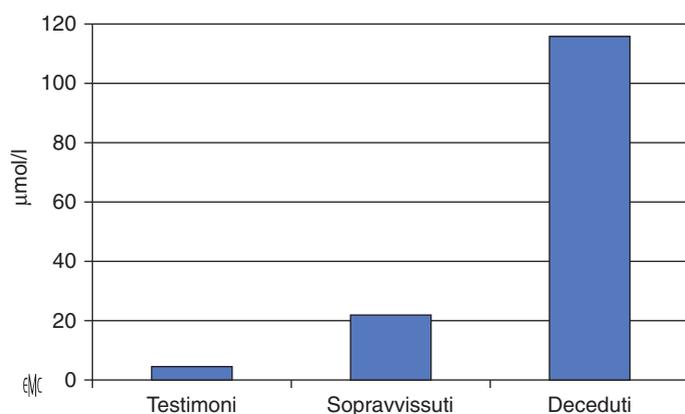


Figura 3. Concentrazioni di cianuro dei testimoni ($n = 114$), degli intossicati dal fumo d'incendio sopravvissuti ($n = 66$) e deceduti ($n = 43$) ($p < 0,001$ per tutti i confronti gruppo a gruppo) (secondo [42]).

La combustione di materiali naturali e sintetici contenenti azoto (come la lana, la seta, i polimeri di acrilonitrile, il nylon e i poliuretani) produce cianuro. Pertanto, la combustione di 1 g di poliacrilonitrile produce 1500 ppm di acido cianidrico (HCN) [9]. La produzione di cianuro è proporzionale alla concentrazione di azoto [37]. La produzione di cianuro inizia non appena la temperatura raggiunge i 315 °C ed è favorita da temperature più elevate [9]. Infine, la mancanza di ossigeno nell'atmosfera favorisce la produzione di cianuro. Queste due condizioni sono, quindi, favorite da un incendio in uno spazio chiuso [38]. Al contrario, sono limitate durante gli incendi in ambienti esterni, come gli incendi boschivi.

Meccanismo di tossicità dei cianuri

Il cianuro ha un'alta affinità per i composti solforati, per i complessi metallici e per i composti alogenati della classificazione di Mendeleiev tra cui il ferro e il cobalto. Nelle cellule, si lega al ferro ferrico dell'eme della citocromo ossidasi a3, invalidando, così, il ciclo di Krebs dei mitocondri (Fig. 2). Interrompe la formazione di adenosina trifosfato (ATP) [39] e devia il metabolismo aerobio a favore del metabolismo anaerobio produttore di acido lattico [40]. Nel sangue, succede, a volte, che, durante la deossigenazione dell'emoglobina, lo ione Fe²⁺ perda un elettrone e si trasformi in ione Fe³⁺ formando la metaemoglobina. Il cianuro ha una propensione a legarsi al ferro bivalente dell'emoglobina e, più preferibilmente, al ferro trivalente [41]. Ciò impedisce, quindi, la fissazione dell'ossigeno all'emoglobina e ostacola, attraverso questa seconda via, l'ossigenazione tissutale. La sua tossicità è in funzione della concentrazione inalata e della durata di esposizione. La presenza di acido lattico è costante nelle intossicazioni gravi. Questa è correlata alla gravità dell'intossicazione.

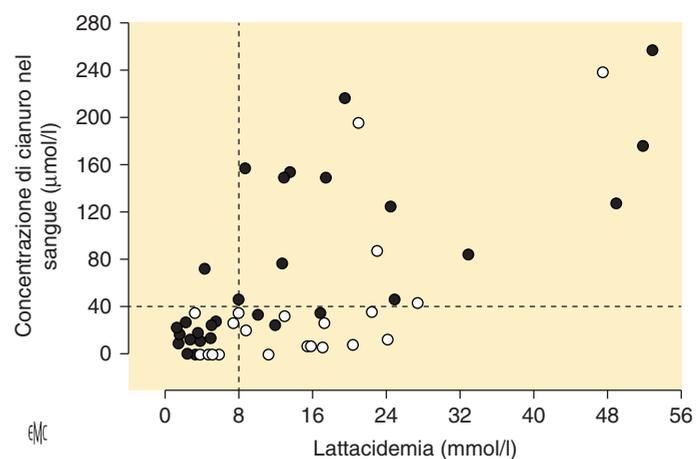


Figura 4. Correlazione tra la concentrazione nel sangue di cianuro e la lattacidemia (secondo [45]).

Tabella 2.

Lavori sperimentali che stabiliscono l'efficacia della disintossicazione da cianuro con l'idrossicobalamina [56-58].

Studi su preparati cellulari: lieviti e preparati di mitocondri, di fegato e di cervello di ratto [23]

Cianuro nell'ambiente cellulare → consumo di ossigeno diminuito
 Aggiunta di idrossicobalamina nell'ambiente cellulare → consumo di ossigeno ripristinato

Studi su preparati di organi isolati: cuore isolato di cavia, muscolo papillare cardiaco di ratto [24]

Cianuro → attività dell'organo interrotta
 Aggiunta di idrossicobalamina → attività dell'organo ripristinata, ad integrum

Studi su modelli animali: azione preventiva e terapeutica: topo, ratto [25]

Ingestione di cianuro (topo) → arresto cardiaco
 Mortalità correlata al tempo di somministrazione di idrossicobalamina^a (> 2 min, 0% di mortalità; a 4 min, 17% di mortalità; a 8 min, 100% di mortalità)

^a L'assistance ventilatoire prolongeait la période d'efficacité de l'hydroxocobalamine.

Presentazione clinica

Il ruolo determinante del cianuro nella tossicità dei fumi d'incendio, a lungo sconosciuta a causa della sua emivita molto corta, è stato messo in evidenza dai dosaggi di cianuro prelevati in regime preospedaliero [42] (Fig. 3). L'anossia cellulare, che deriva dall'intossicazione da cianuro, aggravata dagli altri tossici inalati (compreso il CO) è responsabile di multipli disturbi non specifici [43].

Il sistema neurologico e il sistema cardiovascolare sono i primi a essere colpiti [44]. I sintomi neurologici sono mal di testa, vertigini, agitazione, confusione, ritardo psicomotorio, crisi epilettiche e perdita di coscienza. I sintomi cardiaci vanno dal collasso all'arresto cardiaco.

I sintomi respiratori sono molteplici. Possono essere presenti un'iperventilazione e, poi, un'aritmia respiratoria (queste appaiono in 20 minuti per un'esposizione a 90 ppm e sono di comparsa istantanea per un'esposizione a 200 ppm). Nell'uomo, un'esposizione a 50 ppm può essere tollerata per 30-60 minuti, mentre a 135 ppm sarebbe fatale in 30 minuti e a 150 ppm lo sarebbe in 10 minuti [15]. Non bisogna ignorare il ruolo della fuliggine per via inalatoria: congestione, rantoli, crepitii, sibili. Le lesioni della mucosa secondarie possono complicare l'evoluzione.

La presenza di fuliggine nella bocca o nell'espettorato, di una disfonia e di un'iperemia congiuntivale è predittiva di una significativa esposizione ai fumi e, quindi, al cianuro [3].

Metabolicamente, si nota un'acidosi metabolica con iperlattacemia. La sua presenza conferma, indirettamente, la diagnosi.

Baud et al. hanno trovato una relazione di proporzionalità tra il dosaggio del CN e il dosaggio dei lattati. Hanno determinato

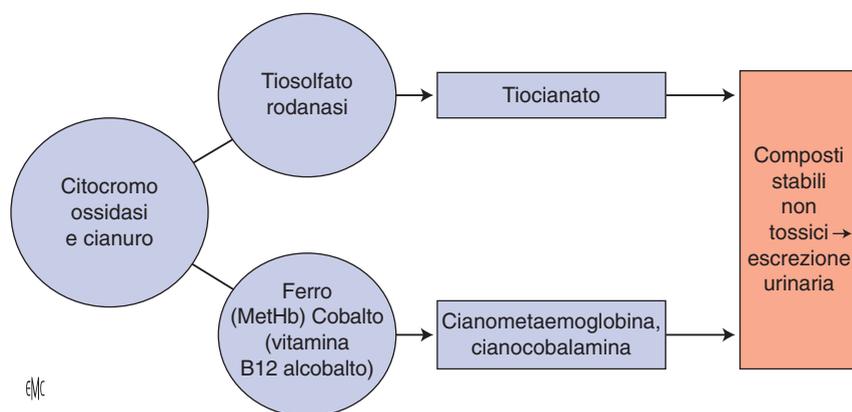


Figura 5. Meccanismi di disintossicazione da cianuro e opzioni di trattamento derivanti. MetHb: metaemoglobina.

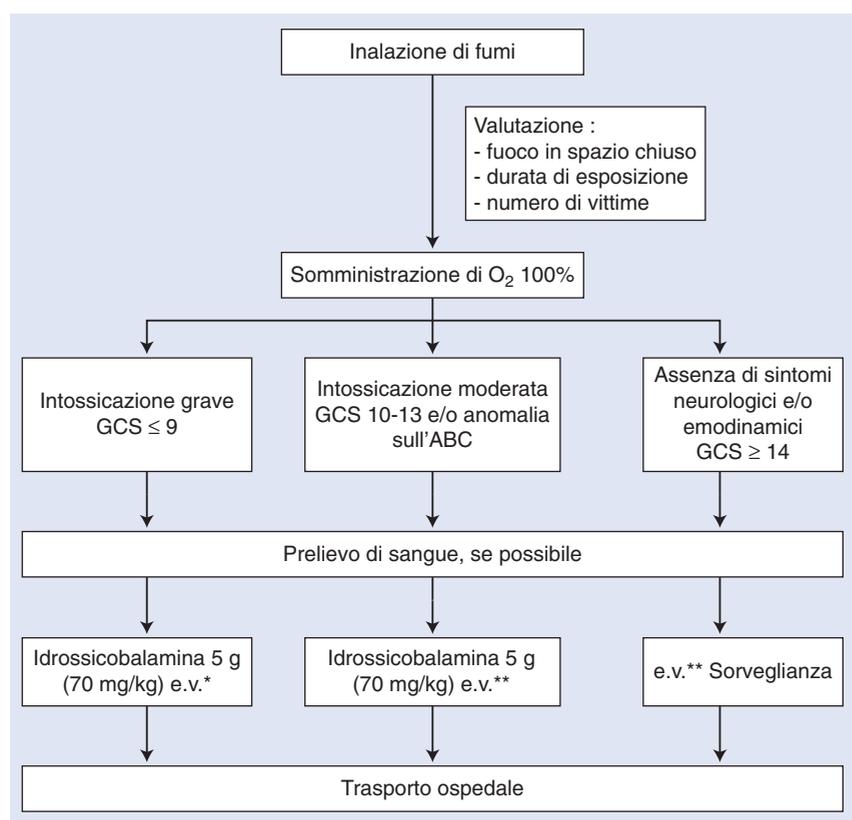


Figura 6. Algoritmo decisionale. Gestione preospedaliera dell'intossicazione da cianuro (secondo [30]). GCS: Glasgow Coma Scale. ABC: *airway, breathing and circulation*; e.v.: per via endovenosa. Asterisco: in caso di arresto cardiaco, somministrare 10 g di idrossicobalamina; due asterischi: in caso di multivittime, iniziare a 2,5 g, poi aumentare a 5 g.

che un dosaggio di lattato superiore a 8 mmol/l (72 mg/dl) aveva una sensibilità del 94% e una specificità del 70% nella diagnosi di intossicazione da cianuro superiore a 1 mg/l [45] (Fig. 4). I livelli di acido lattico sono inversamente correlati al pH, alla pressione sanguigna sistolica e alla frequenza respiratoria. Esiste anche un aumento del gap anionico.

Quindi, un'intossicazione da CN deve essere fortemente sospettata in presenza di almeno due criteri tra i tre [46] seguenti:

- segni di danno neurologico, convulsioni, coma;
- fuliggine nella bocca o nell'espettorato;
- acidosi metabolica con lattati superiori a 10 mmol/l.

Trattamento

Meccanismo di disintossicazione dai cianuri

La conoscenza dei meccanismi di disintossicazione dai cianuri permette di prendere in considerazione degli approcci terapeutici [44]. Il complesso citocromo ossidasi-cianuro, poco stabile, si disintossica naturalmente in molti modi (Fig. 5):

- una piccolissima parte viene escreta imm modificata nelle urine e attraverso la respirazione;

- la fissazione dello ione cianuro su delle funzioni aldeide o chetone dà dei composti non tossici;
- la fissazione dello ione cianuro sul ferro o sul cobalto di molecole organiche (quali, rispettivamente, la metaemoglobina e la cobalamina, vitamina B 12) dà origine alla cianomettaemoglobina e alla cianocobalamina, stabili e non tossiche;
- nell'80-90% dei casi, lo ione cianuro viene convertito in tiocianato grazie a un enzima, la rodanasi. Lo ione tiocianato poco tossico viene eliminato per via urinaria.

Tutti questi meccanismi vengono rapidamente saturati durante un'intossicazione acuta. Queste diverse vie metaboliche hanno condotto a prendere in considerazione differenti meccanismi "artificiali" di disintossicazione in modo da trovare dei trattamenti.

Antidoti

Sono possibili quattro famiglie di prodotti:

- i prodotti metaemoglobinizzanti [44, 47], oggi abbandonati, richiedono una metaemoglobina superiore al 20% per essere efficaci. Questo porta a una riduzione del trasporto di ossigeno e a un collasso per vasodilatazione;

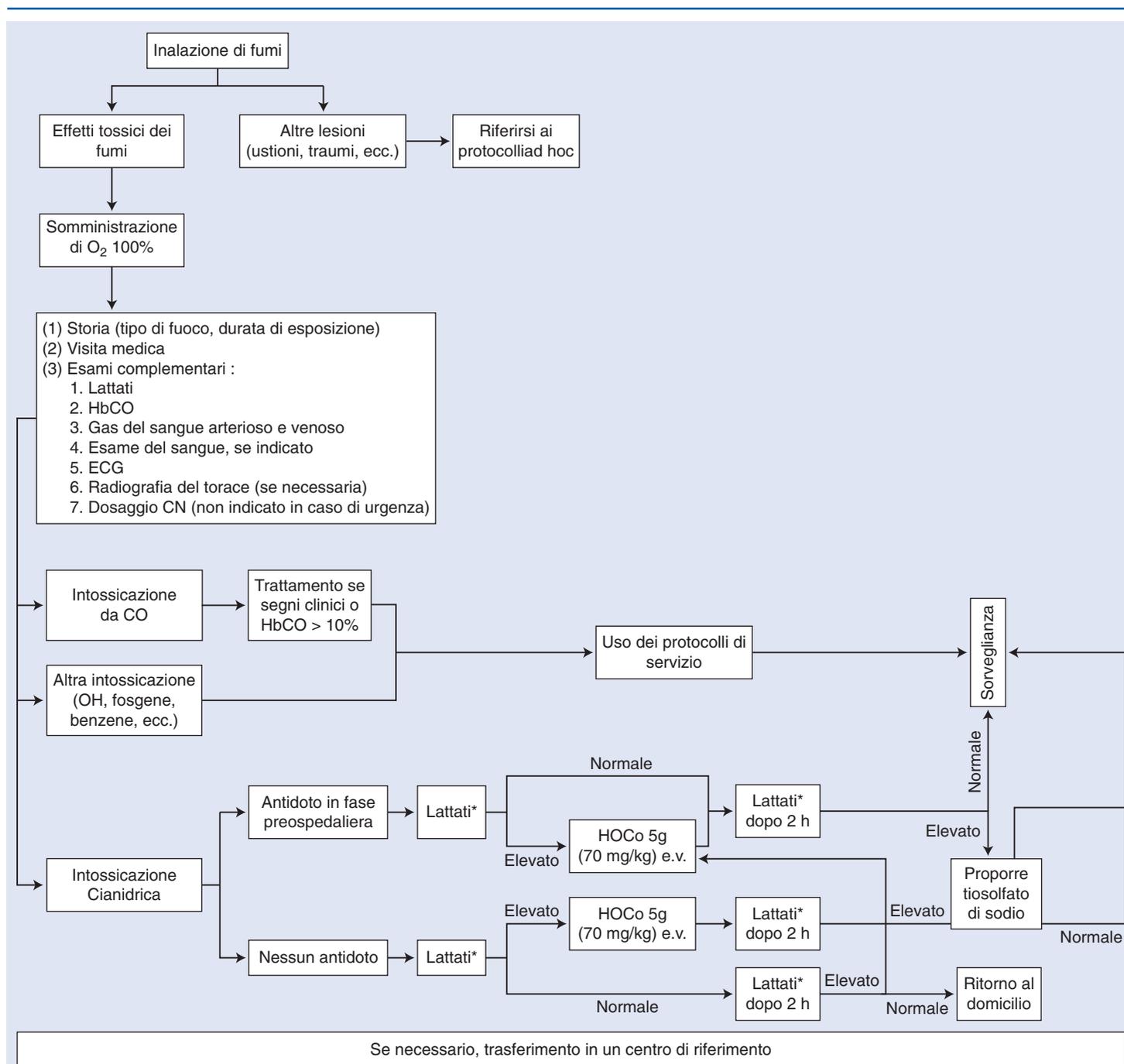


Figura 7. Algoritmo decisionale. Cura ospedaliera dell'intossicazione da cianuro (secondo [30]). O₂: ossigeno; HbCO: carbossiemoglobina; ECG: elettrocardiogramma; CN: cianuro; CO: monossido di carbonio; OH: radicale idrossile; HOCo: idrossicobalamina; e.v.: per via endovenosa.

* Prendere in considerazione altre cause (ipovolemia, ecc.).

- il tiosolfato di sodio agisce come substrato naturale della rodanasi e converte il cianuro in tiocianato. Si aggiunge del solfuro, che è meno tossico e che viene escreto dai reni. Ha una distribuzione nel cervello e una limitata penetrazione nei mitocondri e agisce essenzialmente nel plasma e nel sangue. I suoi effetti collaterali sono nausea, vomito, dolore nel sito di iniezione e un tempo d'azione non ottimale. Questo non ha alcuna autorizzazione all'immissione in commercio in Francia [48];
- l'acido edetico sale dicobaltico (Kelocyanor[®]) ha un'alta affinità per il cianuro che chela. Tuttavia, ha degli effetti secondari noti soprattutto cardiovascolari (disturbi del ritmo cardiaco, angor, ipertensione o ipotensione arteriosa, reazione anafilatoide). Spesso è mal tollerato (in particolare al di fuori del quadro di prescrizione in un'intossicazione): nausea, vomito, sudorazione, eruzione cutanea, edema del viso (che, a volte, può richiedere l'intubazione), sanguinamento gastrointestinale, convulsioni. Il suo dosaggio è di 300 mg in 30 secondi per

via endovenosa rapida, seguiti da 50 ml di soluzione ipertonica di glucosio. In caso di miglioramento insufficiente, può essere eseguita una nuova iniezione di 150 mg entro cinque minuti, anch'essa seguita da un'iniezione ipertonica di glucosio;

- l'idrossicobalamina (Cyanokit[®]) funziona combinandosi al cianuro per formare la cianocobalamina (vitamina B12). Agisce in modo rapido e si scioglie in tutti i comparti immediatamente dopo la somministrazione. Si diffonde in 30 minuti nel liquido cerebrospinale (LCS). Viene poi escreta dai reni ed eliminata attraverso le vie urinarie [49-55]. Presenta il vantaggio di non interferire con l'ossigenazione tissutale e migliora la stabilità emodinamica negli studi sull'animale come sull'uomo. L'efficacia dell'idrossicobalamina è chiaramente dimostrata in vitro su modelli cellulari su organi isolati e su animali (Tabella 2) [56-58]. Questo è il principale antidoto utilizzato in Francia a causa della maggiore tossicità delle intossicazioni da cianuro, delle forti evidenze sperimentali a favore della sua

efficacia, della mancanza di controindicazioni, dell'assenza di effetti collaterali significativi [49, 50], della mancanza di una terapia alternativa soddisfacente e della pubblicazione di numerosi studi osservazionali [51, 52]. Tuttavia, non vi sono studi randomizzati che permettano di raggiungere un livello di evidenza massimale. Borron et al., in uno studio su 69 soggetti vittime di inalazione di fumi d'incendio trattati con idrossicobalamina, ritrovavano un tasso di sopravvivenza del 67% per concentrazioni di CN superiori a 39 $\mu\text{mol/l}$. Descrivono effetti collaterali come: ipertensione arteriosa e colorazione rossa della pelle e delle urine nel 28% dei casi. Sono state descritte anche reazioni orticarioidi e shock anafilattico, ma rimangono rari [53]. Gli autori concludono a favore di una relativa sicurezza di questo trattamento piuttosto ben tollerato [51]. Erdman [59], dopo una revisione della letteratura, confermava questo fatto e consigliava una terapia empirica con idrossicobalamina in caso di coma, di arresto cardiopolmonare (ACP) o di risentimento emodinamico. Egli consiglia una somministrazione precoce con l'utilizzo in prima linea sulla scena stessa dell'incidente, davanti a un quadro clinico suggestivo, che la valutazione tossicologica confermerà successivamente [30].

Si raccomanda un'iniezione endovenosa di 5-10 g per gli adulti e di 70 mg/kg per i bambini [60]. L'efficacia della terapia è giudicata sul campo grazie al miglioramento delle condizioni emodinamiche. Più il trattamento è somministrato in anticipo più è efficace. La sua disponibilità in tutte le unità mobili ospedaliere e sulle ambulanze di terapia intensiva è raccomandata da molti anni [61]. Le vittime devono ricevere il giusto trattamento sul luogo stesso dell'incendio. Si tratta di una raccomandazione del 2001, regolarmente ribadita da allora.

Recentemente è stata proposta una strategia di utilizzo dell'idrossicobalamina (Figg. 6, 7) [30]. Essa si basa sul riconoscimento di semplici segni clinici, possibile fin dalla scoperta della vittima, in modo che venga avviato tempestivamente il trattamento antidotico.

■ Conclusioni

Gli incendi residenziali sono ancora responsabili di centinaia di morti e di 10 000 vittime all'anno in Francia. Le intossicazioni da fumi d'incendio sono responsabili della metà di questi decessi. Tra le centinaia di composti contenuti nel fumo, il monossido di carbonio e il cianuro sono i due più tossici. La presenza di fuliggine nelle vie aeree superiori, associata a livelli di lattato superiori a 10 mmol/l, è altamente suggestiva di avvelenamento da cianuro. La sottrazione all'ambiente tossico è il primo passo da compiere, poi il paziente deve essere messo sotto ossigeno. L'idrossicobalamina è, attualmente, l'antidoto dell'intossicazione da cianuro più efficace con i minori effetti collaterali. Il suo utilizzo deve essere precoce e, dunque, pre-ospedaliero. L'ossigenoterapia iperbarica è indicata nei casi di intossicazione da monossido di carbonio clinicamente grave e nelle donne in gravidanza. Agire sulla prevenzione degli incendi e sull'equipaggiamento con rilevatori di fumo dei locali resta una priorità. La mortalità da incendio è diminuita significativamente negli Stati Uniti con l'introduzione di questi dispositivi in particolare. La nuova legislazione francese che ha reso obbligatorio l'uso di questi rilevatori a partire dall'8 marzo 2015 deve fornire gli stessi risultati.

■ Riferimenti bibliografici

- [1] Ministère du logement et de l'égalité des territoires. Diviser par deux le nombre de victimes d'incendie. www.territoires.gouv.fr/diviser-par-deux-le-nombre-de-victimes-d-incendie.
- [2] Peck MD. Structure fires, smoke production, and smoke alarms. *J Burn Care Res* 2011;**32**:511-8.
- [3] Hantson J, Benaissa L, Baud F. Smoke poisoning. *Presse Med* 1999;**28**:1949-54.
- [4] Antonio AC, Castro PS, Freire LO. Smoke inhalation injury during enclosed-space fires: an update. *J Bras Pneumol* 2013;**39**:373-81.
- [5] Intoxication par les fumées d'incendie. In: *Urgences toxicologiques*. Paris: Fuilla C; 2008. p. 133-46.
- [6] Istre GR, McCoy MA, Osborn L, Barnard JJ, Bolton A. Deaths and injuries from house fires. *N Engl J Med* 2001;**344**:1911-6.
- [7] Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. Les détecteurs de fumée sont obligatoires et doivent être installés d'ici mars 2015. www.developpement-durable.gouv.fr/Protection-contre-l-incendie-.html.
- [8] Meroueh F, Lardeur JY, Martineau C, Deletre S, Marteau H, Sabbane M, et al. Inhalation de fumées d'incendie en milieu carcéral. État des lieux national sur la prise en charge des victimes. *Rev SAMU* 2013;**34**:35-9.
- [9] Alarie Y. Toxicity of fire smoke. *Crit Rev Toxicol* 2002;**32**:259-89.
- [10] Curry AS. *Analytical methods in human toxicology*. London: MacMillan; 1988.
- [11] Balakrishnan C, Tjunelis AD, Gordon DM, Prasad JK. Burns and inhalation injury caused by steam. *Burns* 1996;**22**:313-5.
- [12] Smith DD. Irritant and toxic respiratory injuries. In: *Critical care toxicology*. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2005. p. 1011-27.
- [13] Gerrity TR, Lee PS, Hass FJ, Marinelli A, Werner P, Lourenço RV. Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J Appl Physiol* 1979;**47**:867-73.
- [14] Kimura R, Traber LD, Herndon DN, Linares HA, Lubbesmeyer HJ, Traber DL. Increasing duration of smoke exposure induces more severe lung injury in sheep. *J Appl Physiol* 1988;**64**:1107-13.
- [15] Baud F. Intoxication par les fumées d'incendie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pathologie professionnelle et de l'environnement, 16-539-G-10, 2008.
- [16] Goldstein M. Carbon monoxide poisoning. *J Emerg Nurs* 2008;**34**:538-42.
- [17] Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;**347**:1057-67.
- [18] Alehan F, Erol I, Onay OS. Cerebral palsy due to nonlethal maternal carbon monoxide intoxication. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;**79**:614-6.
- [19] Bothuyne-Queste E, Joriot S, Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Favory R, Houfflin-Debarge V, et al. Dix questions pratiques concernant l'intoxication aiguë au monoxyde de carbone chez la femme enceinte. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;**43**:281-7.
- [20] Struttman T, Scheerer A, Prince S, Goldstein L. Unintentional carbon monoxide poisoning from an unlikely source. *J Am Board Fam Pract* 1998;**11**:481-4.
- [21] Touger M, Birnbaum A, Wang J, Chou K, Pearson D, Bijur P. Performance of the RAD-57 pulse co-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. *Ann Emerg Med* 2010;**56**:382-8.
- [22] Sebbane M, Claret P-G, Mercier G, Lefebvre S, Théry R, Dumont R, et al. Emergency department management of suspected carbon monoxide poisoning: role of pulse CO-oximetry. *Respir Care* 2013;**58**:1614-20.
- [23] Varlet V, De Crouette EL, Augsburger M, Mangin P. A new approach for the carbon monoxide (CO) exposure diagnosis: measurement of total CO in human blood versus carboxyhemoglobin (HbCO). *J Forensic Sci* 2013;**58**:1041-6.
- [24] Jung Y-S, Lee J-S, Min Y-G, Park J-S, Jeon W-C, Park E-J, et al. Carbon monoxide-induced cardiomyopathy. *Circ J* 2014;**78**:1437-44.
- [25] Benaissa ML, Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning? *Intensive Care Med* 2003;**29**:1372-5.
- [26] Kudo K, Otsuka K, Yagi J, Sanjo K, Koizumi N, Koeda A, et al. Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning. *BMC Emerg Med* 2014;**14**:3.
- [27] Bernas S, Rzepeck J, Winnicka R, Kołaciński Z, Krakowiak A. Acute poisonings with carbon monoxide among the patients hospitalized in the Toxicology Unit during the period of 2006-2010. *Przegląd Lek* 2012;**69**:415-9.
- [28] Pepe G, Castelli M, Nazerian P, Vanni S, Del Panta M, Gambassi F, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;**19**:16.
- [29] Akdemir H, Yardan T, Kati C, Duran L, Alacam H, Yavuz Y, et al. The role of S100B protein, neuron-specific enolase, and glial fibrillary acidic protein in the evaluation of hypoxic brain injury in acute carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2014;**33**:1113-20.

- [30] Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Eur J Emerg Med* 2013;**20**:2–9.
- [31] Lapostolle F, Fuilla C, Petit M, Lambert Y. Prise en charge de l'intoxication par les cyanures lors de l'inhalation de fumées d'incendie. *Rev SAMU* 2010;**32**:263–7.
- [32] European Committee for Hyperbaric Medicine. 7th european consensus conference on hyperbaric medicine. www.echm.org/documents/ECHM%207th%20Consensus%20Conference%20Lille%202004.pdf. 2004.
- [33] Weston C. Oxygen therapy in acute myocardial infarction – too much of a good thing? *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**2011**:ED000006.
- [34] Yazar C, Yakut A, Akin A, Yildiz B, Dinleyici EC. Analysis of the features of acute carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy in children. *Turk J Pediatr* 2008;**50**:235–41.
- [35] Koren G, Sharav T, Pastuszak A, Garrettson LK, Hill K, Samson I, et al. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991;**5**:397–403.
- [36] Lawson-Smith P, Jansen EC, Hilsted L, Hyldegaard O. Original research effect of hyperbaric oxygen therapy on whole blood cyanide concentrations in carbon monoxide intoxicated patients from fire accidents. 2010 [citè 28 oct 2013]; disponible sur : www.biomedcentral.com/content/pdf/1757-7241-18-32.pdf.
- [37] Ballantyne, B, Marrs, TC. Clinical and experimental toxicology of cyanides. Bristol; 1987.
- [38] Betol E, Mari F, Orzalesi G, Volpato I. Combustion products from various kinds of fibers: toxicological hazards from smoke exposure. *Forensic Sci Int* 1983;**22**:111–6.
- [39] Baud FJ. Acute poisoning with carbon monoxide (CO) and cyanide (CN). *Rev Ther* 2009;**66**:387–97.
- [40] Baud FJ. Cyanide: critical issues in diagnosis and treatment. *Hum Exp Toxicol* 2007;**26**:191–201.
- [41] Sarti P, Giuffrè A, Barone MC, Forte E, Mastronicola D, Brunori M. Nitric oxide and cytochrome oxidase: reaction mechanisms from the enzyme to the cell. *Free Radic Biol Med* 2003;**34**:509–20.
- [42] Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 1991;**325**:1761–6.
- [43] Hall AH, Rumack BH. Clinical toxicology of cyanide. *Ann Emerg Med* 1986;**15**:1067–74.
- [44] Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW. Cyanide: hydrogen cyanide, inorganic cyanide salts, and nitriles. In: *Critical care toxicology*. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2005. p. 987–97.
- [45] Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, Trout H, Lapostolle F, Vicaut E, et al. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med* 2002;**30**:2044–50.
- [46] Lawson-Smith P, Jansen EC, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation—a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;**19**:1–5.
- [47] Riou B, Baud F, Renaud C. L'hydroxocobalamine. In: *Les antidotes*. Paris: Masson; 1992. p. 175–93.
- [48] Hall AH, Dart R, Bogdan G. Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning? *Ann Emerg Med* 2007;**49**:806–13.
- [49] Uhl W, Nolting A, Golor G, Rost KL, Kovar A. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. *Clin Toxicol* 2006;**44**:17–28.
- [50] Cescon DW, Juurlink DN. Discoloration of skin and urine after treatment with hydroxocobalamin for cyanide poisoning. *CMAJ* 2009;**180**:251.
- [51] Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med* 2007;**49**, 794–801.e2.
- [52] Fortin J-L, Giocanti J-P, Ruttimann M, Kowalski J-J. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol* 2006;**44**:37–44.
- [53] Van den Berg MP, Merkus P, Romeijn SG, Verhoef JC, Merkus FWHM. Hydroxocobalamin uptake into the cerebrospinal fluid after nasal and intravenous delivery in rats and humans. *J Drug Target* 2003;**11**:325–31.
- [54] Hall AH, Saiers J, Baud F. Which cyanide antidote? *Crit Rev Toxicol* 2009;**39**:541–52.
- [55] Mégarbane B, Delahaye A, Goldgran-Tolédano D, Baud FJ. Antidotal treatment of cyanide poisoning. *J Chin Med Assoc* 2003;**66**:193–203.
- [56] Delga J, Mizoule J, Veverka B, Bon R. Research on the treatment of hydrocyanic intoxication with hydroxy-cobalamine. *Ann Pharm Fr* 1961;**19**:740–52.
- [57] Riou B, Baud FJ, Astier A, Barriot P, Lecarpentier Y. In vitro demonstration of the antidotal efficacy of hydroxocobalamin in cyanide poisoning. *J Neurosurg Anesthesiol* 1990;**2**:296–304.
- [58] Mushett CW, Kelley KL, Boxer GE, Richards JC. Antidotal efficacy of vitamin B12a (hydroxy-cobalamin) in experimental cyanide poisoning. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;**81**:234–7.
- [59] Erdman AR. Is hydroxocobalamin safe and effective for smoke inhalation? Searching for guidance in the haze. *Ann Emerg Med* 2007;**49**(6):814–6.
- [60] Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticciello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Pediatr Emerg Care* 2013;**29**:1234–40.
- [61] Urgences toxicologiques. SFMU; 2008.

O. Maurin (olgamaurin@free.fr).

Bureau médecine d'urgence, brigade des sapeurs-pompiers de Paris, 1, place Jules-Renard, 75017 Paris, France.

F. Lapostolle.

Samu 93, UF recherche-enseignement, Hôpital Avicenne, Université Paris XIII, AP-HP, 125, rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France.

S. Ballivet de Régloix.

Service d'ORL, Hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92140 Clamart, France.

Y. Lambert.

Samu 78, Hôpital André-Mignot, 177, rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France.

J.-P. Tourtier.

Bureau médecine d'urgence, brigade des sapeurs-pompiers de Paris, 1, place Jules-Renard, 75017 Paris, France.

Ogni riferimento a questo articolo deve portare la menzione: Maurin O, Lapostolle F, Ballivet de Régloix S, Lambert Y, Tourtier JP. Inalazione di fumo. *EMC - Urgenze* 2017;**21**(4):1-9 [Articolo I – 24-115-A-20].

☆ Per citare questo articolo, non utilizzare il riferimento qui sotto, ma il riferimento della versione originale pubblicata in *EMC – Médecine d'urgence* 2016;**11**(4):1-10 [25-030-C-10].

DOI of original article: [http://dx.doi.org/10.1016/S1959-5182\(16\)67370-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1959-5182(16)67370-1)

Disponibile su www.em-consulte.com/it



Algoritmi decisionali



Iconografia supplementare



Video-animazioni



Documenti legali



Informazioni per il paziente



Informazioni supplementari



Autovalutazione



Caso clinico

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 cas clinique

[Cliquez ici](#)