



RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DE LAS METAHEMOGLOBINEMIAS TÓXICAS

Autor: Prof. Mg. Sergio Saracco, médico toxicólogo.
Magíster en Toxicología, Titular Toxicología, FCS - Universidad de Mendoza.
Jefe Departamento Toxicología, Ministerio de Salud - Gobierno de Mendoza.

GENERALIDADES.

La metahemoglobina (MetHb) es incapaz de fijar el oxígeno, por lo tanto su toxicidad está en función de la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno.

La metahemoglobinemia se produce cuando el grado de oxidación del hierro contenido en el grupo hemo, supera los mecanismos compensadores de los hematíes, pasando del estado ferroso a férrico, que es incapaz de transportar oxígeno y dióxido de carbono. Sumado a lo anterior, produce además una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda, aumentando la afinidad de la hemoglobina normal por el oxígeno y disminuyendo su liberación en los tejidos, que en conjunto genera una hipoxia anémica, con presencia de cianosis periférica, por fallo de la oxigenación tisular.

Esta intoxicación puede ser consecuencia del contacto con sustancias oxidantes o por otras causas como las alimentarias, genéticas o incluso idiopáticas, por lo que es preciso contar con un alto índice de sospecha, a fin de garantizar el diagnóstico y tratamiento oportuno del cuadro.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Los hematíes, debido a su función en el organismo, están continuamente expuestos a sustancias oxidantes, por lo que presentan mecanismos compensadores enzimáticos antioxidantes, como es el citocromo B₅ reductasa y la NADPH metahemoglobina reductasa, pero que se agotan con el paso del tiempo, por ser los eritrocitos células carentes de núcleo y de mitocondrias para generar nuevas proteínas enzimáticas. Todo esto justifica que alrededor del 1% de la hemoglobina está en forma de MetHb en personas sanas (0,8% en adultos y hasta 1,5% en recién nacidos y adultos), sin olvidar aquellas con deficiencias enzimáticas congénitas, que presentan metahemoglobinemia crónica.

La MetHb puede ser congénita (entidad rara) y adquirida (tóxica). La congénita se puede deber a déficit de NADH citocromo B₅ reductasa y se hereda de forma autosómica recesiva, o por la presencia de hemoglobina M (hemoglobina anormal debida a la sustitución por un aminoácido anormal en la cadena de las globinas en presencia de un agente exógeno, y de herencia autosómica dominante).

La metahemoglobinemia adquirida es producto de la exposición a agentes oxidantes exógenos tóxicos, algunos de ellos son medicamentos y otros, productos de uso industrial u hogareño. Una de las sustancias más reconocidas por su poder oxidativo de la hemoglobina son los nitritos, además de las anilinas, los nitratos, los anestésicos locales y algunos antibióticos (Tabla 1).

El agua de pozo contaminada por fertilizantes y desechos orgánicos, además de plantas tales como la coliflor, la espinaca y el brócoli, pueden contener altos niveles de nitratos inorgánicos que una vez ingeridos pueden por sí mismos producir metahemoglobinemia o luego de ser reducidos a nitritos por bacterias del tracto intestinal. También se utilizan nitratos y nitritos como aditivos en productos cárnicos, como los embutidos y el jamón, con el fin de protegerlos de las bacterias que causan el botulismo (*Clostridium botulinum*).

Estas sustancias han sido utilizadas como sal de cocina por desconocimiento de su toxicidad, además de tener semejanza física con la sal de mesa.

En los últimos 20 años se han descrito series de pacientes con MetHb en el curso de gastroenteritis infecciosas agudas, mediado por la producción de óxido nítrico en respuesta a la inflamación e infección, y en otros casos como expresión de una intolerancia a proteínas de la leche de vaca.



Se ha establecido una ingesta diaria admisible (IDA), no superior a 3,7 mg de nitrato por kilo de peso. Esto supondría unos 259 mg para un adulto de 70 kilos de peso. Esta IDA se aplica a todas las fuentes de ingesta, a excepción de los alimentos para niños menores de tres meses (grupo de mayor susceptibilidad a este tipo de intoxicaciones)

Los lactantes sanos menores de 6 meses tienen una mayor predisposición de padecer metahemoglobinemia, debido a varios factores como es la mayor inmadurez en el sistema metahemoglobina reductasa, la mayor susceptibilidad de la hemoglobina fetal a ser oxidada y presentar un pH gástrico elevada que promueve el sobrecrecimiento bacteriano con mayor transformación intestinal de nitratos en nitritos, que son tóxicos. Esta susceptibilidad desaparece a partir de esta edad, momento en el que los niveles enzimáticos son similares a los del adulto y prácticamente ya no hay hemoglobina fetal.

Tabla 1

<ul style="list-style-type: none"> • Anilinas • Naftalina • Anilinoetanol • Fenacetina • Acetanilida • Metilcetanilida • Hidroxilacetanilida • Sulfanilamida • Trimetroprima • Sulfatiazol • Sulfapiridina • Aminofenol • Alfa-naftalina • Paraaminopropiofenona • Fenilhidroxialacina • Nitrobenzeno • Nitrosobenceno • Fenilendiamina 	<ul style="list-style-type: none"> • Nitrito de sodio • Hidroxilamina • Dimetilamina • Nitrofenol • Nitroglicerina • Nitrito de amilo • Nitrito de etilo • Subnitratato de bismuto • Nitrato de amonio • Nitrato de plata • Nitrato de potasio • Para-nitroanilina • Dinitrotolueno • Verduras ricas en nitratos • aguas de pozo contaminada con nitritos o nitratos • alimentos ricos en nitratos • carne adulterada c/nitritos 	<ul style="list-style-type: none"> • Azul de metileno • Cloratos • Resorcinol • Fenitoína • Fenobarbital • Metoclorpramida • Nitrofurantoina • Hidroquinona • Cloroquina • Dapsona • Quinolonas • Valproato sódico • Óxido nítrico • Plasmquinona • Anestésicos tópicos - benzocaína, - procaína, - lidocaína
---	---	---

INTOXICACIÓN.

El principal signo clínico está relacionado con la disminución de la oxigenación de los tejidos y se caracteriza por la presencia de cianosis rápida y progresiva, a veces con distribución en placas, más visible en las mucosas, la cara y las extremidades. Presentado en ocasiones repercusión sistémica a nivel neurológico y hemodinámico, con presencia de taquicardia y polipnea. Los pacientes más graves suelen presentar acidosis metabólica, arritmias cardíacas y dentro de la sintomatología neurológica, disminución del nivel de conciencia, seguido de coma y convulsiones generalizadas.

Nota: enfermedades previas como insuficiencia cardíaca, enfermedades pulmonares y anemia incrementan la toxicidad.

En urgencia, ante un lactante con cianosis, una vez descartada la etiología pulmonar y/o cardíaca se debe pensar en la presencia de metahemoglobinemia.



La gravedad del cuadro clínico está relacionada con el nivel de metahemoglobina sanguíneo, apareciendo cianosis de piel y mucosas con cifras superiores a 10-15% de la hemoglobina total, como primer síntoma. La temprana aparición de cianosis en ésta intoxicación se debe a que la metahemoglobina es un fuerte pigmento y se requieren sólo 1,5 g/dl de metahemoglobina para decolorar labios y mucosas.

La presencia de metahemoglobina y de pigmentos resultantes de la destrucción de eritrocitos puede producir la emisión de orinas oscuras.

Los síntomas aparecen de forma progresiva cuando las concentraciones de MetHb exceden el 20%; apareciendo además de la cianosis, cefalea, fatiga, debilidad, vértigo, intolerancia al ejercicio y taquicardia, con concentraciones mayores del 40 %, se agrega disnea, bradicardia, letargia, deterioro del sensorio hasta el coma, convulsiones y acidosis metabólica, , y niveles mayores al 70 % usualmente son incompatibles con la vida.

La cianosis, en ésta entidad, tiene varias características que la hacen distintiva:

- La ya mencionada aparición temprana, cianosis gris azulada,
- La sangre venosa un particular presenta tinte achocolatado.
- No se correlaciona con una alteración cardiorrespiratoria que la justifique (salvo en cuadros severos)
- No responde a la oxigenoterapia, como usualmente ocurre con las cianosis de etiología hipóxica.

La clínica también dependerá de las condiciones clínicas previas del paciente, por ejemplo las personas anémicas, con insuficiencia respiratoria, cardiaca o acidosis, manifiestan mayor sintomatología que la esperada con cifras de MetHb relativamente bajas. En otras ocasiones se añaden al cuadro clínico, síntomas específicos ocasionados por el propio agente causal.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y el diagnóstico diferencial con otras entidades que provocan cianosis, como enfermedades respiratorias y cardiopatías congénitas cianóticas en el período neonatal;

• Toxicológico.

Determinación por laboratorio de metahemoglobinemia efectuada por co-oximetría (la determinación analítica suele no está disponible en todos los laboratorios),

Atención: no se detectan las hemoglobinas anormales mediante *SatO₂ con pulsioxímetro*, donde cifras elevadas de MetHb no se traducen en diferencias importantes de la saturación, ya que al presentar la MetHb un coeficiente de absorción de la luz infrarroja similar a la oxihemoglobina y a la hemoglobina reducida (desoxigenada) a las longitudes de onda a las que trabaja el pulsioxímetro, sus valores son confundidos, obteniéndose lecturas falsamente normales.

• Otros.

Hemograma. Hematocrito. Estado ácido-base. Ionograma. Test de Brewer (determinación de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa).

Nota: las muestras sanguíneas en un paciente con más del 15% de MetHb, presentan un característico color chocolate o marrón oscuro, que no cambia cuando se expone a la luz.

TRATAMIENTO.

Los pacientes con MetHb tóxica, deben ser estabilizados de manera precoz, aplicándose maniobras de soporte vital, suministro de oxígeno al 100% y asegurando una vía periférica, junto a la descontaminación gastrointestinal o cutánea en el caso de estar indicado.

El tratamiento específico, consiste en conseguir la reducción de la metahemoglobina a hemoglobina. El tratamiento antidótico en pacientes sintomáticos es de rigor cuando los niveles de MetHb están por encima de 15%, o bien el 30% en ausencia de síntomas.



En pacientes portadores de enfermedades respiratorias crónicas o acidosis metabólica, se puede plantear su administración con cifras entre 10 y 30%.

- ❖ **Ácido ascórbico o vitamina C**, es un fármaco seguro y con pocos efectos colaterales, reductor no enzimático de la metahemoglobina, está indicado en intoxicaciones leves, con niveles de metahemoglobinemia menores al 20%.

La administración de vitamina C se realiza por vía endovenosa u oral, según la gravedad del caso, en dosis de 1 g cada 6 u 8 horas, en adultos y en niños 50-100 mg/kg/día, cada 6 u 8 horas.

Preparación.

1g intravenoso en 100 mL de suero glucosado el 5%, a pasar en 15 minutos.

Nota: Su uso está controvertido ya que solo puede reducir un 10% de la MetaHb

- ❖ **Azul de metileno**, es el antídoto de elección para intoxicaciones moderadas y severas. Actúa como un cofactor de la metahemoglobina reductasa NADPH dependiente o diaforasa 2. En presencia de NADPH y diaforasa 2, el azul de metileno es reducido a azul de leucometileno, el cual reduce directamente la metahemoglobina. Esto resulta en la inducción de dicha enzima, acelerando la conversión de metahemoglobina en hemoglobina. En ausencia de azul de metileno ésta reacción es limitada.

Los pacientes sintomáticos o los que tengan niveles de metahemoglobinemia mayores al 30%, deben ser tratados con éste antídoto.

La dosis de azul de metileno a administrar en adultos y niños es de 1 a 2 mg/kg (0,1 a 0,2 mL/kg de la solución al 1%) por vía IV, a pasar en 15 minutos, (en los casos graves, la dosis inicial será de 2 mg/Kg).

La metahemoglobinemia se corrige en 30-60 minutos.

Preparación.

1 mg/kg intravenoso en 50-100 mL de suero glucosado al 5%, a pasar en 15 minutos.

Esperar 60 min, valorar clínicamente y, si los síntomas no resuelven, se puede repetir una segunda dosis.

Nunca se debe sobrepasar la dosis de 7 mg/kg/día, ya que en este caso estaría causando mayor metahemoglobinemia – (el azul de metileno es un agente oxido-reductor).

Observaciones.

- Produce color azul transitorio en piel y orina.
- Contraindicada la vía SC (puede producir necrosis) e intratecal.
- Contraindicado en pacientes con déficit del enzima G6PDH ya que puede producir hemólisis. En estos casos administrar ácido ascórbico (1g/h, máximo 10g).
- Contraindicado en insuficiencia renal grave.

Ante la falla del tratamiento con azul de metileno, se deben considerar las siguientes posibilidades:

- 1- El agente oxidante no ha sido removido por inadecuada descontaminación.
- 2- Estamos ante una deficiencia de G6PD o de diaforasa 2.
- 3- La causa de cianosis no es por la presencia de metahemoglobina sino de sulfohemoglobina (algunas de las drogas que producen metahemoglobinemia también pueden causar sulfohemoglobinemia)

Nota: paradójicamente, el azul de metileno puede actuar como un agente oxidante y producir metahemoglobinemia o anemia hemolítica. Ambas entidades son producidas por un daño oxidante en diferentes localizaciones dentro del eritrocito. Pudiendo la metahemoglobinemia progresar o no a hemólisis.



Tratamiento de metahemoglobinemias tóxicas		
Metahemoglobinemia	Síntomas	Tratamiento
< 15%	Leve cianosis distal	Control Clínico
15 a 29%	Cianosis	1ª opción: Azul de metileno 2ª opción: Vitamina C
	Cianosis más otros síntomas de hipoxia	Azul de metileno
> 15%	Hipoxia severa	Azul de metileno

La aparición de hemólisis, con la administración de azul de metileno puede presentarse especialmente en pacientes con déficit de G6PD. Esto se debe a que el principal antioxidante celular, el glutatión, necesita para mantenerse reducido del NADPH generado en la vía de las pentosas. Este estado reducido le permite al glutatión actuar como agente protector contra la hemólisis y la metahemoglobinemia. Por lo tanto, los pacientes con déficit de G6PD, no generaran la suficiente cantidad de NADPH, para reducir al glutatión y al azul de metileno exógenamente administrado, depleciona las reservas de glutatión reducido. Esta competición por el NADPH, entre el glutatión y el azul de metileno es postulada como la causa de la hemólisis inducida por el azul de metileno.

Por lo expuesto anteriormente, cuando el tratamiento con azul de metileno falla, se debe sospechar la posibilidad de deficiencia de G6PD y evitar la administración de dosis repetidas por el riesgo de producir una hemólisis inducida por azul de metileno

EFECTOS ADVERSOS DEL AZUL DE METILENO	
Dolor precordial	Disuria
Disnea	Polaquiuria
Temblor	Inquietud
Anemia hemolítica (con dosis altas en pacientes con déficit de G6PD)	Metahemoglobinemia (con dosis altas)

La exanguineotransfusión y la cámara hiperbárica, son las opciones terapéuticas ante la falta de respuesta al tratamiento con azul de metileno, generando ambas indicaciones controversias.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Curci O: "Toxicología". 2ª Ed. López Libreros Editores. Buenos Aires, Argentina, 1994.
2. Barlotti - Albiano. "Metahemoglobinemia por Nitratos y Nitritos: ¿Una Patología Siempre Diagnosticada? Boletín De Farmacoterapéutica y Toxicología. Año 96, Abril, P 3.
3. Dreisbach R., True Bev-Lorraine: "Manual de Toxicología Clínica". 7ª Ed. Manual Moderno. México, 2003.
4. DrugDex system. En Thomson Micromedex Healthcare 2.0. Consultado en www.thomsonhc.com (14/01/2013).
5. Ellenhorn. "Medical Toxicology and Diagnosis and Treatment of Human Poisoning". 1 y 2 Edición.
6. Gimenez, R. Vallejo, N. "Manual De Toxicología Infantil"
7. Goldfrank L., Flomenbaum N., Lewin N.: "Toxicologic Emergencies". 5ª Ed. Appleton & Lange. Connecticut, U.S.A., 1994.
8. Nogué Xarau S. Intoxicaciones Agudas - Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Cl. Barcelona, España, 2010
9. Repetto Jiménez, M., Repetto Kuhn, G., "Toxicología Fundamental", 4ª Ed. Díaz de Santos, Madrid, España, 2009.
10. Ryczel, M. E. - Presencia en el agua de bebida de nitratos y nitritos y su impacto sobre la salud – ATA Informa 25 Año 20, Número 71. Abril 2006
11. Talamoni M, Crapanzano G, Greco V.: "Guía de diagnóstico y tratamiento en toxicología". 1ª Ed. Eudeba, Buenos Aires, Argentina, 2014.