

METAHEMOGLOBINEMIA GRAVE DE ORIGEN DESCONOCIDO: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ÁCIDO ASCÓRBICO

AUTORES:

CASTELLANO, FJ

Médico de planta del Servicio de Toxicología Hospital de Niños H.I.A.E.P "Sor María Ludovica" La Plata. Especialista de Guardia Médico (Toxicología) en el Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández" de CABA.

MONGES, LA

Médica de planta del Servicio de Toxicología del Hospital de Niños H.I.A.E.P "Sor María Ludovica" La Plata.

MARTINEZ, MF

Médica pediatra. Ex Jefa de residentes del Servicio de Clínica Pediátrica del Hospital de Niños H.I.A.E.P "Sor María Ludovica" La Plata.

AGUIRRE CÉLIZ, AI

Jefa del Servicio de Toxicología del Hospital de Niños H.I.A.E.P "Sor María Ludovica" La Plata.

Correspondencia:

Fabriciojcastellano@hotmail.com

RESUMEN

La metahemoglobina es una forma oxidada de la hemoglobina que en un valor mayor a 1% en adultos y a 2% en lactantes, que genera anemia funcional e hipoxia tisular. Puede ser adquirida o congénita. La forma adquirida es más frecuente y suele ocurrir cuando se sobrepasa los mecanismos reductores de protección. El azul de metileno es el antídoto de primera elección. En caso de no contar con este, debe considerarse el uso de ácido ascórbico. La instauración de un tratamiento rápido y eficaz disminuye los efectos potencialmente fatales. Reportamos el caso de un paciente de 2 años que ingresa a la guardia pediátrica con cianosis generalizada refractaria a la oxigenoterapia.

PALABRAS CLAVES: Metahemoglobinemia, azul de metileno, Vitamina C, ácido ascórbico.

SUMMARY

Methemoglobin is an oxidized form of hemoglobin that in a value greater than 1% in adults and 2% in infants generates functional anemia and tissue hypoxia. It can be acquired or congenital. The acquired form is more frequent and usually occurs when the protective reducing mechanisms are exceeded. Methylene blue is the first-line antidote. If such is not available, the use of ascorbic acid should be considered. Choosing a fast and effective treatment decreases the potentially fatal effects. We report the case of a 2-year-old patient who enters the pediatric ward with generalized cyanosis refractory to oxygen therapy.

KEYWORDS: Methemoglobinemia, methyleneblue, Vitamin C, Ascorbic Acid.

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia se origina cuando el grado de oxidación del hierro contenido en el grupo hemo supera los mecanismos compensadores de los hemáties, produciendo un aumento en la afinidad de las moléculas de oxígeno (O₂). Esto provoca un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno, interfiriendo con el suministro de este a los tejidos, generando anemia funcional e hipoxia tisular¹. La metahemoglobinemia puede ser congénita o adquirida. Esta última es la más frecuente, siendo su causa principal la administración de ciertos fármacos como la dapsona, antipalúdicos, sulfonamidas, anestésicos locales entre otros o la exposición a agentes oxidantes como nitritos, nitratos y óxido nítrico². El azul de metileno es el antídoto específico para la metahemoglobinemia adquirida³. Cuando este no está disponible, debe considerarse el tratamiento alternativo con ácido ascórbico⁴. La sospecha clínica y la elección de un tratamiento rápido y eficaz disminuyen los efectos potencialmente fatales de esta entidad. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de una patología de baja incidencia, con buena respuesta a un tratamiento de segunda línea.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 3 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia, que es llevado a la guardia de emergencias por familiares por pérdida de conciencia y cianosis generalizada de aparición brusca.

Al momento del ingreso, al examen clínico se destaca la cianosis central y periférica, frecuencia cardíaca de 125 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria regular de 26 por minuto, normotenso, afebril y saturación de O₂ de 92% aire ambiente en descenso. Se decide su ingreso a terapia intensiva para cuidados de mayor complejidad, requiriendo asistencia ventilatoria mecánica con FiO₂ al 100%.

Dentro de los exámenes complementarios realizados se destacan:

- Radiografía de tórax y electrocardiograma dentro de parámetros normales
- Laboratorio hemograma: leucocitos $11 \times 10^3/L$ (fórmula conservada); hemoglobina 12,7 g/dL; hematocrito 41%
- Estado ácido base - ionograma: pH 7,34; pO₂ 69,2 mmHg; StO₂ 296%; pCO₂ 231,5 mmHg; bicarbonato 18,8 mmol/L; exceso de bases -16 mmol/L; Na⁺ 136,2 mmol/L, K⁺ 3,6 mmol/L
- Glucosa 94 mg/dL; calcio total: 9,6 mg/dL; creatinina 0,7 mg/dl, urea 19 mmol/L; Tiempo de Protrombina 72%.

A pesar de la administración de oxígeno, no se observa mejoría de los síntomas del paciente, persistiendo la cianosis por lo que se interconsulta a nuestro servicio. Se sospecha el diagnóstico de metahemoglobinemia de origen tóxico, por lo que se decide la colocación de sonda nasogástrica y aspiración del contenido gástrico, sin rescate de medicación o sustancia sospechosa. Se indica carbón ac-

tivado 1 gramo/kg/dosis y extracción de sangre para dosaje de metahemoglobina, evidenciándose sangre color chocolate y obteniendo un resultado de metahemoglobina de 58,6%.

Ante la clínica y los resultados de laboratorio se plantea el diagnóstico de metahemoglobinemia. Debido a la falta de Azul de metileno se inicia tratamiento con vitamina C a 600 mg en infusión continua en 1 hora, constatándose mejoría clínica inmediata. A los 10 minutos presenta frecuencia cardiaca de 100 lpm, temperatura: 36,5 °C, saturación de O₂: 99% con ventilación asistida y disminución de la cianosis facial, resolviendo esta última a las 2 horas. Se solicita control de metahemoglobinemia a las 6 horas del primer dosaje donde se evidencia un marcado descenso a 34% acompañándose de la mejoría clínica antes descrita. A las 36 horas de ingreso, el paciente presenta resultados de laboratorios dentro de parámetros normales, persistiendo asintomático, por lo que se decide su extubación, resultando de forma exitosa, y recibe el alta hospitalaria al 5° día de internación. Tras una anamnesis exhaustiva sobre consumo de agua de pozo, exposición a tinturas, medicación existente en el hogar, entre otras causas, no se logró identificar el posible agente causal. Se plantea el diagnóstico de metahemoglobinemia congénita, por lo que continuó en seguimiento multidisciplinario en hospital consultante para confirmación diagnóstica.

DISCUSIÓN

La metahemoglobinemia es una entidad poco frecuente pero potencialmente letal. Se produce cuando la oxidación del hierro del grupo hemo de los hematíes supera los mecanismos compensadores, pasando al estado férrico, siendo funcionalmente incapaz de transportar oxígeno y dióxido de carbono. La oxidación del hierro en estado ferroso (Fe²⁺) a su forma férrica (Fe³⁺) ocurre de manera constante en el organismo, revirtiéndose normalmente gracias a la acción de diversos mecanismos compensadores como el sistema enzimático de reducción, compuesto por NADPH-MHb reductasa y el citocromo b5 reductasa⁵. Los valores normales de metahemoglobina, expresados como porcentaje de la hemoglobina total, son hasta 1% en el adulto, 2% en lactantes y 4% en los prematuros⁶.

La metahemoglobinemia puede ser adquirida o congénita. Esta última se debe a la deficiencia en los glóbulos rojos o en otros tejidos de citocromo-b5 reductasa dependiente de la NADPH⁷. La forma adquirida es más frecuente y suele ocurrir por ingesta o exposición a través de la piel a un agente oxidante que genera el aumento de la producción de metahemoglobina, sobrepasando los mecanismos reductores de protección que actúan normalmente¹.

Las principales causas de metahemoglobinemia adquirida se presentan en la Tabla 1. El cuadro clínico se caracteriza por anemia funcional e hipoxia tisular. Los síntomas dependen del nivel de metahemoglobinemia alcanzado. La cianosis es el

TABLA 1: CAUSAS DE METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA

Fármacos:	Condiciones médicas	Diversos
Anestésicos locales: Benzocaína, lidocaína, prilocaína. Antimicrobianos: cloroquina, dapsona, primaquina Sulfonamidas sulfasalazina, sulfanilamida, sulfatiazida, sulfapiridina, sulfametoxazol Analgésicos: fenazopiridina, fenacetina Nitritos y nitratos: óxido nítrico, nitroglicerina, nitroprusiato, nitrousóxido, nitrato de plata, nitrato de sodio, nitrito de isobutilo Otros fármacos: flutamida, fenobarbital, metoclopramida,	Sepsis Anemia falciforme (crisis) Insuficiencia cardíaca Déficit genético de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa Déficit genético de adenin-dinucleótidoMeta hemoglobinreductasa	Edad inferior a 3 años Infección gastrointestinal Aminofenoles, azul de metileno, cloruro de potasio, bismuto, bromatos, cloratos, productos químicos industriales (nitrobenceno, nitroetano, herbicidas)

Factores predisponentes de metahemoglobinemia adquirida⁸

signo más característico y llamativo, suele aparecer a partir de niveles de entre 10-20 % de la hemoglobina total. La hipoxia desencadena una reacción simpática caracterizada por ansiedad, irritabilidad y taquicardia. En etapas avanzadas se puede encontrar disnea, convulsiones, alteración del estado de conciencia, colapso cardiovascular y coma⁸. Ver Tabla 2.

La metahemoglobinemia puede sospecharse ante un paciente con cianosis cuya pO₂ obtenida por gases en sangre arterial que resulta normal. El color de la sangre

TABLA 2: GRADO DE METAHEMOGLOBINEMIA

Metahemoglobinemia	% del total de metahemoglobina	Síntomas
< 1,5 g/dl	<10 %	Ausencia
1.5-3.0 g/dl	10-20 %	Cianosis, color achocolatado de la sangre
3.0-4.5 g/dl	20-30 %	Ansiedad, mareos, cefaleas, taquicardia
4.5-7.5 g/dl	30-50 %	Fatiga, vértigo, confusión, taquipnea, taquicardia
7.5-10.5 g/dl	50-70 %	Coma, convulsiones, arritmias, acidosis
>10.5 g/dl	>70 %	Muerte

Manifestaciones clínicas según niveles de metahemoglobinemia⁵.

en un paciente con metahemoglobinemia suele ser rojo oscuro, chocolate o azulado y, a diferencia de la desoxihemoglobina, este no cambia con la adición de oxígeno⁹. En cuanto al tratamiento, si la causa es por ingesta de un agente o fármaco, para disminuir su absorción se puede utilizar carbón activado, en dosis de 1 g/kg/dosis vía oral o por sonda nasogástrica y repitiendo la dosis cada seis horas, según la evolución, suministrando oxígeno al 100%¹⁰.

Si bien el azul de metileno es el antídoto más eficaz, puede que no se encuentre en unidades de salud, no llegar en tiempo y forma para ser administrado desde el centro de toxicología de referencia o, inclusive, no producir la respuesta esperada. Incluso, en los pacientes que presentan déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), este podría ser perjudicial. Frente a estas situaciones, la administración de ácido ascórbico debe ser considerada como tratamiento inicial. Algunos autores indican que administrado a dosis altas (50-100 mg/kg/día, cada 6 u 8 horas), actúa en forma rápida, eficaz y segura cuando los valores de metahemoglobina son menores a 20%. Por otra parte, es un fármaco seguro y con pocos efectos colaterales, siendo un agente reductor no enzimático¹¹⁻¹³.

En pacientes sintomáticos o con valores mayores a 30%, el azul de metileno es el antídoto específico, y se emplea a 1-2 mg/kg/dosis en una dilución al 1% o 2% por vía endovenosa en infusión durante 3-5 minutos. Sus efectos deben observarse dentro de la primera hora de administración^{5,13,15}.

CONCLUSIÓN

Si bien el tratamiento más eficaz para los casos de metahemoglobinemia con valores mayores a 20 % es el azul de metileno, si este no está disponible, el ácido ascórbico parece ser una alternativa viable. Incluso en pacientes con deficiencia de G6PD puede ser considerada de primera línea. El uso de ácido ascórbico debe ser tenido en cuenta de forma inicial debido a los escasos efectos adversos que presenta. En nuestro caso, el agente responsable fue de origen desconocido y presentaba criterio de utilización de azul de metileno. Ante la falta de este se decidió la aplicación de ácido ascórbico en monoterapia, obteniendo una respuesta clínica favorable en 2 horas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Wall LJ, Wong LJ, Kinderknecht LK, Fariori CL, Gabbay DS. Two cases of methemoglobinemia: In a military community hospital. *Can Fam Physician*. 2016; 62(2): 140–144.
2. Sunilkumar MN. Acute dapsona poisoning in a 3-year-old child: Case report with review of literature. *World J Clin Cases*. 2015; 3(10): 911-914.
3. Román L, Buño Soto A, Alcaide Martín MJ, Fernández Calle P, Oliver Sáez P. Mujer de 18 años con metahemoglobinemia tras utilización de crema anestésica tópica. *Rev Lab Clin*. 2011; 4(1): 45-49.
4. Dhibar DP, Sahu KK, Jain S, KumariS,Varma SC. Methemoglobinemia in a case of paint thinner intoxication, treated successfully with vitamin C. *J Emerg Med*. 2018; 54 (2): 221-224.
5. Nolla,J. Metahemoglobinemia de origen toxico. Morán Chorro I, BaldiráMartínezde Irujo J, Marruecos-Sant L, NoguéXarau S. *Toxicología Clínica*. Editorial Difusión Jurídica y Temas de Actualidad, Madrid, España,2011: 381-388.
6. Orlandi M, Amadi M, Goldaracena PX, Pérez F. Cianosis en un paciente de 14 años. Presentación de un caso de metahemoglobinemia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e429-e432.
7. Gupta K, Jha M, Jadon RS, Sood R. Case of methaemoglobinemia caused by tree oils and kerosene. *BMJ Case Rep*. [Internet] 2017 Sep 23 (citado 4/11/19). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747665/>
8. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired Methemoglobinemia: A retrospective series of 138 Cases at 2 Teaching Hospitals. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83: 265-273.
9. Banimahd F, Loo T, Amin M, Ahadiat OR, Chakravarthy B, Lotfi-pour S. A Rare but Important Clinical Presentation of Induced Methemoglobinemia. *West J Emerg Med*. 2016;17(5)627-629.
10. Kedar PS, Gupta V, Warang P, Chiddarwar A, MadkaikarM. Novel mutation (R192C) in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase deficiency in eight Indian patients associated with autosomal recessive congenital methemoglobinemia type-I. *Hematology*. 2018; 23 (8): 567-573.
11. Lee KW, Park SY. High dose Vitamin C as treatment of methemoglobinemia. *M J Emerg Med*. 2014; 32(8): 936.
12. Park SY, Lee KW, Kang TS. High-dose vitamin C management in dapsona-induced methemoglobinemia. *Am J EmergMed*. 2014; 32(6): 684
13. Saracco AS. Recomendaciones para la atención de las metahemoglobinemias tóxicas. 2016. Departamento de Toxicología. Ministerio de Salud. Gobierno de Mendoza. [Internet] 2016 Dic 17 (citado 4/11/19). Disponible en: <http://www.salud.mendoza.gov.ar/wpcontent/uploads/sites/16/2016/12/Recomendaci%C3%B3n-para-la-Atenci%C3%B3n-de-las-Metahemoglobinemias-T%C3%B3xicas.pdf>
14. Katabami K, Hayakawa M, Gando S. Severe Methemoglobinemia due to Sodium Nitrite Poisoning. *Case Rep Emerg Med*. 2016; 2016: 9013816. Published online 2016 Aug 3. DOI: 10.1155/2016/90138164
15. Rino PB, Scolnik D, Fustiñana A et al. Ácido ascórbico para el tratamiento de la metahemoglobinemia: la experiencia de un gran hospital pediátrico de atención terciaria . *Am J Ther*. 2014; 21: 240-3.