

Centro Nacional de Toxicología

INTOXICACIÓN POR SUSTANCIAS METAHEMOGLOBINIZANTES. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 39 PACIENTES

Dr. Jesús Martínez Cabrera y Dr. Raúl Velázquez Ogando

RESUMEN

Con el propósito de caracterizar las intoxicaciones por sustancias formadoras de metahemoglobina, desde los puntos de vistas etiológico, clínico y terapéutico, se realizó un estudio retrospectivo de 39 pacientes egresados del Centro Nacional de Toxicología en el período de 1988 a 1995, con este diagnóstico. Se encontró que los nitritos en forma de sales constituyeron la principal causa de intoxicación (71,05 %). Los síntomas aparecieron generalmente en la primera hora. La cianosis apareció en el 97,37 % de los pacientes. Las cifras de metahemoglobina no se relacionaron con la magnitud ni la severidad de la intoxicación. El tratamiento con vitamina C resultó ineficaz en reducir las cifras de metahemoglobina, no así el azul de metileno que logró reducir los valores por debajo del 2 % en los casos en que se usó. No se presentaron complicaciones y la estadía hospitalaria fue, como promedio, 48 h.

Descriptores DeCS: METAHEMOGLOBINA/envenenamiento, METAHEMOGLOBINA/análisis; AZUL DE METILENO/uso terapéutico; ACIDO ASCORBICO/uso terapéutico.

La aparición de pacientes con coloración azul de la piel y las mucosas, sin aparente dificultad respiratoria, llamó la atención de los médicos desde la antigüedad. Hipócrates¹ cita la presencia de cianosis en pacientes que habían ingerido carnes "curadas" con extractos de raíces y tierra.

Algunos compuestos químicos son capaces de mediar la oxidación de la hemoglobina (Hb). El hierro contenido en el grupo hemo es susceptible a la oxidación química, cambia su valencia de forma ferrosa a férrica. A pesar de que la oxidación espontánea de la Hb ocurre ininterrumpidamente, el organismo cuenta con

mecanismos que le permiten mantener los niveles de metaHb por debajo del 2 %.²

El principal sistema reductor de la metaHb es la metahemoglobina reductasa NADH dependiente o diaforasa I, el dinucleótido de adenina-niacina (NADH) proviene de la glicolisis aerobia. La enzima cataliza más del 95 % de la metaHb producida en el organismo, el resto es catalizada por la metahemoglobina reductasa NADPH dependiente (diaforasa II). El ciclo de las pentosas suministra el NADPH que actúa como cofactor del sistema, su disminución limita la actividad de la enzima.^{3,4}

Varios compuestos oxidantes provocan la conversión de HbFe^{2+} a metaHb Fe^{3+} y reducen así la oxigenación hística por 2 mecanismos:

- . La metaHb no puede transportar oxígeno (O_2) ni dióxido de carbono (CO_2), por lo tanto su presencia reduce la capacidad transportadora de la sangre.
- . La presencia de Fe^{3+} cambia la configuración tetramérica del grupo hemo y reduce la liberación de O_2 a los tejidos, pues la HbFe^{3+} tiene mayor afinidad por el O_2 ; desplaza la curva de disociación de la Hb a la izquierda.

En presencia de hipoxia, secundaria a la metaHb , los eritrocitos se encuentran incapacitados de obtener energía de la glicolisis aerobia, del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria. La producción de NADPH por el ciclo de las pentosas suple este déficit. El azul de metileno actúa como un importante cofactor del ciclo de las pentosas.

Con independencia de otros factores agudos producidos por el agente oxidante (hipotensión y taquicardia, en el caso de los nitritos) las manifestaciones clínicas en los pacientes con metahemoglobinemia dependen de la magnitud de la metaHb y la susceptibilidad del paciente a la hipoxia (por ejemplo: presencia de enfermedad coronaria o pulmonar).⁵ La cianosis puede aparecer en pacientes asintomáticos, dada la pigmentación oscura de la metaHb .³ La cianosis de los labios y las mucosas requieren de niveles de metaHb superiores al 10 %.

La aparición de otros síntomas y su correlación con los niveles de metaHb depende de la presencia de enfermedades de base. En personas sanas, valores de metaHb por debajo del 30 % no producen síntomas o provocan manifestaciones mínimas como

fatiga y cefalea, entre 30 y 50 % producen depresión moderada del sistema nervioso central (SNC) y el aparato cardiovascular, entre 50 y 70 % aparece estupor, bradicardia, depresión respiratoria, convulsiones, arritmias cardíacas y acidosis metabólica y niveles por encima del 70 %, por lo general, no son compatibles con la vida.

Como resultado de la ampliación del trabajo por cuenta propia y la proliferación del expendio de alimentos en las calles, preparados por personas que le añaden sales de nitritos para lograr un sabor similar al del jamón, sin tener en cuenta el modo de preparación, la cantidad añadida, ni el tiempo de consumo después de su elaboración es posible la aparición de intoxicaciones masivas por sustancias metahemoglobinizantes. Esta situación nos motivó a realizar el presente estudio con el objetivo de identificar las principales sustancias químicas formadoras de metaHb involucradas en intoxicaciones agudas, describir las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas y relacionarlas con los niveles de metaHb , así como evaluar el tratamiento indicado a estos pacientes.

MÉTODOS

Revisamos las historias clínicas del archivo del Hospital Militar Central «Carlos J. Finlay» que tenían diagnóstico al egreso de intoxicación por sustancias formadoras de metahemoglobina u otro similar; todos provenían del Centro Nacional de Toxicología (CENATOX) entre los años 1988 y 1995. De 41 casos que tenían este diagnóstico, en 2 se comprobó que los niveles de metaHb al ingreso, no rebasaban el 2 %. De las 39 historias clínicas restantes recogimos los datos de edad, sexo, circunstancias de la intoxicación, tiempo

entre el contacto con la sustancia química y la aparición de los síntomas y entre el contacto y la atención médica, manifestaciones clínicas, niveles de metaHb antes y después del tratamiento, terapéutica utilizada, complicaciones y estadía hospitalaria.

Con los datos recogidos, confeccionamos tablas de frecuencia y sometimos a análisis estadísticos descriptivos. Comparamos los resultados con los de otros autores.

RESULTADOS

De los 39 pacientes estudiados, el 74,31 % (n=29) correspondió al sexo masculino, la edad promedio fue de 33 años, el más joven resultó ser un varón de 16 años intoxicado accidentalmente por dapsone y el de mayor edad, una anciana de 61 años que hizo un intento suicida al ingerir anilina. Con la excepción de esta paciente, el resto fueron intoxicaciones accidentales.

Predominaron los nitritos en forma de sales que siempre aparecieron como aditivos a los alimentos, ya sea con el propósito de preservarlos (3 pacientes), cambiarles el sabor (5 pacientes) o confundidos con la sal común (24 pacientes). En segundo lugar se encuentra el propanil (surcopur), herbicida de amplio uso en el cultivo del arroz, responsable de intoxicaciones accidentales por vía inhalatoria al violarse las medidas para el uso seguro de este plaguicida. Le siguieron, en orden de frecuencia, la anilina y el dapsone. No pudimos conocer el agente causal en 2 pacientes (tabla 1).

Incluimos entre los casos estudiados, los provenientes de un campamento agrícola donde se afectaron 17 obreros al ingerir viandas cocidas con nitrito de sodio.

Las manifestaciones clínicas aparecieron casi inmediatamente después de la ingestión de los alimentos, las gastro-intestinales (vómitos, dolor abdominal y diarreas) fueron las primeras. La cianosis se presentó, por lo general, en la primera hora.

TABLA 1. Sustancias productoras de metahemoglobinemia

Sustancia	Sexo		Total	%
	Masculino	Femenino		
Nitrito de sodio	23	9	32	86,84
Propanil	3	-	3	7,89
Dapsone	1	-	1	2,63
Anilina	-	1	1	2,63
Desconocida	2	-	2	5,26
Total	29	10	39	100,00

Fuente: Archivo clínico. Hospital Militar "Dr. Carlos J. Finlay".

Los síntomas aparecieron de forma tardía en los pacientes de intoxicación por dapsone (96 h) y a la exposición prolongada y recurrente a propanil. Por lo general todos los pacientes acudieron en busca de ayuda médica entre los 20 min y las 2 h, después de aparecer los síntomas.

Las principales manifestaciones clínicas las enumeramos en la tabla 2. No hubo cianosis en una paciente (intoxicación por anilina) a pesar de presentar valores de metaHb del 23 %.

TABLA 2. Síntomas y signos al ingreso. Intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes

Síntomas y signos	No.	%
Vómitos	12	31,58
Dolor abdominal	8	21,05
Diarrea	10	26,32
Cianosis	37	97,37
Taquicardia	10	26,32
Hipotensión	8	21,05
Disnea	9	23,68
Coma	2	5,26

Fuente: Archivo clínico. Hospital Militar "Dr. Carlos J. Finlay".

Los niveles de metaHb oscilaron entre 3,6 y 68 % (media aritmética 24,00, desviación estándar 16,85). Hubo toma del sensorio en solo 2 pacientes en los que se evidenciaron los niveles de metaHb más elevados al ingreso.

La medida terapéutica más utilizada fue la vitamina C, sola (n=21; 55,26 %) o asociada al azul de metileno (n=16; 15,79 %). Este último se empleó como único antídoto en 11 pacientes (28,95 %). En 2 pacientes, antes de llegar al Centro Nacional de Toxicología, se usó oxígeno y atropina, esta última posiblemente al considerar el facultativo que el herbicida propanil se trataba de una sustancia inhibidora de la colinesterasa.

En 26 pacientes se determinaron los niveles de metaHb después del tratamiento. En aquéllos en que se utilizó la vitamina C sola, la disminución de las cifras de metaHb fue despreciable. El azul de metileno se utilizó en los casos con mayor cantidad y gravedad de síntomas y niveles de metaHb más elevados. La reducción de las cifras fueron significativas, siempre por debajo del 2 % de metaHb, utilizando sólo una dosis.

No se reportaron complicaciones en los casos estudiados. La estadía hospitalaria media fue de 48 h (entre 24 y 96 h).

DISCUSIÓN

Las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes en la población adulta poseen caracteres diferenciales a las presentadas en niños. En la edad pediátrica se encuentra fundamentalmente en lactantes, que son más lábiles a la formación de metaHb pues la Hb fetal se transforma más fácilmente en metaHb, presentan un déficit relativo de diaforasa I y tienen mayor posibilidad de desarrollar acidosis metabólica (mayor formación de radical superóxido). La poca acidez del jugo gástrico permite desarrollar bacilos coliformes reductores de los nitratos a nitritos, los cuales tienen mayor poder oxidante. La fuente fundamental de intoxi-

cación en esta edad es el agua contaminada con materia fecal, fertilizantes, plaguicidas y los alimentos (fórmula basal de carne conservada inadecuadamente).⁶

En el adulto, el origen de las intoxicaciones agudas es fundamentalmente por alimentos contaminados con sustancias oxidantes, fundamentalmente por nitritos. Nuestra casuística coincide con lo señalado por la literatura,⁷ sin embargo, se reporta que los casos aparecen al ingerir alimentos en los que se usó a los nitritos como preservantes. En nuestro medio, la causa fundamental es el nitrito de sodio que se confunde con la sal común. Reportes de enfermos intoxicados por dapsone³ señalan caracteres similares a los que aparecieron en nuestra paciente en cuanto a lo tardío en la aparición de los síntomas y lo moderado en la elevación de la metaHb. No tenemos una explicación para este hallazgo, una hipótesis sería que se requieren concentraciones plasmáticas elevadas de dapsone para que este ejerza su efecto oxidante sobre la Hb.

A pesar de que el CENATOX no se encuentra en un medio rural, la intoxicación por propanil ocupó el segundo lugar como agente causal. No usar los medios de protección y utilizar la aviación para aplicar este herbicida condicionan la presentación de casos (muchas veces oligosintomáticos) que requieren una exposición recurrente y prolongada al producto para que sea capaz de producir cifras de metaHb suficientes para provocar cianosis.

Las manifestaciones digestivas y el tinte achocolatado de las mucosas y la piel alarmó a los pacientes de tal modo, que apenas hubo diferencia entre el tiempo de contacto, los síntomas y la atención médica.

La cianosis constituyó el síntoma y el signo fundamental, apareció en pacientes cuyos valores de metaHb estaban por de-

bajo del 10 %. Consideramos que esto fue posible sólo porque la toma de muestra de sangre se realizó -en algunos casos- mucho después de la aparición de la cianosis.

La media aritmética y la desviación estándar de los valores de metaHb estuvieron por debajo de los reportados en series de intoxicados por sustancias metahemoglobinizantes.^{3,8,9} En nuestra casuística, la toma de la muestra de sangre no se realizó, en muchos casos, en el momento de mayor magnitud de los síntomas (sobre todo, la cianosis), esto explica la aparente no relación entre los niveles de metaHb y la magnitud y el número de los síntomas.

La vitamina C está considerada como un antídoto obsoleto en el tratamiento de las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes,¹⁰ no obstante se utiliza ampliamente, ya que es un fármaco seguro y con muy pocos efectos colaterales. El presente estudio demuestra la ineficacia de la vitamina C en reducir rápidamente los niveles de metaHb, lo que le resta interés desde el punto de vista clínico.

El azul de metileno se utilizó solo o combinado con la vitamina C y en todos los pacientes produjo una reducción en la cifra de metaHb inmediatamente después de su administración, al incrementar la re-

ducción de la metaHb eritrocitaria en presencia del NADPH producido en el ciclo de las pentosas, del cual el azul de metileno es un importante cofactor. No se recogieron efectos adversos por el uso de este fármaco; consideramos que al aplicarse en una dosis y a razón de 1 - 2 mg/kg de peso se limitó la aparición de efectos adversos.

La presencia de enfermedades cardiovasculares y respiratorias de base en pacientes intoxicados por sustancias metahemoglobinizantes ensombrece el pronóstico. En nuestra serie no aparecen reportadas complicaciones (arritmias, anemia hemolítica, *shock*, etc.). Lo anterior puede explicarse porque nuestra casuística sólo recoge los casos sobrevivientes, pues aquellos que presentan niveles de metaHb más elevados (mayores del 70 %) por lo general, no llegan con vida a recibir atención médica. Es en este grupo de pacientes, si logran sobrevivir, en los que aparecen las complicaciones propias de esta intoxicación.

La efectividad del tratamiento antidótico en unos casos, y la reducción espontánea de la metaHb en otros condicionó que la estadía hospitalaria no rebasara las 48 h. El paciente de mayor estadía fue en el que los síntomas aparecieron de forma más lenta (intoxicación por dapsone).

SUMMARY

In order to characterize the poisonings caused by methahemoglobin-forming substances from the etiological, clinical and therapeutic points of view, a retrospective study of 39 patients discharged from the National Toxicology Center from 1988 to 1995 with this diagnosis was conducted. It was found that nitrites in form of salts were the main cause of poisoning (71.05 %). Symptoms generally appeared during the first hour. Cyanosis was observed in 97.37 % of the patients. Methahemoglobin figures were not associated with the magnitude or severity of poisoning. Treatment with vitamin C was not efficient to reduce the methahemoglobin figures. However, it was possible to diminish the values under 2 % in those cases treated with methylene blue. There were no complications and hospital stay was of 48 hours as an average.

Subject headings: METHAHEMOGLOBIN/poisoning; METHAHEMOGLOBIN/analysis; METHYLENE BLUE/therapeutic use; ASCORBIC ACID/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hutt PB, Hutt PB II. A history of government regulation of adulteration and misbranding of food. *Food Drug Cosmetic J* 1984;39(2):74.
2. Smith PR. Toxic responses of the blood. En: Casarett and doull's toxicology. The basic science of poison. 4 ed. Oxford:Pergamon, 1991:268-73.
3. Lovehoy FH. Methemoglobinemia. *Clin Toxicol Rev* 1984;6(5):1-2.
4. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elseiver,1988; t34:844-52.
5. Curry S. Methemoglobinemia. *Ann Emerg Med* 1982;11:213-21.
6. Pollack ES, Pollack CV. Incidence of subclinical methemoglobinemia in infants with diarrhea. *Ann Emerg Med* 1994;24(4):652-6.
7. Askew GL, Finelly L, Genese CA, Sorhage FE, Sosin DM, Spitaly KC. An outbreak of methemoglobinemia in New Jersey in 1992. *Pediatrics* 1994;94(3):381-4.
8. Harris JC, Rumack BH, Peterson RG, Surray S, Milinkovich H. Methemoglobinemia resulting from absorption of nitrites. *JAMA* 1979;242:2869-71.
9. Yang CC, King SL. Metobromuron/metalochlor ingestion with late onset methemoglobinemia in a pregnant woman successfully treated with methylene blue. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;3(6):713-6.
10. Tung TG, Soloway RA. Fiscal antidotes needed [editorial coment]. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(5):509-11.

Recibido: 25 de septiembre de 1996. Aprobado: 19 de diciembre de 1996.

Dr. *Jesús Martínez Cabrera*. Centro Nacional de Toxicología. Hospital Militar «Carlos J. Finlay» Ave. 31 y 114, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba.