

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 155  
2ej.

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Hospital Infantil de México

'' Federico Gómez ''

TESIS CON  
VALIA DE ORIGEN

METHEMOGLOBINEMIA TOXICA: ETIOPATOGENIA Y  
TRATAMIENTO, PRESENTACION DE 5 CASOS.



T I S  
Que para obtener la especialidad en:  
P E D A T O R I A M E D I C A  
p r E N S E Ñ A N Z A n t a  
DRA. IRIS DE LA PAZ REZA ALBARRAN



Director de Tesis: DR. ELOY MENDEZ TENA

México, D. F.

1992



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
ETIOPATOGENIA .....	3
MANIFESTACIONES CLINICAS .....	8
DIAGNOSTICO .....	10
TRATAMIENTO .....	11
PRESENTACION DE CASOS CLINICOS.....	12
BIBLIOGRAFIA .....	14

## INTRODUCCION.-

La oxigenación y la desoxigenación de la hemoglobina a presión parcial de O<sub>2</sub> fisiológica requiere que la fracción hemo hierro de la deoxihemoglobina permanezca en la forma ferrosa (Fe<sup>2+</sup>). En la metahemoglobinemia, el átomo de hierro es oxidado a la forma ferrica haciendo a la molécula incapaz de unirse al oxígeno. Normalmente aproximadamente 3% de la hemoglobina es oxidada espontáneamente a metahemoglobina diariamente, pero la concentración es mantenida por abajo del 1% por la reconversión a hemoglobina por procesos metabólicos. Un cambio en este equilibrio puede resultar en cantidades incrementadas de metahemoglobina en sangre periférica y desarrollo de cianosis. Si la metahemoglobina excede de 1.5 grs /100 mlc (10% de la hemoglobina total), los individuos afectados tendrán clínicamente cianosis en un grado similar a la producida al existir 5 grs por 100 mlc. de hemoglobina desoxigenada. El color de la piel es indistinguible de la cianosis que ocurre en los desordenes cardiacos y pulmonares. Las concentraciones del 10% al 220% son bastante bien toleradas, mucho depende de la rapidez con la cual es formada; la gran mayoría de los pacientes con metahemoglobinemia de largo tiempo de evolución están asintomáticos, mientras que individuos quienes acumulan una cantidad similar de metahemoglobina en forma aguda después de la exposición a drogas o toxinas, pueden cursar con dificultad respiratoria severa. Lo cual fue lo que ocurrió en nuestros pacientes.

La metahemoglobina es un pigmento café oscuro (color chocolate) anormal e intracelular. Es posible considerar agente metahemoglobinizante a toda sustancia química que tenga la capacidad de inducir la formación de metahemoglobina por interferencia sobre la función enzimática de los mecanismos de redox (oxidorreducción) de la hemoglobina, con la consecuente imposi-

(2)

bilidad de esta para transportar oxígeno.

## ETIOPATOGENIA.-

En general se consideran 3 principales causas que determinan un aumento cronomal en la concentración de metahemoglobina: deficiencia hereditaria de hemoglobina M; deficiencia enzimática hereditaria y metahemoglobinemia tóxica, la cual constituye la causa de presentación de los casos clínicos que nos ocupan.

La metahemoglobinemia tóxica es mas común que la hereditaria y suele ocurrir después de la exposición a un gran número de agentes químicos. El trastorno se produce cuando las deficiencias oxidativas superan la capacidad protectora de los eritrocitos para reducir la metahemoglobina. Diversos agentes químicos tienen una acción directa, mientras que otros son capaces de convertir la hemoglobina en metahemoglobina solo después de que su estructura ha sido alterada por mecanismos de biotransformación. El mecanismo de acción de los agentes oxidantes directos es mas fácil de entender, ya que bloquean la fijación del oxígeno, en tanto que la acción indirecta puede ocurrir por interferencia con el funcionamiento enzimático de la metahemoglobina reductasa; en estos casos aun no esta claro el mecanismo exacto de acción.

La oxidación directa del ión ferroso del hem puede ser causada por ferrocianuro, tartrato ferrico, cobre divalente cromato y colorantes con elevado potencial de oxidación-reducción. Se han propuesto mecanismos mas complejos para compuestos amínicos y nitrocompuestos aromáticos, además de los colorantes derivados de la anilina, estas sustancias pueden convertirse en productos de biotransformación que actúan directamente co-

no oxidantes o bien participar en una oxidación acoplada con la oxihemoglobina. Los nitritos, considerados como poderosos agentes reductores comprenden un grupo de compuestos químicos que generan metahemoglobina con mayor frecuencia.

Cuando se ingieren nitratos, la flora bacteriana intestinal los reduce a nitritos (principalmente en niños), lo que permite su absorción y eventualmente induce la metahemoglobinemia. Esta transformación no es indispensable pues los nitratos pueden reducir la hemoglobina por se.

Las causas mas comunes de metahemoglobinemia adquirida en individuos normales es consecuencia de la exposición de diversos agentes oxidantes. Las causas mas comunes de metahemoglobinemia adquirida son los nitritos y los nitratos. El nitrito de sodio, que se usa como conservador, ha provocado muchos casos por intoxicación accidental. Los lactantes y los niños pequeños son especialmente vulnerables a los nitratos en altas concentraciones en el suministro de agua, que por lo común se debe a la contaminación con fertilizantes agrícolas.

Algunos medicamentos tienen propiedades oxidantes. También puede adquirirse como consecuencia de la absorción excesiva por la piel de colorantes oxidantes, como los compuestos de anilina.

Se han demostrado no solo la vía oral y absorción por piel sino también por vía respiratoria. Respecto a esta última, experimentalmente se describió disminución de la presión sanguínea en incremento en la frecuencia cardíaca 10 segundos después de la inhalación del agente, un efecto máximo después de 30 segundos y un retorno a los niveles iniciales a los 90 segundos, tales efectos se han validado en el caso de los nitritos.

CLASIFICACION DE AGENTES CAUSALES MAS COMUNES DE METHEMOGLOBINEMIA

I. Hereditaria

- a) Hemoglobina M
- b) Deficiencia enzimática metahb-reductasa

II. Adquiridas o tóxicas

a) Oxidantes directos

- 1. Gases nitrosos: soldadura de arco
- 2. Nitratos: de plata y en alimentos
- 3. Nitritos de amilo, butilo e isobutilo
- 4. Nitroglicerina
- 5. Quinonas: cloro y primaquina.

b) Oxidantes indirectos

- 1. Anilinas
- 2. Benzocafina
- 3. Clorobenceno
- 4. Fenacetina
- 5. Nitrobenzenos
- 6. Nitrofenol
- 7. Trinitrotolueno
- 8. Sulfonamidas

(3)

AGENTES INDUSTRIALES FORMADORES DE METAHEMOGLOBINA

Anilina  
Anilina (orto y paraisómeros)  
Dimetilaminilina  
Dinitrobenzeno (todos sus isómeros)  
Dinitrotolueno  
Monometilaminilina  
p-Nitroanilina  
Nitrobenzeno  
p- Nitroclorobenzeno  
Trifluoruro de nitrógeno  
n-Tropilnitrato  
Tetranitrometano  
o-Toluidina  
Xilidina

Deficiencia hereditaria de hemoglobina M.- Las metahemoglobinas asociadas con una estructura anormal de hemoglobina se deben a la presencia en el hem de hierro en estado férrico. A su vez, esta consecuencia es determinada por la sustitución de histidina por tirosina en la zona de fijación de hem en las dos variantes de cadenas alfa y beta. Aparentemente estas anomalías incrementan la disociación del hem, pues hacen al hierro mas susceptible al oxígeno molecular. Incluso cuando la actividad de la NADH reductasa es normal, estabiliza la forma de metahemoglobina, de manera que el mecanismo normal de reducción de esta resulta ineficaz.

#### Deficiencia enzimática hereditaria.-

La capacidad limitada de los eritrocitos de individuos homocigotos, con metahemoglobinemia hereditaria que no depende de una hemoglobina anormal, corresponde a un modo de herencia autosómica recesiva que determina deficiencia de reductasa de metahemoglobina.

### III.- MANIFESTACIONES CLINICAS

La sintomatología está determinada no solo por la concentración de metahemoglobina, sino tambien por su tasa de formación y por la duración de la acción, factores que dependen a su vez de la intensidad de la exposición y del tipo específico de agente causal.

Los principales efectos adversos en la inducción de metahemoglobinemia por agentes químicos se basan en la producción de anemia hipóxica y en un desplazamiento, de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, lo cual determina que los tejidos del organismo obtengan con dificultad el aporte de oxígeno necesario.

Así pues, la metahemoglobina puede producir síntomas de anoxia. Concentraciones entre 20 y 30% de metahemoglobina se acompañan de disnea, taquicardia, cefalea, fatiga, vértigo, anorexia, náusea, vómito y cianosis facial.

El letargo y el estupor pueden aparecer en casos de concentraciones de metahemoglobina de 50 a 60%; la concentración que probablemente sea mortal se considera de 70% o más.

En la metahemoglobinemia tóxica no sólo disminuye el pigmento disponible portador de oxígeno, sino se presenta además incremento en la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina intacta, lo cual perturba aún más el aprovechamiento de oxígeno y agrava la sintomatología. Puede presentarse también depresión del sistema nervioso central, hemólisis, lesión hepática y disfunción renal, lo cual depende del agente causal.

Un signo que caracteriza a esta intoxicación es la presencia de cianosis (coloración azul grisácea) en la piel y las membranas mucosas, además de que es posible corroborar que no hay respuesta a la administración de oxígeno.

## CORRELACION CLINICA Y CONCENTRACION PORCENTUAL DE METHEMOGLOBINA

SINTOMAS	PORCENTAJE DE METHEMOGLOBINA
Sin síntomas	2 a 10%
Cianosis	10 a 20%
Cefalea, cianosis, vértigo náusea, vómito, taquicardia, disnea, fatiga.	20 a 40%
Letargo, estupor, taquipnea.	40 a 60%
Coma y muerte	60 a 70%

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

DIAGNOSTICO.-

Debe sospecharse metahemoglobinemia tóxica en cualquier paciente cianótico sin evidencia de enfermedad cardíaca o pulmonar y que no responde a la administración de oxígeno.

1.- Cuando el nivel de MTH excede el 15% de la hemoglobina, la sangre aparece café achocolatado al ser puesta en papel filtro y no cambia su color con la exposición al aire.

2.- Unas pocas gotas de una solución al 10% de cianida de potasio pueden añadirse a la sangre del paciente y en la presencia de metahemoglobina, el color café achocolatado se convierte a rojo brillante.

3.-La determinación mas precisa de metahemoglobina puede realizarse por espectrofotometría.

4.- Al lado de los estudios mencionados, deben realizarse pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de funcionamiento renal, pues muchos de los agentes metahemoglobinizantes pueden causar falla hepática o renal por si mismos.

**TRATAMIENTO.-**

En paciente levemente afectados, el tratamiento es descontinuar el agente ofensor, la metahemoglobinemia reducirá espontáneamente en 2-3 días.

Niveles mayores del 30-40% o severamente afectados requieren tratamiento médico:

1.- Oxígeno hiperbárico.- El O<sub>2</sub> por si mismo no afecta el nivel de metahemoglobina, pero debe ser dado para aumentar la oxigenación de los tejidos, 5-10 litros por minuto administrados por mascarilla o a través de puntas nasales; en pacientes comatosos o severamente acidóticos, dar oxígeno al 100% por mascarilla o tubo endotraqueal.

2.- Antídoto específico: Azul de metileno 1-2 mgrs/kg o 0.1 ml/kg de una solución al 1%. La dosis puede ser repetida después de una hora.

Precaución: Dosis totales mayores de 4 a 7 mgrs/kilo pueden causar metahemoglobinemia.

3.- Acido ascórbico: 500 mgrs a 1 gramo /día vía oral, sin embargo su utilidad en el tratamiento de la metahemoglobinemia aguda y o grave queda en duda pues su mecanismo de acción es lento.

Si no se obtiene respuesta a la administración de azul de metileno en 30 a 50 minutos, debe sospecharse deficiencia de glucosa 6 fosfato e intentarse exsanguineotransfusión. Este procedimiento se recomienda además del caso señalado, en los casos en que haya niveles mayores al 60% de metahemoglobina e en la sangre correlacionado con cuadro clínico de gravedad.

## PRESENTACION DE CASOS CLINICOS.-

En febrero de 1985 se ingresan a la terapia de urgencias cinco recién nacidos provenientes de un mismo cuenco con intoxicación por anilinas y metahemoglobinemia secundaria.

Los cinco pacientes tenían antecedentes de exposición a pañales o sabanas recién marcadas con anilinas (se marcó el lema del hospital). Un sexto paciente falleció antes de llegar al hospital.

Tres pacientes tenían a su ingreso 3 días de vida, dos pacientes un día de vida. Los cinco pacientes fueron de término y no presentaban otra patología agregada. Había antecedente de ruptura prematura de membranas en dos casos, nacimiento por cesarea en uno de ellos y peso bajo para edad gestacional en un paciente.

CUADRO CLINICO.- Los cinco pacientes presentaron después de aproximadamente 5-8 hrs de exposición a ropa marcada con anilina sintomatología caracterizada por:

Cianosis generalizada, irritabilidad y/o hiporeactividad, taquipnea, dificultad respiratoria.

A la exploración física se corroboró cianosis generalizada, hiporeactividad, taquipnea, somnolencia alternando con períodos de irritabilidad, hipotermia (1 paciente), reflejos primarios presentes pero disminuidos +++, pupilas mióticas (1 paciente).

Considerando el antecedente de exposición y las manifestaciones clínicas, en los cinco pacientes se administró azul de metileno a razón de 2 mgrs por kilo de peso dosis única, ningún otro paciente ameritó nueva dosis, pues se evidenció mejoría dramática en el transcurso de una hora, sucediendo sin

dificultad respiratoria, buena coloración de tegumentos, adecuada respuesta a estímulos, normotermia y adecuada reactividad.

En su evolución los cinco pacientes manifestaron ictericia secundaria a anemia hemolítica, en todos los pacientes se descartó incompatibilidad a grupo y RH; se obtuvo mejoría clínica y laboratorial con fototerapia, solo uno ameritó exanguíneo transfusión.

Se consideró a la hemólisis efecto directo de la anilina.

En control posterior por consulta externa fueron encontrados con buena evolución y dados de alta sin agregados patológicos.

La dosificación de metahemoglobina solo fue registrada en 2 pacientes :

1.- Sin reactivo: 5%	Cifras normales:
Con reactivo: 9.9%	menos del 2%
	menos del 5%
2.- Sin reactivo: 3.2%	Mismas cifras.
Con reactivo: 8.7%	

Como puede verse las cifras alcanzadas en sangre no eran muy altas; sin embargo dada la rapidez de absorción (cutánea y respiratoria) y el tipo de paciente afectado (neonato), condicionó manifestaciones clínicas graves y ameritó tratamiento, ya que de hecho un paciente falleció antes de llegar al hospital.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Eisenberg N. Copass. : Emergency Medical Therapy. V.S. Saunders Company. 1988. 432-433.
- 2.-Jenkin J.L. Loscalzo J. : Manual of Emergency Medicine. Little Brown. 1986. 414-415.
- 3.-Tintinalli, J. E. Rothstein R. and Krome R. L. . Emergency Medicine. Mc Graw Hill. 1985. 402- 403.
- 4.-Wilkins E. Dinec J. Mocure A. and Gross F. Medicina de Urgencia. Editorial Medica Panamericana. 1986. 298.
- 5.-Gecil Textbook of Medicine. Saunders 1988. 945-947.
- 6.-Harrison: Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill. 1987. 1524-1525.
- 7.-Stein. J. H. Internal Medicine. Little Brown. 1987. 1230-1233.
- 8.- Legaspi J. A. y Junco P. : Agentes metahemoglobinizantes. Publicaciones y Documentación del Instituto Mexicano del Seguro Social. 1985.
- 9.-Huault G. , Labrune B. , Beaufils F., Toubas P. L y Vignec B. : Pediatría de Urgencia. Salvat. 1981. 321-322.
- 10.-Escobar E. y Carpio O. : Accidentes y violencias en pediatría. Salvat. 1981. 109-110.

(15)

11.- Dreibach R.: Manual de toxicología clínica. Ed. Manual  
Moderna. 1964. 68-69.

12.- Graef. J. : Manual of Pediatric Therapeutics. Little Brown.  
1958. 92-93.