

METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Dra. Silvia Alcalde López¹ / Dra. Victoria Estaben Boldova² / Dr. Victor Abadía Gallego³ / Dr. Pedro Luis Sorribas Rubio⁴

¹ Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Hospital de Jaca. Huesca

² Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

³ Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Hospital MAZ. Zaragoza

⁴ Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Centro Sanitario de Alta resolución Cinco Villas. Zaragoza

RESUMEN

La metahemoglobinemia es un aumento de la metahemoglobina en el interior del eritrocito imposibilitándose el transporte eficaz de oxígeno a los tejidos. Puede ser secundaria a la aplicación de anestésicos locales como Emla® crema (lidocaína 25 mg/g, Prilocaína 25 mg/g) cuando alcanzan altas concentraciones en circulación sistémica, provocándose una hipoxemia que no responde a la oxigenoterapia de alto flujo. El tratamiento de elección para los casos graves es el azul de metileno intravenoso.

Debido al incremento progresivo en nuestro medio de la depilación con láser, con aplicación previa de anestésicos locales, la incidencia de esta patología, a pesar de tener una baja incidencia, ha sufrido un importante incremento. Debemos sospechar esta entidad en pacientes con clínica sugestiva, ya que se trata de una enfermedad potencialmente mortal y para la cual se dispone de tratamiento específico.

PALABRAS CLAVE

Metahemoglobina, Azul de Metileno, Anestésicos Locales.

ABSTRACT

Methemoglobinemia is a methemoglobin increase inside the erythrocyte, hindering an efficient transport of oxygen to the tissues. When some local anesthetic, e.g. Emla® cream (lidocaine 25 mg / g, Prilocaine 25 mg / g), reach high concentrations in the systemic circulation, methemoglobinemia appears as a secondary effect, causing a hypoxemia that does not respond to a high-flow oxygen therapy. The treatment of choice (chosen treatment) for severe cases is intravenous methylene blue.

The application of local anesthetics due to the increasing use of laser as a hair-removal method, is causing a substantial increase in the incidence of this pathology, despite having a low incidence. We should suspect this entity in patients with suggestive clinic, since it is a potentially fatal disease and for which specific treatment is available.

KEY WORDS

Methaemoglobin, Methylene blue, Local anesthetics.

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia es un aumento de la metahemoglobina en el interior del eritrocito por encima de los valores normales. Se caracteriza por presentar el hierro del grupo hem en forma férrica en lugar de ferrosa, de modo que pierde la capacidad de fijar el oxígeno de forma reversible a su estructura y se imposibilita su transporte eficaz a los tejidos. Puede ser hereditaria o, más comúnmente, secundaria a un gran número de tóxicos, entre los que figuran los anestésicos locales (lidocaína, benzocaína, prilocaína, y otros) ¹.

La principal manifestación clínica de la metahemoglobinemia adquirida es la cianosis que no responde a suplementos de oxígeno a alto flujo, a pesar de confirmarse una baja saturación en sangre arterial. Es más frecuente en niños.

Dado que es una entidad poco común y que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, es necesario un alto índice de sospecha para llegar a su diagnóstico. En los casos graves se trata con azul de metileno intravenoso, con buena respuesta ^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 27 años, sin antecedentes de interés, que acude a urgencias por presentar tras aplicación de crema anestésica Emla® (lidocaína 25 mg/g, Prilocaína 25 mg/g) en miembros inferiores sensación de hipoestesia táctil en extremidades inferiores con asociación posteriormente de cianosis labial y dedos de manos. No refería disnea ni otra sintomatología.

A la exploración la paciente estaba consciente y orientada, normohidratada, con cianosis acra. Eupneica Tensión arterial 125/62 mmHg, Frecuencia cardíaca 94 lpm, Saturación de Oxígeno 87% basal Auscultación cardiopulmonar: Tonos rítmicos, no soplos cardíacos audibles, normoventilación bilateral.

Abdomen: blando, depresible, no doloroso, no masas palpables, peristaltismo conservado.

Exploración neurológica: pupilas isocóricas normoreactivas, pares craneales normales, no déficits sensitivos ni motores.

Desde urgencias se realizan pruebas com-

plementarias:

-Analítica: hemograma, serie roja y coagulación sin alteraciones. Bioquímica sin alteraciones. Gasometría arterial: pH 7.40, Pco₂ 33, Bicarbonato 20.3, metahemoglobina 13.9 %

-Radiografía de tórax: sin hallazgos pleuroparenquimatosos de evolución aguda. Se contacta con Servicio Nacional de Toxicología, decidiéndose tratamiento con azul de metileno en Unidad de Cuidados Intensivos, donde ingresa.

La paciente es tratada con 50 mg de azul de metileno diluido en suero glucosado, administrándose en 10 min, mejorando durante la administración la saturación de oxígeno, con mejoría clínica progresiva siendo dada de alta de UCI tras 12h con niveles de metahemoglobina de 2.9%

DISCUSIÓN

La metahemoglobina es un tipo de hemoglobina en la cual el átomo de hierro inmerso en la molécula ha dejado de estar reducido (Fe⁺⁺) y ha pasado a estar oxidado (Fe⁺⁺⁺)². Este pequeño cambio en la molécula imposibilita un adecuado transporte de oxígeno. El estrés oxidativo secundario a causas exógenas como drogas o toxinas, tiene la capacidad de oxidar el hierro de la molécula y aumentar los niveles basales de metahemoglobinemia, con la respectiva disminución en el transporte de oxígeno y la presencia de síntomas como la cianosis.

Normalmente, a través del ciclo fisiológico de oxigenación y desoxigenación el hierro del hem de la hemoglobina permanece en estado ferroso. O sea que tanto en la oxihemoglobinemia como en la hemoglobina reducida el hierro es ferroso. Esto sucede gracias a que la estructura intrínseca de la hemoglobina protege al hierro de la oxidación y a los mecanismos protectores y reductores de que dispone el eritrocito.

La reducción de la hemoglobina en los eritrocitos del hombre depende sobre todo de la actividad de un sistema de la metahemoglobinemia diaforasa dependiente de NADH. El NADH que utiliza este sistema es generado por la gliceraldehído 3 P dehidrogenasa de la vía de Embden-Meyerhof de la glucólisis. Otro sistema menos importante es el de la reductasa de la metahemoglobina con fosfato de NADH (NADPH) que

requiere un portador eficaz de electrones para resultar útil en la reducción de la metahemoglobinemia².

De acuerdo a lo planteado, las posibilidades que se produzca metahemoglobinemia son fundamentalmente tres^{3,4}:

Presencia de una hemoglobina con estructura anormal que la hace susceptible a oxidación o poco adecuada para la reducción, o ambos procesos.

1. Deficiencia de los mecanismos reductores de hemoglobina.

2. Exposición a drogas o productos químicos que aumentan el ritmo de oxidación más allá de la capacidad protectora y reductora de la célula:

-Fármacos: nitrito de amilo, nitrato de sodio, benzocaína, dapsona, lidocaína, nitroglicerina, nitroprusiato, fenacetina, cloroquina, primaquina, metoclopramida, sulfamidas, piperazina

-Agentes químicos: derivados de la anilina, clorobenzeno, alimentos carbonizados, nitritos contaminantes, nitrato de plata, mentoles, betún, aminas aromáticas, naftaleno, hongos y espinacas, azul de metileno, clooanilinas y cloratos

Los 2 primeros grupos son las metahemoglobinemias congénitas, poco frecuentes.

El grupo en el que se basa nuestro caso clínico es el de las metahemoglobinemias tóxicas, que se producen cuando el agente penetra al eritrocito y transforma la hemoglobina Fe⁺⁺ a Fe⁺⁺⁺ a una velocidad que excede la actividad de los mecanismos reductores de metahemoglobina combinados de la célula. Otro mecanismo de producción de metahemoglobinemia sería por hemólisis. Al romperse los eritrocitos se rompe la proximidad topográfica de los compuestos esenciales de los mecanismos reductores enzimáticos. Se produce metahemoglobinemia por conversión autooxidativa de la hemoglobina y como la capacidad reductora del plasma es escasa, la metahemoglobinemia puede alcanzar valores importantes. (Este mecanismo es menos importante porque cuando hay hemólisis la metahemoglobinemia está oscurecida por otros fenómenos mucho más importantes como la anemia hemolítica y la hemoglobinuria)^{3,4}.

A medida que aumenta la concentración

de metahemoglobina causa un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina ferrosa intraeritrocitaria remanente.

De acuerdo al grado de la metahemoglobina será el grado de hipoxia anémica, desde una fácil fatigabilidad y disnea de esfuerzo hasta el grado máximo de coma, estupor y muerte.

En la metahemoglobina tóxica el cuadro es más complicado y muy difícil establecer relaciones entre determinados porcentajes de metahemoglobina y la gravedad de la enfermedad clínica resultante. Una de las razones para ello es el hecho de que los niveles de metahemoglobina de la sangre extraída de los individuos afectados continúa cambiando in vitro (siguen actuando los mecanismos reductores enzimáticos), de manera que, para cuando se analizan las muestras se obtienen valores que pueden ser inferiores a los valores reales del momento de la toma de la muestra.

Pero aún siguiendo las indicaciones que nos dan los bioquímicos toxicólogos intervienen otros elementos para complicarnos las cosas. Uno es que la mayor parte de los agentes metahemoglobizantes tienen efectos tóxicos adicionales agudos y/o tóxicos que son independientes de su acción metahemoglobinizante y generalmente más serios.

El clorato daña mucho más por sus efectos corrosivos, hemolíticos y nefrotóxicos que por metahemoglobinemia.

Los nitritos son vasodilatadores y pueden producir hipotensión ortostática, taquicardia refleja y colapso cardiovascular que pueden ser mucho más importante que la anemia anóxica de la metahemoglobinemia.

Otros compuestos como la nitroanilina son depresores del SNC y causan toxicidad hepato-renal además de su acción productora de metahemoglobina y así deberíamos continuar enumerando con cada agente metahemoglobinizante.

A pesar de lo expuesto, que los niveles de metahemoglobina se correlacionan bastante bien con los síntomas en la mayoría de los casos⁵:

-0-3%: niveles normales

-3-10%: sin síntomas clínicos

-10-15%: ligera coloración cutánea grisácea, Coloración achocolatada sangre

-15- 20%: cianosis azul-grisácea generalizada, usualmente asintomática

-20-45%: cefalea, mareos, sensación disneica, síncope

-45-55%: Depresión del SNC

-55-65%: Convulsiones, arritmias cardíacas, acidosis metabólica, paro cardíaco, coma

->65%: alta incidencia de mortalidad

Algunos factores que favorecen la aparición de metahemoglobinemia son:

-Lactantes: como ya se mencionó, la hemoglobina fetal forma metahemoglobina más fácilmente que la hemoglobina del adulto y los recién nacidos tienen 60 a 80 % y los prematuros hasta el 90% de la hemoglobina fetal. A los 5 o 6 meses de edad ya toda la hemoglobina es reemplazada por la forma adulta. También hay una deficiencia relativa de metahemoglobina-diaforasa en este período neonatal⁶.

-El alcohol agrava la metahemoglobina debido quizás a que el NAD necesario para que actúe la metahemoglobina-diaforasa está disminuido por la utilización en el metabolismo del alcohol.

-Insuficiencia hepática y otras alteraciones digestivas.

-Genética: deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa.

-Factores que agravan la anoxia como anemia previa, cortocircuito arteriovenoso, hemólisis, shock secundario, edema cerebral u otras causas que aumentan el grado de insaturación del oxígeno.

En todos los casos la manifestación clínica más relevante es la cianosis (La cianosis por metahemoglobina se presenta cuando el 10% de la hemoglobina se encuentra en forma de metahemoglobina)^{5,7}, que no se corrige a pesar del tratamiento con oxígeno a alto flujo.

Todo cuadro de cianosis que no mejora con el aporte de oxígeno orienta hacia metahemoglobinemia. La disparidad en los resultados entre la saturación de oxígeno calculada a partir de los valores de saturación de PO₂ y por oximetría de

pulso también orienta hacia metahemoglobine-mia. Para confirmar el diagnóstico deberemos solicitar la cuantificación de metahemoglobina en sangre, además de analítica con gasometría arterial, pruebas de función hepática, función renal, radiografía de tórax y electrocardiograma.

Si la determinación de metahemoglobina no se puede realizar rápidamente se puede realizar una prueba simple para confirmar el diagnóstico. Se coloca una gota de sangre del paciente y otra gota de un testigo en un papel de filtro y se exponen al aire ambiente. Mientras que la gota de control será roja la sangre que contiene metahemoglobina (>15%) es color chocolate marrón.

En los casos secundarios a la administración de anestésicos tópicos el tiempo de exposición, la aplicación de calor local y la presencia de lesiones cutáneas guardan una relación proporcional con el riesgo de presentar metahemoglobinemia pues aumentan la absorción.⁷ Hay controversia respecto al papel que desempeña la cantidad de producto aplicado; algunos autores apuntan que hay una relación directa con el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia. Si bien parece que la posibilidad de presentar esta enfermedad es baja después de una única dosis, no se ha confirmado que el riesgo sea mayor tras administraciones repetidas^{8,9}.

TRATAMIENTO

La metahemoglobina producida por agentes químicos usualmente tiene efectos tóxicos adicionales que contribuyen al síndrome tóxico. No obstante, la reducción en los niveles circulantes de metahemoglobinemia en pacientes sintomáticos es un objetivo terapéutico lógico y deseable. Para agentes que también producen hemólisis esto no sirve, excepto si se realiza exanguineotransfusión. Si la metahemoglobina es intracelular y los glóbulos son normales la administración de azul de metileno puede resultar en respuestas espectaculares. El colorante actúa como un aceptor de electrones intermediario entre el NADPH y la metahemoglobina.

El azul de metileno debe usarse si las cifras de metahemoglobina son superiores al 30 (cuando se puede disponer rápidamente de esta determinación) o cuando los síntomas de anoxia son evidentes. La dosis es de un miligramo por kilo de peso y no se debe exceder de 2 miligramos

por kilo de peso^{5,8}. Se debe tener cuidado con el uso del azul de metileno a dosis altas porque, paradójicamente, produce metahemoglobinemia (por oxidación directa, aunque aparentemente esto es clínicamente insignificante) así como también hemólisis (especialmente en individuos deficientes de glucosa 6 fosfato) y disnea, ansiedad y/o depresión del SNC.

La administración de oxígeno, mientras se prepara el azul de metileno, también está indicada para aumentar la concentración del oxígeno físicamente disuelto llevado por el plasma a los tejidos.

Si la metahemoglobinemia es por ingestión se pueden realizar las medidas de evacuación habituales, uso de carbón activado, etc.

El ácido ascórbico ha sido mencionado como una terapia alternativa pero de acuerdo a la mayoría de los autores su efecto reductor es demasiado lento para que aporte algún beneficio significativo. (Es usado a veces en pacientes con déficit de metahemoglobina reductasa pero normalmente no aporta más del 16% de la carga reductora total). Los pacientes con escorbuto severo, con deficiencia de glucosa 6 fosfato o con déficit de glutatión reducido no tienen niveles elevados de metahemoglobinemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999; 34:646-56.
2. Methemoglobinemia. *West J Med.* 2001;175:193-6.
3. DeBaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E. Hereditary methemoglobinemia. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 456.7.
4. Nolla Salas J. Metahemoglobinemias adquiridas. *Jano.* 2006;1625: 33-6
5. Moreno Higuera M, López Robles MC, Giner Escobar MP, Cantero Hinojosa J. Metahemoglobinemia debida a la administración de anestésico local previa a depilación con láser. *Med Clin (Bare).* 2008; 131(5):198-9.
6. Sinisterra S, Miravet E, Alfonso I, Soliz A. Methemoglobinemia in an infant receiving nitric oxide after the use of eutectic mixture of local anesthetic. *J Pediatr* 2002; 141: 285-6.
7. Hahn IH, Hoffman RS, Nelson LS. EMLA[®]-induced methemoglobinemia and systemic topical anesthetic toxicity. *J Emerg Med.* 2004;26:85-8.
8. Kundu S, Achar S. Principles of office anesthesia: part II. Topical anesthesia. *Am Fam Physician.* 2002;66:99-102.
9. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A Systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA[®]) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics.* 1998;101:e1.

CONCLUSIONES

La metahemoglobinemia es una entidad clínica que produce hipoxia tisular. Su principal manifestación clínica es la cianosis que no responde a suplementos de oxígeno a alto flujo, a pesar de confirmarse una baja saturación en sangre arterial. En fases avanzadas puede producir disnea, confusión, fallo cardiopulmonar, crisis convulsivas, coma e incluso el fallecimiento del paciente. Dado que se trata de una entidad poco común y que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, es necesario un alto índice de sospecha para llegar a su diagnóstico.

Los anestésicos locales que forman parte de Emla[®] crema, si alcanzan concentraciones suficientemente elevadas en la circulación sistémica, pueden interferir con el mecanismo fisiológico compensador de formación de metahemoglobina. Debido al incremento progresivo en nuestro medio de la depilación con láser, la aplicación previa de anestésicos locales, hay que sospechar esta entidad en pacientes con clínica indicativa, ya que se trata de una enfermedad potencialmente mortal y para la cual se dispone de tratamiento específico.