

Metahemoglobinemia adquirida inducida por fármacos antipalúdicos

Fernando Carrera*, Patricia Pérez*, Oriana Cermeño**, Luisa Malavé***, Mercedes Rojas****

Resumen

Clásicamente se describe cianosis como niveles de hemoglobina desoxigenada en sangre periférica por encima de 5g/dl; sin embargo se ha dejado a un lado, que dicha expresión clínica no sólo responde a esta condición, sino también a la acumulación distal de pigmentos anómalos producto de la alteración en la morfología habitual de la molécula de hemoglobina o el estado químico de ésta. Por tal motivo, se presenta un interesante caso clínico en paciente masculino de 35 años de edad, quien consulta por cuadro febril agudo y diagnóstico de Paludismo por *Plasmodium vivax*, iniciando tratamiento antipalúdico. Posteriormente presenta, en ausencia de fiebre, cianosis peribucal y acral acompañada de disminución de la saturación a 83% por oximetría de pulso. El diagnóstico se basó en la evidencia clínica y la oximetría de pulso, el manejo terapéutico consistió en la administración de oxígeno húmedo y bolos de azul de metileno, notando franca mejoría clínica.

Palabras clave: Metahemoglobinemia; Paludismo.

Acquired Methemoglobinemia induced by antymalaric drugs

Abstract

Methemoglobinemia has traditionally been described in multiple studies. Cyanosis, and deoxygenated hemoglobin levels in peripheral blood above 5g / dL, not only responds to this condition, but also to the distal accumulation of anomalous pigments as products of an alteration in the normal morphology of the haemoglobin molecule or chemical state of this. An interesting case report is presented in a male, who after the diagnosis of *Plasmodium Vivax* Malaria and malaria treatment presented perioral and distal cyanosis, as well as desaturation of 83% by oximetry. The diagnosis was based on clinical evidence and pulse oximetry, and therapeutic approach was based on the administration of wet oxygen and methylene blue bolus, showing marked clinical improvement.

Key words: Methemoglobinemia; Malaria.

Introducción

La metahemoglobinemia (MHb) se produce cuando el grado de oxidación del hierro contenido en el grupo hemo, supera los mecanismos compensadores de los hematíes y pasa al estado férrico, incapaz de transportar oxígeno y dióxido de carbono⁽¹⁾.

Los hematíes están continuamente expuestos a sustancias oxidantes, por lo que existen mecanismos compensadores enzimáticos antioxidantes, como el citocromo B5 reductasa y la NADPH metahemoglobina reductasa, los cuales se agotan

* Médico Interno del Servicio de Medicina Interna del Hospital "Dr. Santos Anibal Dominicci" Hospital Carupano-Edo. Sucre, Venezuela

** Residente de primer año del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani". Caracas, Venezuela

*** Médico Internista adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital "Dr. Santos Anibal Dominicci"

**** Médico Hematólogo adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital "Dr. Santos Anibal Dominicci"

METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA INDUCIDA POR FÁRMACOS ANTIPALÚDICOS

con el paso del tiempo, por ser los eritrocitos células carentes de núcleo y de mitocondrias para generar nuevas proteínas enzimáticas⁽²⁾.

La MHb puede ser congénita y adquirida. La congénita es una entidad rara, que puede deberse al déficit de NADH citocromo B5 reductasa y se hereda de forma autosómica recesiva, o por la presencia de Hemoglobina M (hemoglobina (Hb) anormal debida a la sustitución por un aminoácido anormal en la cadena de globinas en presencia de un agente exógeno, y de herencia autosómica dominante). La MHb adquirida es la producida por contacto o ingesta de agentes oxidantes exógenos tóxicos al grupo hemo, como tintes de anilina, nitrobenzoceno, fármacos o compuestos nitrogenados de diferente procedencia, como son las verduras con alto contenido en nitratos⁽³⁻⁵⁾. En los últimos 20 años se han descrito pacientes con MHb con diagnóstico de gastroenteritis infecciosas agudas debido a la producción de óxido nítrico en respuesta a la inflamación e infección⁽²⁾, y en otros casos, como expresión de la intolerancia a proteínas de la leche de vaca⁽³⁾.

En los eritrocitos, las moléculas no oxidadas transportan oxígeno con mayor afinidad y desplazan la curva de disociación de la Hb a la izquierda, con sus consecuentes implicaciones clínicas. En la MHb, los eritrocitos son incapaces de realizar su función por lo que se produce cianosis, hipoxia y acidosis láctica. La MHb limita severamente la oxigenación tisular, no sólo por la disminución de capacidad de transporte que ocasiona sino también por la incapacidad de ceder el oxígeno a los tejidos^(1,3).

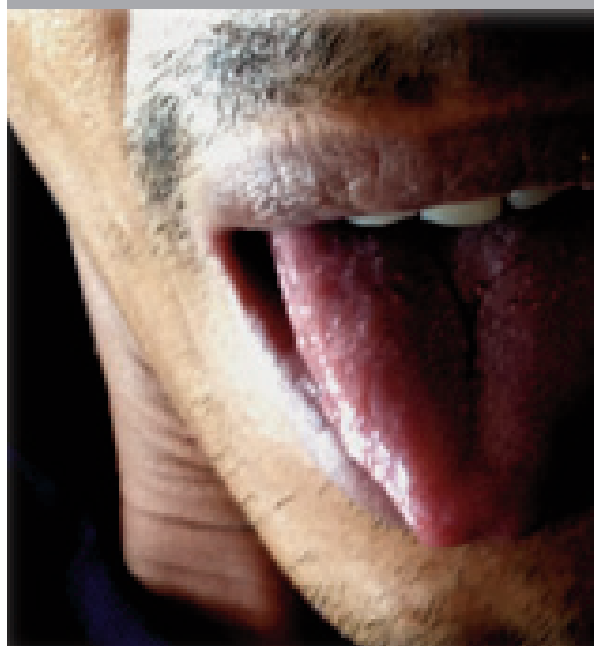
Caso clínico

Paciente masculino de 35 años de edad, natural y procedente del Edo. Sucre-Venezuela, inicia enfermedad actual al presentar alza térmica no cuantificada y cefalea de severa intensidad, holocraneana, no irradiada, carácter opresivo, por lo que acude a centro médico de su localidad donde realizan gota gruesa que resultó positiva para *Plasmodium vivax*, iniciando tratamiento antipalúdico con cloroquina y primaquina. Al día siguiente del inicio del tratamiento, se agrega al cuadro clínico cianosis peribucal y acral, sin signos de insuficiencia ventilatoria, por lo que es hospitalizado.

El hemograma y bioquímica sanguínea no demuestran alteraciones de importancia. La gasometría venosa reporta: pH 7,34, PCO₂: 41 mmHg, saturación O₂ 61,2%. El ecocardiograma torácico descarta malformaciones cardíacas congénitas que predispongan la aparición del cuadro clínico.

Al reinterrogar al paciente, refiere que desde los 7 años de edad ha presentado varios episodios de cianosis peribucal y acral tras la administración de algunos fármacos, sin presentar ningún síntoma respiratorio agudo ni relación con esfuerzo físico que predisponga a la redistribución del flujo sanguíneo.

Imagen 1: Cianosis peribucal



Discusión

La MHb puede aparecer como consecuencia del contacto con sustancias oxidantes o por situaciones diversas como causas alimentarias, genéticas o incluso idiopáticas, por lo que es necesario un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico e iniciar el tratamiento correcto del cuadro. El principal signo clínico es la cianosis rápida y progresiva, a veces con distribución en placas, más visible en las mucosas, cara y extremidades. En ocasiones presenta repercusión hemodinámica con taquicardia y polipnea. Los pacientes más graves pueden presentar acidosis metabólica, arritmias cardíacas y sintomatología neurológica como disminución

del nivel de conciencia, coma y convulsiones generalizadas⁽¹⁻⁴⁾.

La gravedad del cuadro clínico está relacionada con el nivel de MHb sanguíneo (normalmente es de 0,6%) y aparece la cianosis, como primer síntoma, con cifras superiores a 1,5 g/dl, lo que en una persona sana corresponde aproximadamente al 10-15% de la Hb total⁽³⁾.

Los síntomas aparecen de forma progresiva cuando las concentraciones de MHb exceden 20%; concentraciones mayores 50% ocasionan hipoxemia grave y depresión del sistema nervioso central (SNC), mientras que MHb mayor del 70% es incompatible con la vida. La clínica también puede depender de las condiciones clínicas previas del paciente, como anemia, insuficiencia respiratoria, cardíaca o acidosis, los cuales manifiestan mayor sintomatología de la esperada con cifras de MHb relativamente bajas⁽³⁾. En otras ocasiones, se añade al cuadro clínico, síntomas específicos ocasionados por el propio agente causal, como la hipotensión arterial en las intoxicaciones por nitritos⁽⁴⁾.

El diagnóstico se ha de basar en la sospecha clínica, en el diagnóstico diferencial con otras entidades que provocan cianosis como las enfermedades respiratorias y cardiopatías congénitas cianóticas, en la determinación mediante cooximetría (determinación analítica no disponible en todos los laboratorios) donde se detectan las hemoglobinas anormales (MHb) y la saturación de oxígeno la cual es más fiable que la medida mediante pulsioximetría, donde cifras elevadas de MHb no se traducen en diferencias importantes de saturación, ya que al presentar la MHb un coeficiente de absorción de la luz 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 con ambas fracciones y obtendremos lecturas intermedias o incluso normales. Es de reseñar que las muestras de sangre de un paciente con más del 15% de MHb tienen un color chocolate marrón oscuro, que no cambia cuando se expone a la luz⁽¹⁻⁴⁾.

Respecto al tratamiento en los pacientes con MHb secundaria aguda se ha de estabilizar al paciente, administrar oxígeno, realizar descontaminación gastrointestinal o cutánea en el caso de que sea preciso y, en raras ocasiones, terapia con oxígeno en cámara hiperbárica⁽²⁾.

El tratamiento de elección es el azul de metileno, administrada endovenosa a dosis de 1-2 mg/Kg de peso, de solución al 1-2% en 5 minutos y sus efectos deben observarse dentro de la primera hora de su administración, no debiendo exceder la misma de 4 mg/Kg, con un máximo de 7 mg/kg. Su administración no está indicada con cifras de MHb < 30%. Este fármaco puede producir de forma paradójica, hemólisis o MHb en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, por lo que debe evitarse y cuyo tratamiento de elección es la exanguinotransfusión⁽¹⁻⁴⁾.

Basado en la investigación documental realizada, el cuadro clínico presentado y el adecuado manejo de nosologías diferenciales planteadas, se sugiere que el tratamiento de emergencia, posterior al descarte de patologías cardiorespiratorias que puedan producir cianosis como manifestación clínica, y ante la administración de fármacos oxidantes, el diagnóstico de MHb adquirida de origen farmacológica es válido, debido a su actual incidencia; tomando en cuenta que porcentualmente la cianosis presente en las enfermedades cardiorespiratorias es secundaria a alteración de la ventilación-perfusión y cuyo cuadro fisiopatológico está ausente en la fase aguda de la MHb.

Referencias

1. Cher I. Methemoglobinemia out the was comes a blue baby. *Med J Aust* 2009;185:645.
2. Pérez-Caballero Macarrón C, Pérez Palomino A, Moreno Fernández L. Probable methemoglobinemia tras administración de EMLA®. *An Pediatric* 2013;63:175-84.
3. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine* 2011;83: 165-73.
4. Carlson G, Negri E, McGrew A, Plaisier B. Two cases of methemoglobinemia from the use of topical anesthetics. *J Emerg Nurs* 2003;29:106-8.
5. Zeman C. Infant methemoglobinemia: causative factors. *Environ Health perspective* 2005;113:805-6