Revista de Ciencias Médicas La Habana 1999; 5 (1)

Hospital General Docente "Leopoldito Martínez"

METAHEMOGLOBINEMIA

Dr. Ramón García Hernández[1]

1- Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.
Jefe de Servicio de Medicina Interna

RESUMEN

El presente trabajo va dirigido a la revisión de la etiopatogenia de esta hemoglobinopatía, que sin constituir una entidad de frecuente presentación en la práctica clínica diaria, debe tenerse presente como una de las causas de intoxicación por agentes de uso común en nuestro medio. Se actualizan los criterios del tratamiento y se proponen medidas de prevención y control.

Descriptores DeCS: METAHEMOGLOBINEMIA; CIANOSIS

El papel principal de los eritrocitos es transportar oxígeno, lo que hacen gracias a su contenido de hemoglobina. La cantidad de oxígeno que puede liberar en los tejidos la sangre totalmente oxigenada depende no solo del contenido de hemoglobina y velocidad de flujo, sino de la afinidad de la hemoglobina en el transporte del oxígeno a presiones parciales definidas. La eficacia de la hemoglobina en el transporte de dicho elemento es entonces resultado de su afinidad, característica particularísima que depende de la estructura tetramétrica de la molécula de hemoglobina.[1,2]
La hemoglobina pura tiene una afinidad por el oxígeno demasiado alta para que libere cantidades apreciables a las presiones parciales de oxígeno tisular ordinarias.
Dentro del hematíe, la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina es modificada por varios procesos. Los iones hidrógeno estabilizan la desoxihemoglobina y hacen menor su afinidad por el oxígeno (efecto Bohr). El bióxido de carbono se une a la hemoglobina y disminuye su afinidad por el oxígeno. Estas dos reacciones son las que facilitan la liberación de oxígeno en los capilares tisulares. Ciertos fosfatos en los hematíes reducen de forma importante la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno; de esta sustancias el 2-3 difosfoglicerato (DPG) se encuentra en concentraciones mayores (casi 1 mol por mol de hemoglobina), y es la más importante en la regulación de la disociación del oxígeno. [1-4].
La anomalías de las hemoglobinas pueden afectar el grupo hem con su átomo de hierro, la porción globina o ambas. La oxidación del hierro para poder formar metahemoglobina o el desplazamiento del oxígeno por monóxido de carbono causan trastornos graves pero reversibles de la función de la hemoglobina. Algunas sustancias tóxicas y farmacológicas, así como bacterias pueden transformar la hemoglobina en metahemoglobina, y pueden desnaturalizar y precipitar la hemoglobina de manera irreversible.

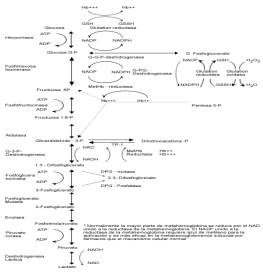
PIGMENTOS HEMOGLOBINICOS ANORMALES

Las dos hemoglobinas fisiológicas, la oxihemoglobina y la hemoglobina reducida, se convierten fácilmente en una serie de compuestos por la acción de ácidos, álcalis, sustancias oxidantes y reductoras, el calor y otros agentes. Su presencia macroscópica puede distinguirse con el espectroscopio. Para pequeñas concentraciones (menos del 10%), y si se desea hacer mediciones cuantitativas, habrá que emplear métodos espectrofométricos, colorimétricos y gasométricos.

METAHEMOGLOBINA

La metahemoglobina (ferrihemoglobina) es un derivado de la hemoglobina en que el hierro ferroso se oxída a su forma férrica. Las cadenas polipeptídicas no se alteran.
La metahemoglobina forma parte de la hemoglobina "inactiva"; es incapaz de combinarse de modo reversible con el oxígeno y monóxido de carbono, además desvía la curva de disociación oxígeno en el sentido de un aumento de su afinidad por este y entorpece por tanto su transporte desde la sangre a los tejidos. Así, cantidades anormales de metahemoglobinemia, causarán una "anemia" funcional con cianosis (debido a la capacidad reducida de la sangre para transportar oxígeno). Puede haber cianosis con una concentración de 0,5 g de metaglobina por 100 cc de sangre; sin embargo el grado de cianosis no siempre estará en proporción directa a la concentración de metahemoglobina. 4 El individuo normal puede tener hasta 0,24 g de metahemoglobina por 100 cc de sangre: La concentración normal media es de alrededor de 0,4 % de la hemoglobina total, o alrededor de 0,06 g/ 100 cc de sangre.
Siempre se está formando una pequeña cantidad de metahemoglobina, pero la reducen los sistemas enzimáticos dentro del eritrocito. Según Jaffé hay por lo menos cuatro vías por las quela metahemoglobina puede ser reducida a hemoglobina. La más importante es el sistema de la reductasa de la NAD - metahemoglobina. Otros que principalmente funcionan como sistemas de reserva son el ácido ascórbico, el glutation reducido, y la reductasa de NADP - metahemoglobina. (fig. 1).[1]

Fig.1. METABOLISMO ERITROCITARIO.



ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.

El transporte de oxígeno depende del mantenimiento intracelular de la hemoglobina en su forma reducida (Fe 2+). Cuando la hemoglobina es oxidada a metahemoglobina, el hierro (grupo hem) se transforma en Fe 3+ y es ahora incapaz de fijarse al oxígeno. Normalmente las células ropas

contienen menos de 1 % de metahemoglobina como se ha dicho antes, y a ello puede contribuir la auto-oxidación de la hemoglobina que ocurre mientras las células circulan. Este proceso sucede por la disociación del anión superóxido de la oxihemoglobina:

Hb2 + O2 _____ Hb 3+ + O2-

Normalmente, la metahemoglobina formada, es reducida por la siguiente reacción:

Hb3+ + Red Cit b5 _____Hb2+ + OxCit b5

El Citocromo b5 reducido (RedCitb5) es generado a partir de la acción de la enzima citocromo b5 reductasa:

OxCi+b5 + NADH _____ Red Citb5 + NAD

Desde el punto de vista patológico la metahemoglobinemia puede clasificarse como:

Congénita: a) Déficit de citocromo b5 reductasa.
b) Alteración de las cadenas polipeptidicas de la Hb (hemoglobina M)

Adquirida: Intoxicaciones por drogas, productos químicos.

En relación a las formas congénitas, el déficit de citocromo b5 reductasa se caracteriza por una herencia con herencia con carácter autosómico recesivo. La enzima es una flavoproteína con propiedades similares a la citocromo b5 reductasa microsomal hepática [5].
Los pacientes con este trastorno tienen cianosis de diversos grados de intensidad durante toda su vida, relacionados con el nivel de metahemoglobinemia, que por demás no se acompaña de otras manifestaciones.
Algunos pueden presentar moderada policitemia que intenta compensar las necesidades de transportación de oxígeno tisular. En otros pacientes un ligero retardo mental puede acompañar su evolución
Las cifras de metahemoglobina en estos pacientes pueden ser elevadas en las postrimerías de su vida dado el envejecimiento celular y el de sus sistemas enzimáticos ya poco competentes [5,6]. En el segundo grupo de metahemoglobinemia congénita, los sistemas reductores dentro del hematíe son normales, pero la estructura de la molécula de hemoglobina es anormal. Una alteración en la composición aminoacídica de dos de las cuatro cadenas produce una molécula hemoglobínica que tiene una tendencia aumentada a la oxidación. Se han identificado por lo menos once hemoglobinas aberrantes asociadas a la metahemoglobinemia, que se denominan formas diversas de la hemoglobina M (HbM). Se heredan de forma autosómica dominante y con excepción de la cianosis, los pacientes se mantienen asintomáticos.
En cuanto a las metahemoglobinemias adquiridas, son las más frecuentes. Provienen principalmente de la intoxicación por drogas y productos químicos que causan un aumento en sangre de este tipo de hemoglobina. De manera predominante intervienen los productos que contienen grupos nitratos o amínicos como son la anilina y sus derivados, los nitratos, nitritos y

algunas sulfamidas entre otros[1,7,8].
Los niveles de fármacos o sustancias químicas que podrían no causar una metahemobinemia notable en un individuo normal , pueden ocasionarlas en sujetos con leves reducción en la actividad de citocromo b5 reductasa , quienes en circunstancias normales no estan cianóticos [1].
Se relaciona a continuación una lista de diversos factores (productos químicos, medicamentos y bacterías) que transforman la Hb en metahemoglobina :
Acetanilida
Acetofenetidina
Alfanaftilamina
Anilina y derivados
Paranitroanilina
Aniloetanol
Antipirina
- Bacterias-
Bacilo de Gärtner
Bacterias nitritógenas del conducto gastroentérico
Neumococo
Nitrosobacilos
Streptococo viridans
Vibrión colérico
_Benceno y derivados
Dinitrobenceno
Nitrobenceno
Nitrosobenceno
_Cloratos-
Dimetilaminas
Fenacetina
Fenilendiamina
Fenilhidroxilamina
Ferrocianuro
Formaldehído
Hidroquinona
Hidroxilacetanilida
Hidroxilamina
Metilacetanilida
Naftilamina
Nitritos
De amilo
De etilo
De sodio
Nitroglicerina
Ozono
Paraminopropriofenona
Permanganato
Peróxido de hidrogeno
Piroganol
Sulfamidas
Prontosil

Sulfanilamida
Sulfapiridina
Sulfatiazol
Sulfato ferroso
Sulfanal (sulfan-metanol)
Tolihidroxilamina
Trinitrotolueno
Yodo

La metahemoglobina vuelve a ser deducida a Hb por el sistema enzimatico de los eritrocitos. También puede reducirse lentamente mediante la administración de sustancias reductoras, tales como el ácido ascórbico o compuestos sulfihidrílicos (glutación, cisteina, BAL); estos al igual que el azul de metileno, son eficaces en un déficit hereditario de la reductasa citocromo b5 [7-9].

La metahemoglobina se combina reversiblemente con varios productos químicos (por ejemplo: cianuros, sulfuros, peróxidos, fluoruros y ácidos). Por su gran afinidad por el cianuro, las intoxicaciones cianúricas deben tratarse con nitritos para formar metahemoglobina que se combina luego con el cianuro. De esta manera el cianuro libre se vuelve menos tóxico al transformarse en cianometahemoglobina.

CLINICA

En la metahemoglobina hereditaria la cianosis de tinte grisáceo sucio exixte a menudo desde el nacimiento; pero este no esta asociado a dedos hipocráticos o enfermedad cardiopulmonar. Por esto debe recordarse el diagnóstico diferencial de la cianosis a propósito de no cometer errores (Fig 2) [5].
El paciente con metahemoglobinemia congénita tolera concentraciones de 10 a 25 porciento sin efectos nocivos aparentes, pero de niveles superiores a 30 % pueden asociarse con disnea leve al esfuerzo y cefalea. El retardo mental se observa en algunos casos[5].La metahemoglobinemia tóxica si aparece rápidamente produce síntomas de anoxia. Con cifras de 20 a 30 % aparece fatiga, disnea, taquicardia, cefalea, lipotimia, naúseas y vómitos, aunque algunos de estos síntomas son propios del agente causal. Con concentraciones mayores de 55 % se presentan estupor y letargo. Por encima de 70 % de metahemoglobinemia es mortal.

Fig 2.- Diagnóstico diferencial de la cianosis.

I- Disminución de la oxigenación de la hemoglobina.
A. BAJA TENSION ARTERIAL DE OXIGENO:
1.- Enfermedad Pulmonar
2.- Shunt Cardíaco Derecha - Izquierda (comunicaciones)
B. VARIANTES DE HEMOGLOBINAS CON BAJA AFINIDAD POR O2(raro).
II- Metahemoglobinemia (raro)
A- HEREDITARIA
1- Hemoglobinas M
2- Deficiencia de citocromo b5 reductasa
III- Adquirida

1. Nitritos y nitratos: Nitrato de Sodio, Nitrato de amilo, nitroglicerina, nitroprusiato,nitrato de plata.
2. Tintes de anilina
3. Fenacetina y acetanilina
4. Sulfonamidas
5. Otros: Lidocaína, Cloraros, fenozopiridina.

DIAGNÓSTICO

La metahemoglobinemia debe considerarse siempre entre las posibilidades diagnósticas de todo paciente cianótico que no muestre evidencias de enfermedad cardíaca o pulmonar. Si la cianosis es consecuencia de una muestra de sangre de un paciente con metahemoglobinemia permanece de color chocolate al exponerse al aire.
La metahemoglobinemia debe confirmarse con el examen espectroscópico en el laboratorio. Los pacientes que han ingerido una droga oxidante deben tener una hemoglobina adicional derivada llamada sulfohemoglobina en la cual la protoporfirina ha sido químicamente modificada. La sulfohemoglobina tiende a causar cianosis más rapidamente que la metahemoglobina. Es necesario realizar electroforesis de Hb si se considera que las hemoglobinas M (HbM) responsable de tal proceso [7].Son necesarios aproximadamente 5 g de desoxihemoglobina por l00 mls de sangre para que ocurra cianosis visible; pero se aprecia un cambio de color comparable 1,5 a 2g por ciento de metahemoglobina. La sangre que contiene más de 10 por ciento de metahemoglobina es de color oscuro o café y no cambia de color al mezclarse en forma intensa con el aire. Si se agregan y mezclan unas cuantas gotas de NaCN o KCN al 10 %, rápidamente se produce cianometahemoglobina de color rojo intenso, pero esta sustancia no afecta el color de la sulfahemoglobina[7,8].Es necesario descubrir las características de absorción de la luz para definir la naturaleza del pigmento anormal. La metahemoglobina ácida tiene un espectro característico con máximas a 502 y 632 mu, que desaparecen al agregar cianuro. Las características de absorción de la luz de las variantes de la metahemoglobina M difieren de las de la metahemoglobina ordinaria porque sus máximos se desplazan a longitudes de onda más baja. La velocidad de formación de un complejo al agregar cianuro, las características del espectro de absorción y el desplazamiento electroforético de la metahemoglobina en las variantes de la hemoglobina normal y ayuda a establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de todo paciente intoxicado depende, además del conocimiento del agente causal, de las manifestaciones clínicas del enfermo. Teniendo en cuenta estas consideraciones a continuación se exponen los fundamentos en el manejo de las intoxicaciones; útiles para abordar cualquiera que sea la etiología y posteriormente señalaremos el tratamiento específico cuando es imprescindible realizarlo por las manifestaciones secundarias a la metahemoglobinemia [9,10].

Fundamento en el manejo de las intoxicaciones.

I- APOYO INMEDIATO
a) Protección de la vía aérea
b) Oxigenación
c) Tratar arritmias

d) Soporte Hemodinámico
e) Tratar convulsiones
f) Corregir anormalidades de temperatura.
g) Corregir anormalidades metabólicas.
h) Prevenir complicaciones secundarias.

II- PREVENCION DE FUTURAS ABSORCIONES DEL AGENTE CAUSAL.
a) Descontaminación gastrointestinal.
1-Ipecacuana
2-Lavado gástrico
3-Carbón activado
4- Enema evacuante
5-Catárticos
6-Dilución
7-Endoscopía - Remover por cirugía
b) Descontaminación de otros sitios
1- Ojos 2-Piel

III- INCREMENTAR LA ELIMINACION DEL AGENTE.
a) Dosis múltiple de carbón activado
b) Diuresis forzada
c) Altesar Ph urinario
d) Quelación
e) Métodos extracorpóreos
1- Diálisis peritoneal 5-Plasmaferesis
2-Hemodiálisis 6-Exsanguíneo transfusión
3-Hemoperfusión
4-Hemofiltración
f) Oxigenación Hiperbárica

En los casos de metahemoglobinemia tóxica las concentraciones de 20 a 30 por ciento desaparecerán en forma espontánea en 24 a 72 horas al suspender la exposición al agente causal. Debe recurrirse a tratamiento intensivo si ocurre inconsciencia, estupor o metahemoglobinemia de más del 40 por ciento.

Azul de metileno. 1-2 mg 1 kg de peso corporal
Vía. Endovenosa lenta durante cinco minutos.

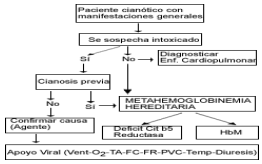
Puede ser necesario repetir la dosis, aunque pasados 30-60 minutos de la inyección inicial pueden ser corregidos los síntomas.
Dosis mayores de 15mg/kg han provocado hemólesis en lactantes.
En caso de no observarse mejoría evidente considérese la posibilidad de que el paciente tenga además metahemoglobina M o sulfohemoglobina, casos en los cuales no hay respuesta al tratamiento.
El ácido ascórbico no es recomendado pues la velocidad a la cual este reduce la metahemoglobina es más lenta que la del proceso intrínseco ordinario.
Por otra parte los pacientes con HbM no han respondido a formas especificas de tratamiento , y

aquellos que padecen de déficit de citocromo b5 reductasa han mostrado una caída rápida de la metahemoglobinemia con la administración de azul de metileno endovenosa. Además se recomienda una dosis oral de 100 a 300 mg del medicamento para mantener por debajo del 10 porciento las concentraciones de metahemoglobina en sangre.

PROFILAXIS

En los casos de metahemoglobinemia tóxica se debe insistir por el personal médico que atiende a pacientes en riesgo sobre las medidas estrictas destinadas a evitar el contacto. La prevención es válida para el contacto laboral por sí mismo, como el accidental que generalmente reúne el mayor números de casos.
Caso aparte requieren las autoridades encargadas de vigilar el uso de sustancias nitrogenadas en el abonado de suelos, los que si alcanzan un alto grado de contaminación, permiten que los productos agrícolas sean agentes desencadenantes de intoxicaciones en sus consumidores. Por tanto dado el alto riesgo que esto conlleva, cuánto se haga puede ser insuficiente a fin de evitar futuros problemas.

ALGORITMO PARA EVALUAR AL PACIENTE CIANOTICO.



Medicamento Específico
Azul de Metileno 1-2 mg x Kg x Dosis
(La dosis puede repetirse si es necesario a los 30 mts)
Nota: En una hora debe resolver el cuadro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jaffé E R, Hsieh H S. DPNH methemoglobin reductase deficiency and hereditary methemoglobinemias. Semin Hematol 1971; 8: 170 -181.
2. Kiese M. Methemoglobinemia: a comprehensive treatise. Cleveland: CRC. Press; 1974.
3. Miale J B. Laboratory medicine: hematology. 4 ed. St. Louis: Mosby;1972.
4. Adams J G, Honig G R. Human hemoglobin genetics. New York: Springer Verlag; 1986.
5. Franklin Bunn H. Disorders of hemoglobin. En: Isselbacher K J, Braunwald E, Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L. Harrinson: principles of internal medicine. 13 ed. San Francisco: McGraw Hill; 1996.p. 1740-1741.
6. Bunn H F, Forget B G. Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. Philadelphia: Saunders; 1986.
7. Mansouri A, Lurie A A. Concise review: methemoglobinemia. Am J Hematol 1993;42 (7):57-60.
8. Stamatoyannopoulos G. Sickle hemoglobin and other hemoglobin mutants, in the molecular basis of blood diseases. Philadelphia: Saunders; 1993.
9. Nage R L, Ranney H M: Genetic epidemiology of structural mutations of the B-globin gene. Semin Hematol 1990;27:87-92.

10. Rakel R E, Ahtaridis G, Al-Attar J, Knight Aldrich C, Allen C M; Allen M S, Alling C C. Conn ´s current theraphy. Philadelphia: Saunders; 1995.

SUMMARY

This work is a revision of the etiopatogenia of this hemoglobinopathy because it is frequent in our daily clinic practice. We must take in consideration that one of the main causes is the intoxication for common agents in our environment. We bring up to date the new criteria for its treatment and we propose some measures for its prevention and control.

Subjects headings: METHAHEMOGLOBINEMIA; CYANOSIS.

Indice Anterior Siguiente