

Metahemoglobinemia. Causa de cianosis en el niño

J.A. Salinas, H. Corral, M. Guibelalde, J.C. de Carlos, I. Hernández
Servicio de Pediatría. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Resumen

La metahemoglobina (MHb) es una forma de hemoglobina que presenta el hierro del grupo hem en estado férrico (oxidado), minimizando su captación y transporte de oxígeno. La metahemoglobinemia se produce cuando, por causa genética, los mecanismos redox son insuficientes, o bien si, de forma adquirida, la cantidad de sustancias oxidantes superan los mecanismos redox del hematíe. Presentamos dos casos clínicos, el primero de los cuales es un lactante que, tras una exposición prolongada a una sustancia oxidante (parche de lidocaína-prilocaina [EMLA[®]]), presenta cianosis con repercusión hemodinámica, niveles elevados de MHb y respuesta al azul de metileno. El segundo caso es el de una niña con cianosis desde el nacimiento, en la que se constató un déficit de citocromo b5 reductasa. Ante un paciente cianótico sin causa infecciosa, respiratoria o cardiológica conocida, y sin respuesta a la oxigenoterapia, es necesario descartar la metahemoglobinemia.

Palabras clave

Metahemoglobina, cianosis, oxígeno

Introducción

La metahemoglobina (MHb) es una isoforma de la hemoglobina en la que el hierro de su grupo hem se encuentra oxidado (en estado férrico Fe⁺⁺⁺) y, por tanto, es incapaz de captar moléculas de oxígeno. La oxidación-reducción de la hemoglobina en un hematíe es un fenómeno continuo, debido a que en la sangre se encuentra una gran cantidad de sustancias oxidantes que entran en contacto con los hematíes, por lo que éstos tienen que poseer potentes mecanismos antioxidantes compensadores, como la nicotinamida adenina-nucleótido (NADH), el NADPH metahemoglobina reductasa y el citocromo b5 reductasa (el más potente, ya que implica un 99% de la actividad reductora). Estas sustancias no se pueden producir en el hematíe, ya que es una célula anucleada y sin actividad productora de proteínas; por tanto, los hematíes más maduros son los más susceptibles a la oxidación.

Los pacientes con metahemoglobinemia (niveles anormalmente elevados de MHb) tienen una hipoxia tisular relativa, independientemente de la administración de oxígeno.

La etiología puede ser congénita (déficit enzimático) o adquirida (intoxicación). Los pacientes con alteración genética presentan niveles de MHb persistentemente elevados, pudiendo estar

Abstract

Title: Methemoglobinemia. Cause of cyanosis in the child

The methemoglobin (MHb) is a form of hemoglobin which shows iron "hem" in ferric (oxidized), while minimizing its uptake and oxygen transport. Methemoglobinemia occurs when by the genetic cause the redox mechanisms are insufficient or if acquired by the amount of oxidizing substances which exceed the redox mechanism of red blood cells. We present two clinical cases, the first being an infant after prolonged exposure to an oxidizing substance (EMLA[®] patch) presented with hemodynamic cyanosis, high levels of MHb and response to methylene blue. The second patient was a girl with cyanosis since birth in which there was a deficit of cytochrome b5 reductase. Before a cyanotic patient without infectious, respiratory and cardiovascular known cause and without a response to oxygen therapy it is necessary to exclude methemoglobinemia.

Keywords

Methemoglobin, cyanosis, oxygen

asintomáticos o con cianosis como única manifestación crónica. Los pacientes intoxicados que presentan MHb elevada de forma aguda presentan efectos en los órganos más oxígeno-dependientes, con clínica neurológica o cardíaca, que puede llegar incluso hasta el coma o la muerte en los casos más graves.

Casos clínicos

Caso 1

Lactante varón de 1 mes y medio de edad, con alimentación exclusiva mediante lactancia materna y sin haber ingerido él o la madre agentes oxidantes clásicos o fármacos. En el contexto de un cuadro febril, se inicia un estudio analítico, durante el cual se expone de forma prolongada (1 h) a un parche de lidocaína-prilocaina (EMLA[®]). A las 2 horas inicia una crisis de cianosis, hipoperfusión y mal estado general con empeoramiento progresivo, sin respuesta a la oxigenoterapia. Se descarta un cuadro séptico, una cardiopatía o una enfermedad respiratoria severa. Se detectan niveles de MHb del 47,3%. Se inicia tratamiento con azul de metileno a 1 mg/kg, con buena evolución clínica y normalización de los niveles de MHb en 1 hora. Se descartan las causas genéticas, por lo que se atribuye la intoxicación al parche de EMLA.

Caso 2

Niña de 8 años de edad, diagnosticada de asma. Desde el nacimiento, los padres han apreciado una cianosis generalizada, que se exacerba durante las crisis asmáticas intercurrentes desde los 8 meses de edad. No presenta clínica respiratoria intercrisis, clínica neurológica o anemia. Es deportista y presenta un buen desarrollo socioescolar. La MHb es del 25%, con una hemoglobina (Hb) de 16,8 g/dL. Se descartó la presencia de una enfermedad respiratoria obstructiva significativa, cardiopatía o exposición crónica a oxidantes. Se realizó un estudio hematológico, en el que se descartó el déficit de glucosa-6-P-deshidrogenasa. En el estudio enzimático se detectó un déficit parcial de citocromo b5 reductasa.

Discusión

La capacidad del hematíe de transporte de oxígeno a los tejidos se basa en su unión reversible a la Hb. En estado ferroso (Fe^{++}), la unión del hierro de la molécula hem al oxígeno es débil, facilitándose su cesión a los tejidos con menor concentración de oxígeno.

Las sustancias oxidantes a las que constantemente nos hallamos expuestos favorecen el paso de estado ferroso a férrico, con mínima afinidad por el oxígeno (MHb). Este fenómeno se compensa mediante los mecanismos enzimáticos redox del hematíe. Cuando existe un desequilibrio entre dichos mecanismo, se produce un aumento de la MHb, dando lugar a un fenómeno de hipoxia tisular relativa, conocida como metahemoglobinemia, que se caracteriza por una cianosis generalizada y un daño tisular hipóxico en relación directa con el porcentaje de metahemoglobinemia presente. La velocidad de instauración del cuadro resulta determinante en la clínica.

La etiología de la metahemoglobinemia puede ser fundamentalmente congénita (déficit enzimático) o adquirida (intoxicación).

Metahemoglobinemias congénitas

1. Déficit enzimático. El déficit de citocromo b5 reductasa es la causa más frecuente. Se hereda de forma autosómica recesiva en el cromosoma 22 (22q13ter). Puede ser de dos tipos:

- Tipo 1 o eritrocítica. Cursa con crisis repetidas de cianosis desde la época neonatal. Este tipo sólo tiene repercusión estética. El caso 2 presenta este déficit pero sin afectación multiorgánica. Nuestra paciente no precisó tratamiento, ya que en este momento no le suponía un problema estético.
- Tipo 2 o generalizada. Aparte de las crisis cianosantes, se manifiesta clínica neurológica o cardíaca.

Este déficit responde al tratamiento con azul de metileno, sustancia que aumenta la actividad de la NADH 2, o diaforasa 2, molécula complementaria de la diaforasa 1 y que generalmente no se encuentra afectada.

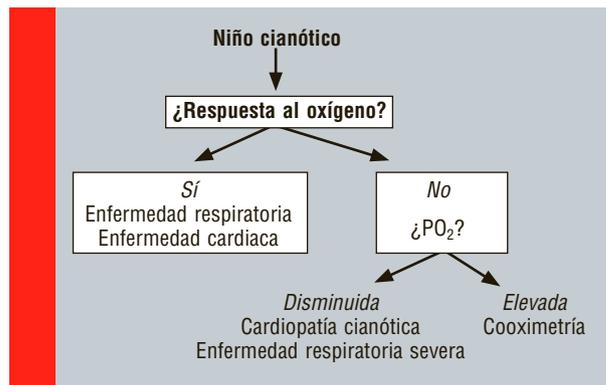


Figura 1. Manejo del niño cianótico

2. Metahemoglobinopatía. Hemoglobina M, hemoglobina de Saint-Louis y hemoglobina inestable. Son muy infrecuentes. Se heredan de forma autosómica dominante. Los pacientes presentan clínica de cianosis desde el nacimiento, por lo general bien tolerada. No se conoce ningún tratamiento para estas formas.

Metahemoglobinemias adquiridas

La exposición directa o la ingesta de sustancias oxidantes es una forma habitual de metahemoglobinemia. Los nitritos y nitratos, endógenos o exógenos, las anilinas y algunos medicamentos son las fuentes más comunes.

Las bacterias son los mayores productores de nitritos y nitratos. El agua contaminada, las enfermedades que aumentan la flora intestinal (diarreas, alergias a proteínas de la leche de vaca o alergia a la soja) son causas de metahemoglobinemia.

Ciertos alimentos vegetales son muy ricos en nitratos, como las espinacas, las zanahorias, la remolacha, las legumbres, etc., sobre todo si las condiciones de conservación son inadecuadas.

Otras sustancias desencadenantes son algunos tintes o pesticidas, ricos en anilinas, y determinados fármacos que usamos con base nitrogenada (óxido nítrico, nitratos de plata en cremas para las quemaduras) y otros oxidantes sin base nitrogenada (prilocaina, azul de metileno etc.).

En conclusión, ante un paciente cianótico que no responde a la oxigenoterapia (figura 1) está indicada la realización de una cooximetría. En caso de encontrar niveles elevados de MHb, es determinante el inicio rápido del tratamiento para evitar complicaciones graves en los pacientes, que pueden desencadenar incluso la muerte. La mayoría de los pacientes con metahemoglobinemia congénita se encuentran asintomáticos o únicamente con cianosis, por lo que el tratamiento está más cuestionado. Las sustancias que disminuyen la producción de MHb son, a su vez, oxidantes, por lo que el tratamiento prolongado podría desencadenar una intoxicación aguda. En casos determinados (p. ej., adolescentes) se han realizado tratamientos con objetivos estéticos. ■

Bibliografía

- Brisman M, Ljung BM, Otterbom I, Larsson LE, Andreasson SE. Methaemoglobin formation after the use of EMLA cream in term neonates. *Acta Paediatr.* 1998; 87(11): 1.191-1.194.
- Couper RT. Methaemoglobinaemia secondary to topical lidocaine/prilocaine in a circumcised neonate. *J Paediatr Child Health.* 2000; 36(4): 406-407.
- Da-Silva S, Sajan I, Underwood JP. Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn. A case report. *Pediatrics.* 2003; 112: 158-161.
- Frey B, Kerher E. Toxic methaemoglobin concentrations in premature infants after application of a prilocaine-containing cream and peridural prilocaine. *Eur J Pediatr.* 1999; 158(10): 785-788.
- Kedar PS, Nadkarni AH, Phanasgoankar S, Madkaikar M, Ghosh K, Goraksharkar AC, et al. Congenital methemoglobinemia caused by Hb-M Ratnagiri in an indian family. *Am J Hematol.* 2005; 79(2): 168-170.
- Mondal RK, Bandyopadhyay S. Hereditary methemoglobinemia in a infant. *Indian Pediatr.* 2005; 42: 1.059-1.060.
- Percy MJ, Gillespie M, Savage G, Hughes AE, McMullin MF, Lappin TR. Familiar idiopathic methemoglobinemia revisited: original cases reveal 2 novel mutations in NADH-cytochrome b5 reductase. *Blood.* 2002; 100: 3.447-3.449.
- Pérez-Caballero C, Pérez A, Moreno L. Probable metahemoglobinemia tras administración de EMLA. *An Pediatr.* 2005; 63(2): 175-184.