

La importancia de la prevención y del diagnóstico de la metahemoglobinemia en la infancia



M. García Ventura¹, R. Hernández Abadía², T. Arana Navarro³

¹Pediatra. CS Calatayud Norte. Calatayud. España.

²MIR-Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

³Pediatra. CS José Ramón Muñoz Fernández-Miraflones. Zaragoza. España.

PUNTOS CLAVE

- La metahemoglobinemia se define como la presencia en sangre de un nivel elevado de metahemoglobina.
- La metahemoglobina es una variante de la hemoglobina, en la que el grupo hemo es oxidado a forma férrica.
- Existen dos formas de metahemoglobinemia, congénita y adquirida, esta última es mucho más frecuente en la infancia, especialmente en lactantes.
- La metahemoglobinemia adquirida aparece tras la ingesta de sustancias que favorecen la formación de metahemoglobina.
- En niños, la forma adquirida se debe a una menor actividad de la enzima encargada de reducir la metahemoglobina, junto con la ingesta de sustancias con alto contenido en nitratos.
- Sus manifestaciones clínicas son cianosis, aturdimiento, cefalea, taquicardia, letargia, disnea e incluso convulsiones y muerte.
- Debe sospecharse ante cianosis de aparición súbita que no mejora con oxigenoterapia.
- El tratamiento, ante clínica aguda, es con azul de metileno, se realiza si la metahemoglobina es superior al 20%.
- Para prevenir su aparición, debe evitarse el consumo de verduras con alto contenido en nitratos en menores de un año, así como, conservarlas de forma adecuada.

RESUMEN

La metahemoglobinemia se define como la presencia en sangre de un nivel elevado de metahemoglobina, variante de la hemoglobina, en la que el grupo hemo, que se encuentra en forma ferrosa, es oxidado a forma férrica. Existen mecanismos enzimáticos que se encargan de reducir la metahemoglobina que se produce espontáneamente, de forma que, en condiciones normales, existe un equilibrio entre su formación y su reducción.

Existen dos formas de metahemoglobinemia, congénita y adquirida, esta última es la más frecuente. La forma adquirida aparece tras la ingesta de sustancias que favorecen la formación de metahemoglobina. En la infancia existe una menor actividad de la enzima encargada de reducir la metahemoglobina, por lo que, ante la ingesta de sustancias con alto contenido en nitratos, la posibilidad de producción de metahemoglobina es mucho mayor que en el adulto.

Se sospechará ante la aparición de una cianosis sin respuesta a la oxigenoterapia, aunque también pueden aparecer otros síntomas como cefalea, taquicardia, letargia, disnea e incluso convulsiones y muerte. El azul de metileno es el tratamiento de elección, y la prevención es el pilar más importante, evitando el consumo de sustancias precipitadoras.

Cómo citar este artículo: García Ventura M, Hernández Abadía R, Arana Navarro T. La importancia de la prevención y del diagnóstico de la metahemoglobinemia en la infancia. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2019;12:137-42.

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia se define como la presencia en sangre de un nivel elevado de metahemoglobina. La metahemoglobina es una variante de la hemoglobina en donde la forma ferrosa (Fe⁺⁺) del grupo hemo es oxidada a forma férrica (Fe⁺⁺⁺), provocando la incapacidad de unión al oxígeno¹. La metahemoglobinemia se produce cuando se rompe el equilibrio entre la producción de metahemoglobina y la reducción de esta mediante mecanismos enzimáticos específicos (citocromo b5 reductasa). En condiciones normales, un individuo sano convierte entre un 0,5 y 3% de hemoglobina a metahemoglobina al día².

CLASIFICACIÓN

Hay dos tipos de metahemoglobinemia: congénita y adquirida.

Metahemoglobinemia congénita

Se caracteriza por una disminución de la reducción de metahemoglobina a hemoglobina o por la presencia de una mutación en la globina que facilita la oxidación del hierro a estado férrico. Existen tres tipos¹:

- **Déficit de citocromo b5 reductasa (cyb5R):** de herencia autosómica recesiva. Se distinguen dos tipos: el tipo I es el más frecuente y el más leve. La deficiencia de la enzima se limita a los glóbulos rojos y los afectos de forma homocigótica presentan cierta cianosis de por vida, siendo asintomáticos incluso con niveles de metahemoglobina por encima del 40%. Sin embargo, los individuos heterocigotos tienen riesgo de desarrollar síntomas agudos tras exposición a agentes externos que favorezcan la formación de metahemoglobina. En el tipo I se han descritos síntomas inespecíficos como cefalea o cansancio, y se observa en ocasiones, una policitemia compensadora. El tipo II, mucho menos frecuente, aproximadamente el 10% de los casos, afecta a todas las células; estos pacientes presentan, además de cianosis, discapacidad intelectual y retraso del neurodesarrollo, así como otros síntomas neurológicos como microcefalia, convulsiones, movimientos atetósicos, estrabismo y tetraparesia espástica, viendo disminuida de forma significativa su esperanza de vida.
- **Enfermedad de la hemoglobina M:** de herencia autosómica dominante y debida a mutaciones en los genes de

la globina alfa, beta o gamma que impiden la reducción de la metahemoglobina, dando lugar a metahemoglobinemia de por vida y sin un tratamiento efectivo por el momento.

- **Déficit de citocromo b5:** forma extremadamente rara de metahemoglobinemia congénita, de carácter autosómico recesivo con aislados casos documentados.

Metahemoglobinemia adquirida

Secundaria a la ingesta de sustancias y medicaciones que favorecen un aumento en la producción de metahemoglobina. Es la causa más frecuente de metahemoglobinemia¹.

Se han visto implicados en su aparición:

- **Fármacos y agentes externos:** los fármacos y sustancias implicadas se detallan en la [Tabla 1](#). Se puede producir tras ingerir sobredosis de medicación, pero también tras la administración de dosis habituales, sobre todo en individuos con deficiencias parciales de cyb5R. La dapsona se ha descrito en numerosas ocasiones como agente causal de esta entidad³. Algunas drogas de abuso también pueden contener sustancias que favorezcan un exceso de metahemoglobina. Se ha relacionado también con tintes de anilina, productos de limpieza y ciertos colorantes⁴.
- **Anestésicos tópicos:** es una causa habitual de metahemoglobinemia, especialmente la utilización de benzocaína durante procedimientos invasivos como endoscopias, broncoscopias o ecocardiografías transesofágicas. Otros fármacos implicados son lidocaína y prilocaína, presentes en cremas anestésicas tópicas (EMLA®), cuyo uso es habitual en punciones, terapias láser y cirugía dermatológica mínimamente invasiva⁵.

En los lactantes y prematuros se dan una serie de circunstancias que favorecen la producción de metahemoglobina, por lo que son, por tanto, más vulnerables para presentar sintomatología aguda tras la exposición a determinados fármacos inofensivos, aceites o tintes de pañales. En primer lugar, la actividad del citocromo b5 reductasa es mucho menor, supone un 50-60% de la actividad normal en el adulto. Además, persiste hemoglobina fetal, que es más fácilmente oxidable por los nitritos. Por otra parte, el pH gástrico más bajo del niño favorece el crecimiento de bacterias con capacidad de reducción de nitrato a nitrito⁶. En estas edades se ha visto relacionada con la ingestión de:

Agua contaminada: en lactantes y niños pequeños, la ingesta de agua con abundantes nitratos procedente de pozos en áreas rurales puede dar lugar a metahemoglobinemia adquirida

Tabla 1. Sustancias metahemoglobizantes.

Drogas aromáticas	Drogas inorgánicas	Medicaciones	Otros
Anilinas	Nitrito de sodio	Ácido amino salicílico	Resorcinol
Anilinoetanol	Hidroxilamina	Clofazimina	Anticongelante
Fenacetina	Dimetilamina	Cloroquina	Plasmoquinona
Acetanilida	Nitroglicerina	Dapsona	Naftalina
Metilcetanilida	Nitrito de amilo	Anestésicos locales	Paraquat
Hidroxilacetanilida	Nitrito de etilo	Metoclopramida	Verduras*
Sulfanilamida	Subnitrito de bismuto	Menadiona	
Sulfatiazol	Nitrato de amonio	Azul de metileno	
Sulfapiridina	Nitrato de potasio	Nitroglicerina	
Aminofenol		Fenacetina	
Toluendiamina		Fenazopiridina	
Alfa-natiamina		Primaquina	
Para-aminopropiofenona		Rasburicasa	
Fenilhidroxialacina		Quinonas	
Nitrobenzeno		Sulfonamidas	
Nitrosobenzeno			
Fenilendiamina			
Para-nitroanilina			

*Ver Tablas 2 y 3.

grave, en EE. UU. es una de las principales causas de esta entidad en niños. La concentración en el agua de nitrato debe ser inferior a 10 ppm (<10 mg/l).

Nitratos en vegetales: en la [Tabla 2](#) se especifican los vegetales con mayor cantidad de nitratos facilitados desde la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. En la [Tabla 3](#) se detallan los niveles estudiados en la Comunidad Foral de Navarra⁶. Se han documentado niveles elevados de estas sustancias en vegetales como la zanahoria, borraja, cardo, remolacha y otras verduras de hoja verde, como la acelga y la espinaca, y que varían según el método de preparación y de conservación^{7,8}. El nivel de nitratos se eleva conforme aumenta el intervalo entre la preparación y el consumo, así como si se conserva a temperatura ambiente. Esto resulta de especial relevancia en nuestra población, en la que la prevalencia de alimentación con purés preparados en casa es elevada⁶. La acumulación de nitratos en los vegetales depende de la temperatura ambiental, la luz solar, el nitrógeno disponible en los acuíferos y el uso de fertilizantes. En nuestro país, determinadas zonas como el valle del Ebro (las riberas de Navarra, La Rioja y Aragón), destacan por un elevado contenido de nitratos en sus aguas y acuíferos, zonas en las que existe un elevado consumo de verduras como la borraja o el cardo⁶. En la [Tabla 3](#) se aprecia que la verdura con mayor contenido en nitratos es la borraja y después el cardo, a las que no se hace referencia en la [Tabla 2](#), posiblemente debido al mayor consumo de estas verduras en el valle del Ebro con respecto al resto de territorio nacional.

Niños con intolerancia a las proteínas de la vaca parecen tener mayor facilidad para desarrollarla⁶, tras la ingesta de agentes precipitadores.

Tabla 2. Niveles de nitratos (mg/kg) en verduras.

Hortaliza	Nivel medio de nitratos (mg/kg)
Acelga	1690
Remolacha	1379
Lechuga	1324
Apio	1103
Espinaca*	1066
Calabaza	894
Lechuga iceberg	875
Nabo	663
Calabacín	416
Puerro	345
Judía verde	323
Zanahoria	296
Pepino	185
Patata	168
Cebolla	164
Pimiento	108
Tomate	43
Guisantes	30

*En la opinión de la EFSA, se presentaron combinados los datos de espinacas frescas y congeladas, aunque debe tenerse en cuenta que el nivel de nitratos en espinacas congeladas es inferior.

Fuente: Alexander J, Benford D, Cockburn A, Cravedi JP, Dogliotti E, Di Domenico A, et al. Nitrate in vegetables. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission to perform a scientific risk assessment on nitrate in vegetables. EFSA J. 2008;689:1-79.

Tabla 3. Niveles de nitratos (mg/kg) en verduras en Comunidad Foral Navarra.

Hortaliza	Nivel medio de nitratos (mg/kg)
Borraja	3968
Cardo	2811
Lechuga	1468
Espinaca	915
Calabacín	591
Judía verde	463
Puerro	116
Zanahoria	56

CLÍNICA

Como se detalla anteriormente, existen dos tipos de metahemoglobinemia, la congénita y la adquirida. La clínica también se diferencia en ellas, en las formas congénitas secundarias a un déficit de cyb5R tipo I tan solo se evidencia cianosis y síntomas inespecíficos como cefalea, cansancio y de forma excepcional disnea. En el caso de los pacientes heterocigotos para esta alteración, sí puede aparecer clínica aguda tras el contacto con determinados agentes o medicamentos. El tipo II de esta deficiencia, cursa, sin embargo, con clínica más discapacitante, con retraso del desarrollo, cocientes intelectuales bajos y otras alteraciones neurológicas como convulsiones, estrabismo, opistótonos, movimientos atetósicos, microcefalia o tetraparesia espástica, con una esperanza de vida que no alcanza el año de edad².

La clínica, en el caso de la metahemoglobinemia adquirida, aparece típicamente tras la ingesta de medicaciones y agentes específicos que aumentan la producción de metahemoglobina. Los síntomas se presentan de forma aguda, al no disponer de tiempo suficiente para poner en marcha mecanismos compensatorios que permitan distribuir el oxígeno a todos los tejidos. Inicialmente aparece cianosis con la piel, los labios y los lechos ungueales pálidos, grises o azules, y con menor distrés respiratorio del que cabría esperar para la cianosis⁹. Puede aparecer aturdimiento, cefalea, taquicardia⁸, cansancio, letargia y disnea. En los lactantes se habla del síndrome del niño azul. Niveles más elevados de metahemoglobina pueden dar lugar a depresión respiratoria, alteraciones sensoriales, coma, *shock*, convulsiones e incluso la muerte. Determinadas condiciones como anemia, enfermedad pulmonar o cardiaca, así como la existencia de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), podrían exacerbar la toxicidad².

La cianosis es clínicamente visible cuando la concentración de metahemoglobina se sitúa entre el 8 y 12% con respecto a la hemoglobina y sintomática si excede el 10%. Se considera que niveles por encima del 30-40% de metahemoglobina pueden ser amenazadores para la vida (Tabla 4).

Tabla 4. Clínica en función de los niveles de metahemoglobina en sangre⁹.

Metahemoglobina >10%: cianosis
Metahemoglobina >35%: cefalea, cansancio, mareo y disnea
Metahemoglobina >60%: arritmias, convulsiones, letargia y estupor
Metahemoglobina >70%: colapso cardiovascular y muerte

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Se considerará ante la rápida aparición de cianosis y signos de hipoxia tras la ingesta de alguno de los agentes facilitadores. Es típico que la hipoxia no mejore tras oxigenoterapia y que los pacientes presenten cianosis con una presión arterial de oxígeno normal. Además, se describe que la sangre extraída es de color rojo oscuro o chocolate.

Para el diagnóstico definitivo será necesario determinar los niveles de metahemoglobina en sangre arterial o venosa.

Para el diagnóstico de las formas hereditarias se requieren análisis genéticos más específicos².

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de cianosis, como enfermedades respiratorias en el niño mayor y cardiopatías congénitas cianóticas en el periodo neonatal que, al igual que la metahemoglobinemia, presentan cianosis que no mejora con oxígeno¹⁰, así como otras alteraciones de la hemoglobina como la sulfhemoglobinemia⁹. Además, en ocasiones la aparición súbita de los síntomas y la sensación de mala perfusión tisular puede simular cuadros de sepsis.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial en Atención Primaria será la administración de oxigenoterapia y derivación al Servicio de Urgencias del hospital más cercano, ya que el tratamiento médico debe realizarse en ámbito hospitalario.

En el caso de las formas congénitas, todos los pacientes deberían evitar la exposición a sustancias que inducen la producción de metahemoglobina como los derivados de la anilina o los nitratos. El tratamiento de la cianosis sin otros síntomas se realiza por cuestiones estéticas, para lo que son efectivos el azul de metileno por vía oral a dosis de entre 100 y 300 mg al día y el ácido ascórbico (vitamina C) a dosis de 1000 mg al día repartidos en tres dosis².

El tratamiento en las metahemoglobinemias adquiridas requiere, en primer lugar, la suspensión del agente o medicamento

que haya causado la sintomatología; esta es la única medida en los casos en los que la metahemoglobina no supere el 20%. Ante casos de metahemoglobinemia grave puede ser necesario el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, así como transfusiones sanguíneas o exanguinotrasfusiones.

Los dos tratamientos más utilizados y estudiados hoy en día, para el tratamiento de esta entidad son el azul de metileno y el ácido ascórbico; el primero es de elección ya que parece reducir los niveles de metahemoglobina de forma más rápida (de 10 a 60 minutos), mientras que el ácido ascórbico necesita prácticamente 24 horas.

El azul de metileno es el tratamiento de elección ante clínica aguda. Se administra a dosis entre 1 y 2 mg/kg en 5 minutos, y la dosis se puede repetir en una hora si los niveles de metahemoglobina persisten por encima del 20%. Es por tanto necesario realizar mediciones seriadas de metahemoglobina, que junto con la clínica nos aportaran información de la efectividad del fármaco. En dosis elevadas (>7 mg/kg) puede producir síntomas de disnea, dolor torácico o hemólisis, así como síndrome serotoninérgico. En los pacientes que asocien un déficit de G6PD se desaconseja su uso, ya que, además de resultar inefectivo, potencia la hemólisis e interrumpe el adecuado transporte de oxígeno a los tejidos. Además, se contraindica su uso durante el embarazo por su poder teratogénico⁹.

El ácido ascórbico se establece como tratamiento de segunda elección en aquellos pacientes en los que el azul de metileno no se encuentre disponible o este contraindicado. Se administra por vía oral, 1000 mg al día repartidos en tres dosis.

PREVENCIÓN

Resulta de especial importancia evitar aquellos agentes y fármacos que precipiten la aparición de sintomatología en pacientes con metahemoglobinemia congénita, sobre todo en la forma heterocigótica.

Se debe resaltar la importancia de la prevención de esta entidad en lactantes y niños pequeños sanos. En este sentido, en 2011 la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición y las Asociaciones de Pediatría Españolas propusieron una serie de recomendaciones de consumo con el objetivo de disminuir la exposición a nitratos:

- No incluir verduras de hoja verde (espinacas, acelgas, borraja) en los purés antes de los 12 meses de edad. En caso de incluirlas, no deben constituir más del 20% del contenido del puré.
- No dar más de una ración al día de verduras de hoja verde hasta los 3 años.
- No dar verduras de hoja verde a niños que presenten infecciones bacterianas gastrointestinales.
- No mantener a temperatura ambiente las verduras cocinadas. Conservar en el frigorífico si van a ser consumidas en el mismo día y en el congelador si van a pasar más horas.

Sin olvidar los beneficios del consumo de verduras y hortalizas, ya que una alimentación variada y equilibrada es una de las bases de una alimentación adecuada y saludable.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- El diagnóstico de metahemoglobinemia requiere un alto índice de sospecha.
- Se debe sospechar ante un cuadro de cianosis que no mejora tras oxigenoterapia.
- En el lactante la causa más frecuente de metahemoglobinemia es la ingesta de verduras con alto contenido en nitratos.
- Resulta de especial importancia la prevención, evitando el consumo de verduras como la acelga, la borraja o las espinacas por debajo del año de edad. Consumir preferente tras la preparación. Conservar en frigorífico o en congelador.
- El tratamiento de las formas agudas se realiza con azul de metileno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prchal JT, Schrier SL, Raby BA, Tirnauer JS. Genetics and pathogenesis of congenital and acute toxic methemoglobinemia. En: UpToDate [en línea] [consultado el 17/09/2019]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/genetics-and-pathogenesis-of-congenital-and-acute-toxic-methemoglobinemia
2. Prchal JT, Schrier SL, Mahoney DH, Burns MM, Tirnauer JS, Armsby C. Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia. En: UpToDate [en línea] [consultado el 17/09/2019]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-methemoglobinemia
3. Rogeau S, Wils J, Balguerie X, Brunel V, Bekri S. A 9-year-old child with methemoglobinemia. *Clin Chem*. 2014;60:1126-35.
4. Ponce Ríos JD, Yong R, Calner P. Code Blue: life-threatening methemoglobinemia. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019;3:95-9.
5. Se Cho Y, Young Chung B, Wook Park C, One Kim H. Seizures and methemoglobinemia after topical application of eutectic mixture of lidocaine and prilocaine on a 3.5-year-old child with molluscum contagiosum and atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:e284-5.
6. Martínez A, Sánchez-Valverde F, Gil F, Clerigué N, Aznal E, Etayo V, et al. 78 cases of Methemoglobinemia induced by vegetable intake in infants in North Spain. A case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:573-7.
7. Laporta Báez Y, Goñi Zaballo M, Pérez Ferrer A, Palomero Rodríguez MA, Suso B, García Fernández J. Metahemoglobinemia asociada a la ingesta de acélgas. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:191-2.

8. Bryk T, Zalstein E, Lifshitz M. Methemoglobinemia induced by refrigerated vegetable puree in conjunction with supraventricular tachycardia. *Acta Pediatr*. 2003;92:1214-5.
9. Goodnough R, Chin R. Methemoglobinemia - emergency management. En: DynaMed Plus [en línea] [consultado el 17/09/2019]. Disponible en: www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T908624
10. Herranz M, Clerigué N. Intoxicación en niños: metahemoglobinemia. *Anales Sis San Navarra*. 2003;26:209-23.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Martínez A, Sánchez-Valverde F, Gil F, Clerigué N, Aznal E, Etayo V, et al. 78 cases of Methemoglobinemia induced by vegetable intake in infants in North Spain. A case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:573-7.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recomendaciones de consumo por la presencia de nitratos en hortalizas. En: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [en línea] [consultado el 17/09/2019]. Disponible en: www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/para_el_consumidor/ampliacion/nitratos_hortalizas.htm
- Prchal JT, Schrier SL, Mahoney DH, Burns MM, Tirnauer JS, Armsby C. Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia. En: UpToDate [en línea] [consultado el 17/09/2019]. Disponible en: www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-methemoglobinemia