METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA Y ANEMIA HEMOLÍTICA INDUCIDAS POR INTOXICACIÓN AGUDA CON SULFONA. A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Nuñez Díaz, I. Rodríguez Palmero, P. Jerez Díaz
Servicio de Urgencias. Hospital N.ª Sra. de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Resumen

La metahemoglobinemia adquirida se produce por la acción de diversas sustancias químicas con propiedades oxidantes que transforman la hemoglobina ferrosa a hemoglobina férrica u oxidada la cual no se combina con el oxígeno y por lo tanto no es útil para la respiración. La metahemoglobina existe normalmente en una proporción inferior a 2%[1], pero en intoxicaciones agudas inducidas por fármacos, esta proporción se eleva considerablemente. La paciente del caso clínico que expondremos a continuación ingirió sulfona, un derivado del 4,4-diaminodifenilsulfona, utilizada para el tratamiento de la lepra y de la dermatitis herpetiforme[1,2], que además de producir metahemoglobinemia, ocasionó anemia hemolítica como efecto adverso. El tratamiento específico de dicho envenenamiento consistió en la administración de azul de metileno.

Palabras clave: *Intoxicación con sulfona. Metahemoglobinemia. Anemia hemolítica. Azul de metileno*

Caso clínico

Una paciente de 16 años ingresó en nuestro Servicio de Urgencias por ingesta de fármacos con fines autolíticos. Cuatro horas antes, había ingerido 20 comprimidos de Sulfona oral de 100 mg, 1 comprimido de Tranxilium 50 mg y cantidades no peligrosas de Amoxidel bronquial, Núcleo CMP forte y Myoxam.

La enferma fue ubicada en la sala de reanimación cardiopulmonar para su atención inmediata, encontrándose en un estado de shock emocional, aunque lo realmente significativo era la gran cianosis central y periférica que presentaba.

Entre los antecedentes personales se constató que se trataba de una fumadora de 8-10 cigarrillos/día, sin otros hábitos tóxicos ni otras patologías, pero había realizado otros intentos de autolisis.

En la exploración clínica, además de la intensa cianosis ya comentada, la paciente se encontraba asintomática, consciente, orientada, sin focalidad neurológica, sin disnea ni taquipnea, ni otros signos de insuficiencia respiratoria, TA 140/100 y frecuencia 145 por minuto, y el resto exploración anodina.

Las pruebas complementarias realizadas a su ingreso en nuestro Servicio mostraron los siguientes datos: gasometría basal: Ph 7.44, PO2 88.8, PCO2 33.4, BE -1.8, CO3H 22. Bioquímica y hemograma dentro de los límites normales. Extensión de sangre periférica normal. El ECG y la RX de tórax no presentaron hallazgos significativos.

Tratamiento

Inmediatamente a la recepción de la enferma en la sala de reanimación, se procedió a la canalización de una vía venosa periférica, extracción de sangre para analítica, monitorización ECG, oxigenoterapia, lavado gástrico y posterior administración de carbón activado (50 gr. en 300 ml de agua). Dado el estado clínico de la paciente y a la vista de los resultados analíticos se concluyó que se trataba de una intoxicación por

Correspondencia: Salvador Nuñez Díaz. Servicio de Urgencias. Hospital N.ª Sra. de la Candelaria. Carretera del Rosario, s/n. Sta. Cruz de Tenerife

fármacos que producían metahemoglobinemia, por lo que se determinó su ingreso en la unidad de cuidados intensivos donde recibió el tratamiento específico consistente en la administración endovenosa de azul de metileno.

Evolución

La respuesta al azul de metileno fue espectacular, desapareciendo la cianosis rápidamente. La cifra de metahemoglobinemia alcanzada fue de 16%. La paciente se mantuvo estable pero determinaciones analíticas posteriores evidenciaron signos de anemia hemolítica con valores Hto. y Hb de 27% y 7 g respectivamente, test de Coombs directo negativo, cuerpos de Heinz, cifras de reticulocitos de 7% y bilirrubina total 7.02; precisando la transfusión de dos unidades de concentrados de hematíes.

La paciente se mantuvo estable no presentando durante su ingreso ningún tipo de focalidad neurológica y mostraba una coloración grisácea generalizada con acentuación en los labios y partes acras de manos y pies, posiblemente secundario al tratamiento con azul de metileno que se mantuvo durante tres días.

Discusión

Las intoxicaciones agudas constituyen una urgencia médica por el riesgo vital que conllevan. Las causas que la producen son tantas como el número de medicamentos y de productos químicos que existen en el mercado[4]. Las intoxicaciones habituales suelen ser producidas por benzodiacepinas, paracetamol y opiáceos[5], pero en otras ocasiones el envenenamiento se produce por fármacos poco frecuentes, presentando un síndrome singular como es la intoxicación aguda por sulfona.

Las sulfonas son derivados de la 4,4'-diaminidifenilsulfona con características bacteriostáticas usadas para el tratamiento de la lepra, dermatitis herpetiforme y en asociación con la pirimetamina puede ser usada contra formas resistentes de malaria[1,2,6].

La sulfona se absorbe en el tracto gastrointestinal de forma lenta y casi completa. Las concentraciones plasmáticas máximas de sulfona se alcanzan de 1 a 3 horas después de la administración, y su vida media de eliminación es de 10 a 50 horas con un promedio de 28. Las sulfonas se distribuyen en el agua corporal y están presentes en todos los tejidos. Tienden a retenerse en la piel y en el músculo, y especialmente en el hígado y riñón. En el hígado, sufre un proceso de acetilación formando monoacetil derivados, su metabolito más importante, y un diacetil derivado que serán eliminados en la orina en un 70%[1,6].

La sulfona produce su mayor efecto tóxico directamente en la corriente sanguínea, atacando a la hemoglobina y al hematíe, y secundariamente al sistema nervioso central, presumiblemente debido a la hipoxia tisular resultado de dicha interacción con la sangre[1].

La reacción con la molécula de hemoglobina produce varios pigmentos (metahemoglobina, sulfohemoglobina) que conduce a la cianosis. Otros productos insolubles, resultado también de esta interacción, son los cuerpos de Heinz hallados en los glóbulos rojos.

La sulfona al actuar con el hematíe produce la lisis de la célula por alteración de los fosfolípidos de la membrana celular[1].

El síndrome clínico producido por la intoxicación aguda de sulfona tiene efectos hematológicos (cianosis central y periférica y signos de anemia hemolítica); neurológicos (agitación y disminución del nivel de conciencia); cardiovasculares (taquicardia y elevación de la tensión arterial); oftalmológicos (atrofia óptica y visión borrosa); gastrointestinales (náuseas y vómitos) y respiratorios (disnea)[1,6].

Se han publicado casos aislados de cefalea, crisis de ansiedad, insomnio, parestesias, neuropatía periférica reversible (supuestamente debida a degeneración axónica) fiebre por drogas, hematuria, prurito, psicosis y diversas erupciones cutáneas. Un síndrome de mononucleosis infecciosa, que puede ser fatal, aparece ocasionalmente[6].

El tratamiento llevado a cabo inicialmente se basó en la actitud general que se toma habitualmente para los casos de intoxicaciones agudas; es decir, se procede al lavado gástrico (que en este caso tiene especial importancia debido a la absorción lenta de la sulfona) y a la administración de carbón activado, así como la canalización de una vía venosa, oxigenoterapia, monitorización cardíaca continua, vigilancia y mantenimiento de las constantes vitales[7]. Otro apartado del tratamiento de las intoxicaciones lo constituyen los antídotos y para este tipo de envenenamiento farmacológico se dispone de un antídoto específico que es el azul de metileno.

El azul de metileno está considerado por la OMS como sustancia antitóxica esencial (1992) cuya fórmula empírica es C16H18CLN3S3H2O[8]. No está comercializado en España por lo que se trata de un preparado galénico de farmacia hospitalaria. Se prepara disolviendo azul de metileno al 1% en suero glucosado al 5% hasta 100 ml. Se utiliza en dosis de 1-2 mg/kg administrado por vía endovenosa lentamente durante

5 min. La cianosis puede disminuir temporalmente y los niveles de metahemoglobinemia decrecer, pero habitualmente se requiere una perfusión mantenida durante varios días dado que la sulfona se absorbe lentamente.

Sin embargo, dosis excesivas de azul de metileno pueden desencadenar hemólisis en individuos normales o con déficit de la G6PD y puede, además, dar lugar a la formación de metahemoglobinemia paradójica[1,8].

El azul de metileno se utilizará en pacientes sintomáticos con niveles de metahemoglobinemia superiores al 30% y en pacientes sintomáticos con niveles más bajos del 30% pero que presentan anemia, enfermedad pulmonar o procesos que reduzcan la perfusión cerebral o coronaria, no basarse en la presencia exclusiva de cianosis y basar la indicación en la presencia de hipoxia[8,9].

En cuanto a otros tratamientos empleados, la oxigenoterapia no es eficaz en las sobredosis de sulfona y no se ha demostrado que la terapia con ácido ascórbico sea útil[1].

Conclusiones

1. La intoxicación aguda por sulfona constituye un caso esporádico dentro de las intoxicaciones medicamentosas que se asisten habitualmente en los Servicios de Urgencias. Dichas intoxicaciones suponen un 1-5% del total[9].

2. En aquellos casos en que el agente tóxico es conocido o el análisis lo ha puesto de manifiesto, por desgracia sólo en un cortísimo porcentaje contamos con un verdadero antídoto o antagonista para utilizarlo en el tratamiento.

Un claro ejemplo de ello es el caso expuesto de intoxicación aguda por sulfona en la que el azul de metileno constituye el antídoto específico.

En ese corto porcentaje de casos en que disponemos de tan formidable herramienta terapéutica, para que el antídoto o antagonista sean eficaces se requiere que no se hayan producido lesiones irreversibles antes de su utilización. Es necesario por tanto hacer un llamamiento sobre la necesidad del diagnóstico y tratamiento precoz[10].

3. La importancia y los beneficios de la utilización acertada y correcta de antídotos y antagonistas es tal que debemos dedicar nuestros esfuerzos a su mejor conocimiento y prestar la colaboración necesaria a los Servicios de Farmacovigilancia de las instituciones locales y de ámbito estatal para tal fin.

Bibliografía

1. Ellenhorn M., Barceloux D., Medical Toxicologic. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning 1988. Elsevier Science Publishing Company Inc.
2. Conn. Conn's Current Therapy 1988. Latest approved Methods of Treatment for the Practicing Physician. 1989. Ed. Médica Panamericana.
3. Erstad Bl., Dapsone-induced methemoglobinemia and hemolytic anemia. Clin. Pharm. 1992; 11: 800-805.
4. Fortes, F., Rodríguez F., Escolar J., Valdivieso P., García-Arias G., González Santos P. Aspectos clínicos de las intoxicaciones agudas. Emergencias, 1991; 3: 8-10.
5. Moya Mir, M. Normas de actuación en Urgencias. Clínica Puerta de Hierro, 1993.
6. Goodman Gilman, A., Goodman L., Gilman A. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 1981. Ed. Médica Panamericana.
7. Nogué Xarau, S., Alvarez, J., Pérez Hernando, A., Manejo Extrahospitalario de la intoxicación aguda. Emergencias 1994; 2: 73-80.
8. Cabrera Forneiro, J., Lallana Dupla, T., Martínez Arieta, R., Cabrera Bonet, R., Sancho Ruiz, M., Los antídotos y otros productos antitóxicos. Ed. Libro del Año, 1994.
9. Nogué, S., Muro, N., Munné, P., Codina, C., Ribas, J. Botiquín de antídotos. Una propuesta en función del nivel asistencial. Emergencias. 1993; 6: 281-292.
10. Nogué, S., López, C., Munné, P., Roca, M., Millá, J. Consumo de antídotos, neutralizantes y fármacos específicos para el tratamiento de las intoxicaciones en el Servicio de Urgencias. Emergencias. 1991; 3: 5-7.