

**CURSO DE ACTUALIZACIÓN:
ANTÍDOTOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

**Jueves
10 noviembre**



Antídotos reversores de la metahemoglobina: ***Vitamina C y Azul de metileno***

Dr. Jordi Puiguriguer Ferrando

Unidad de Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias



ENFERMEDAD ACTUAL

Varón de 51 años, NO AMC, que acude tras sufrir **pérdida de conocimiento en domicilio**.

El paciente refiere **consumo de 0.5g de cocaína + popper sobre las 13h**, tras lo que estaba manteniendo **relaciones sexuales con su pareja, durante las que sufre pérdida de conocimiento**. Según la pareja sin movimientos tónico-clónicos ni pérdida control esfínteres, y llama al 061.

El paciente no recuerda nada de lo ocurrido.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

- Infeción por VIH, en tto con kivexa + nevirapina con seguimiento CCEE y buenos controles (últimos predictores en abril: CV indetectable, CD4 1109 cels/uL)
- Dislipemia
- HTA sin tto-,
- Fumador de 40 cig/día
- No consumo de alcohol



EXPLORACIÓN FÍSICA

Signos Vitales a la Llegada:

FC: 94 lat/min. PAS: **95 mmHg**. PAD: **56 mmHg**. T_a: 36.3 °C. SatO₂: **93 %**. **FR: ???**

Coloración cutanea **azul /marron**

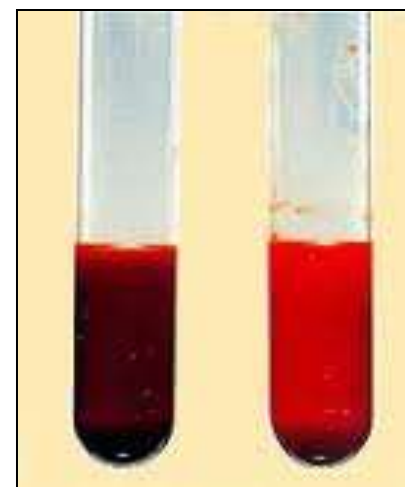
Consciente – vigil

Sin signos de insuficiencia respiratoria, MV conservado

A su llegada con Mascarilla reservorio al 100%, En la GSA vemos pO₂ 344 sin poderse calcular SpO₂, pH 7,41, pCO₂ 40, HCO₃ 25,4, Láctico 1,6. **Co-oximetría incalculable**

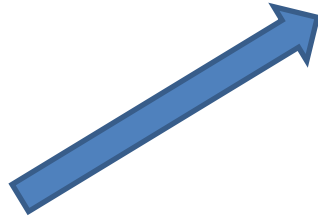
En laboratorio tampoco resulta calculable, sin embargo, **pasada una hora** manteniendo la muestra temperatura ambiente y tapada informan telefónicamente de una **metaHb 43%**, posteriormente sobre la misma muestra **41%**

✓	HEMATOLOGIA RUTINA	
•	Leucocitos	19.30 $10^3/\mu\text{L}$
	Neutrofilos	82.80 %
	Neutrofilos Absolutos	15.90 $10^3/\mu\text{L}$
	Linfocitos	8.77 %
	Linfocitos Absolutos	1.69 $10^3/\mu\text{L}$
	Monocitos	7.97 %
	Monocitos Absolutos	1.53 $10^3/\mu\text{L}$
	Eosinofilos	0.23 %
	Eosinofilos Absolutos	0.05 $10^3/\mu\text{L}$
	Basofilos	0.19 %
	Basofilos Absolutos	0.04 $10^3/\mu\text{L}$
	Hematies	3.86 $\text{cells} \times 10^6/\mu\text{L}$
	Hemoglobina	13.60 g/dL
	Hematocrito	40.70 %
	Volumen Corpuscular Medio	105.00 fL
	Hb Corpuscular Media	35.20 pg
	Concentracion De Hb Corpuscular Media	33.50 g/dL
	Rdw	11.60 %
	Plaquetas	186.00 $10^3/\mu\text{L}$
	Volumen Plaquetar Medio	7.67 fL
	Plaquetocrito	0.14 %
	Pdw	16.20 %
	COAGULACION RUTINA	
	T. Protrombina (Pt), Porcentaje	97 %
	T. Protrombina (Pt), Inr.	1.02
	BIOQUIMICA RUTINA	
	Nivel de Glucosa	90 mg/dL
	Nivel de Urea	38 mg/dL
✓	• Creatinine	1.50 mg/dL
	Sodio	141 mmol/L
	Potasio	3.9 mmol/L



TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Azul de metileno 1% (10 mg/mL) VIAL 10 mL.
Ultima admin: 19/08/2016 18:00. 63 mg



TRATAMIENTO

Se administra **1g/kg de azul de metileno** con lo que el paciente experimenta un evidente cambio de coloración y mejoría de la SpO2 del 92% al 95 y posteriormente 98%.

GSA de control pH 7,40, pCO2 40, pO2 82, Láctico 1,6, HCO3 24,8
Metahemoglobina 3,9 %

El paciente insiste en que ha de irse de alta por problemas personales, informo de la situación y se decide dar de alta. **23:15**

DIAGNÓSTICOS

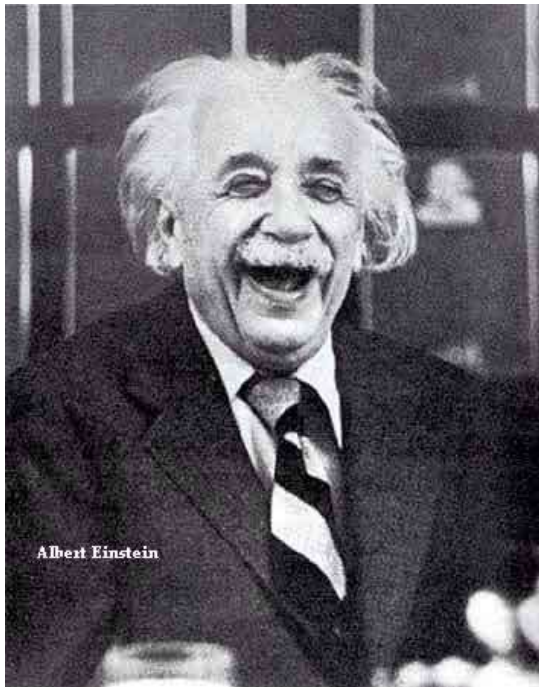
Intoxicación por nitrito de amilo (cuadro sincopal en probable relación con hipotensión)

Metahemoglobinemia secundaria a nitrito de amilo y/o cocaína??

Insuficiencia renal aguda

Infección VIH

SIN CONFIRMACION ANALITICA!!!

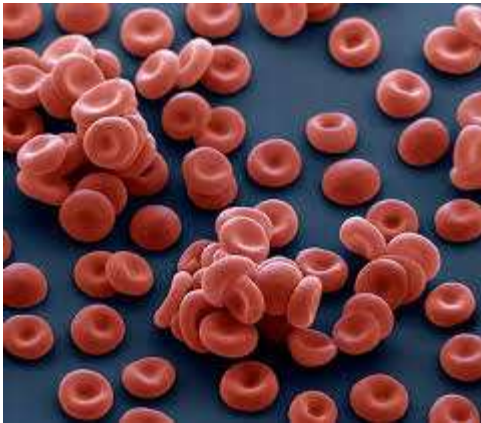


“Todo se puede medir....excepto las cosas realmente importantes en la vida”

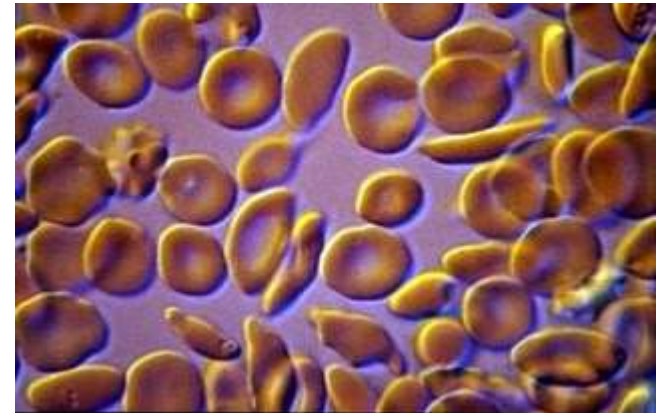
No ha vuelto a URG
Acudió a CCEE de MIF elsin incidencias
No citado a CCEE de TOX

METAHEMOGLOBINA

Hb



Meta Hb



✓ **Congénita:** se ve disminuida la capacidad enzimática de reducción de la metaHb → pacientes con cianosis asintomática de larga evolución (niños) - tipo 1-, aunque hay un tipo 2 que se asocia a malformaciones graves mortales

1. Citocromo b5 reductasa (prematuros)

2. Hemoglobina M

3. Citocromo b5 deficiencia



Síndrome del niño azul

✓ **Adquirida:** tras ingesta o contacto con productos tóxicos, hay un incremento en la producción de metaHb. Puede llegar a ser mortal.



Agentes que pueden causar MetaHb

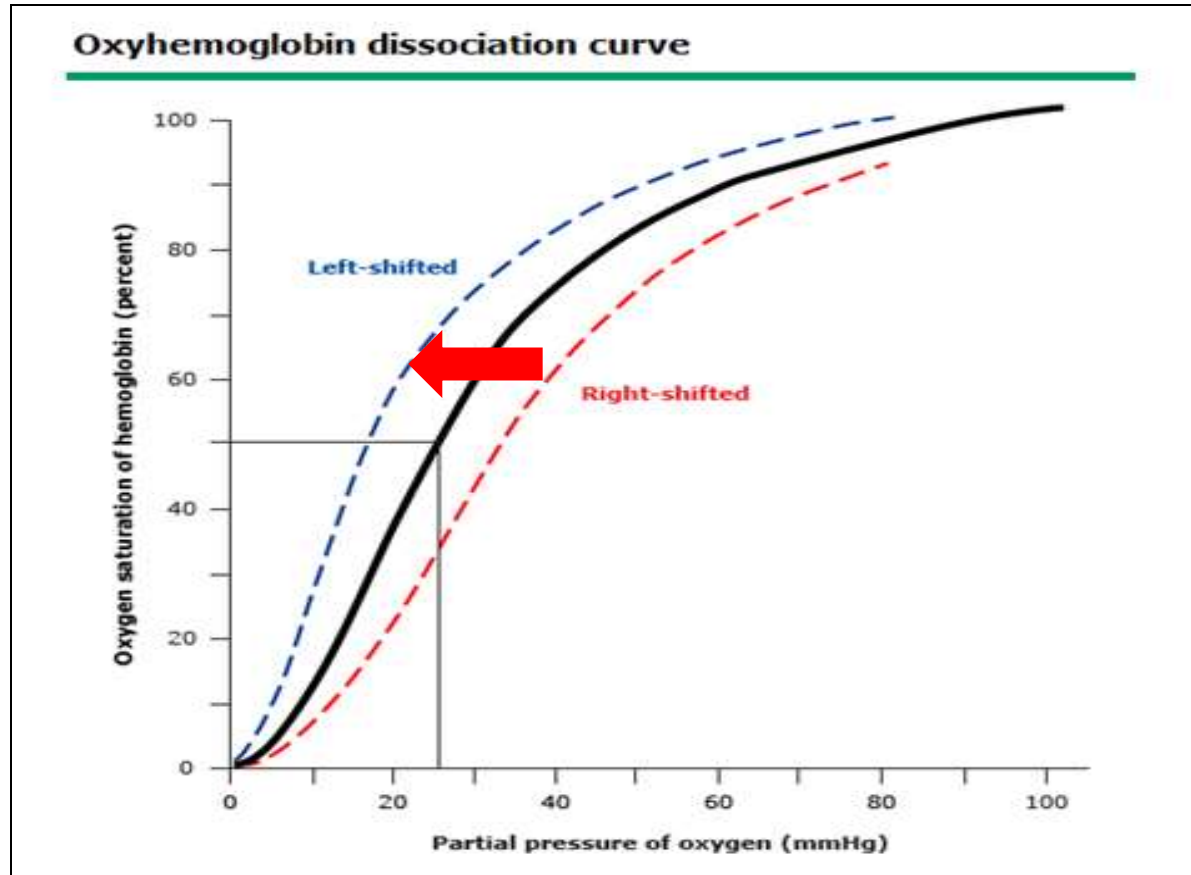
Acetanilide	Hydroxylamine	Nitroprusside
Alloxan	Lidocaine	Paraquat/diquat
Aniline	Menadione	Phenacetin
Antipyrine	Metoclopramide	Phenazopyridine
Arsine	Methylene blue ?	Phenol
Benzene derivatives	Naphthalene	Phenylhydrazine
Benzocaine	Nitrates	Phenytoin
Chlorates	Nitroalkanes	Prilocaine
Chlorobenzene	Nitrochlorobenzene	Primaquine
Chloroquine	Nitrofurantoin	Smoke inhalation
Dapsone	Nitroglycerin	Sulphonamide antibiotics
Dinitrophenol		Trinitrotoluene
Dinitrotoluene		

Cocaina, MDMA y otras drogas recreativas → por los “adulterantes”

Br J Clin Pharmacol. 2011 Jul; 72(1): 18–26.

Methaemoglobinemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review
 Hunter L, Gordge L, Dargan P, Wood D

En individuos normales, la autooxidación de la Hb a MetaHb se produce de forma espontánea a una velocidad lenta, cada día hay una conversión de 0,5 a 3 % de la hemoglobina a metahemoglobina



Valor normal de
MetaHb < 1 %

La MetaHb es un estado alterado de la Hb (el Fe ++ del grupo hemo está oxidado a Fe +++) → disminuyendo la capacidad de unión al oxígeno
La curva de disociación de oxígeno se desplaza a la izquierda

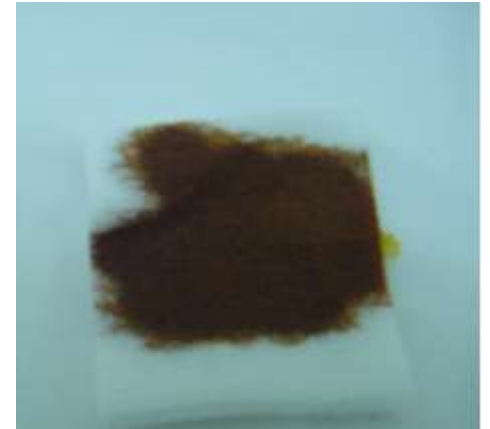
MetaHb concentration	Clinical findings
1–3%	None
3–15%	Possibly none; pulse oximeter will read low oxygen saturations
15–20%	Cyanosis (central and peripheral); not improving with oxygen administration
20–50%	Dyspnea, headache, fatigue , dizziness, syncope , weakness
50–70%	Tachypnea, metabolic acidosis, dysrhythmias, seizures, central nervous system depression, coma
>70%	Grave hypoxic symptoms, death

Br J Clin Pharmacol. 2011 Jul; 72(1): 18–26.

Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review

Hunter L, Gordge L, Dargan P, Wood D

DIAGNOSTICO



1. La sospecha clínica

- ✓ La aparición súbita de la cianosis
- ✓ Hipoxia que no mejora con VMK.
- ✓ Coloración anormal de la sangre observada durante la flebotomía → color rojo oscuro, chocolate, o marrón a azul

2. La **pulsioximetría NO** es útil como herramienta diagnóstica ni para el control clínico / monitorización de estos pacientes

→ **COMO EN LA IxCO**

3. **MetaHb elevada** , la presión parcial de oxígeno puede ser normal , a pesar de niveles elevados de metaHb

Dato de exploración clínica

La **cianosis** se detecta clínicamente antes en una metahemoglobinemia que en una hipoxia. En la metaHb cuando esta supera 1,5 g / dl, (8-12 % de metaHb)

La cianosis en la hipoxia se produce cuando la concentración de Hb insaturada supera los 5 g / dL.



TRATAMIENTO

1. En caso de **MetabHb hereditaria** deben *evitar la exposición a los derivados de la anilina, nitratos y otros agentes que la inducen.*

En estos casos si cianosis

- ✓ tratar con azul de metileno (de 100 a 300 mg / día por vía oral)
- ✓ ácido ascórbico (300 a 1000 mg / día por vía oral en dosis divididas).

2. En caso de **MetabHb adquirida**,

- ✓ una MetaHb < 20% en un paciente asintomático puede ser suficiente
evitar la interrupción del agente causal
- ✓ Los pacientes con metaHb superiores → Tto soporte + AM
 - ✓ Casos excepcionales (Deficit 6GPD) → valorar otras opciones (Vit C)

1. MEDIDAS DE SOPORTE HEMODINAMICO

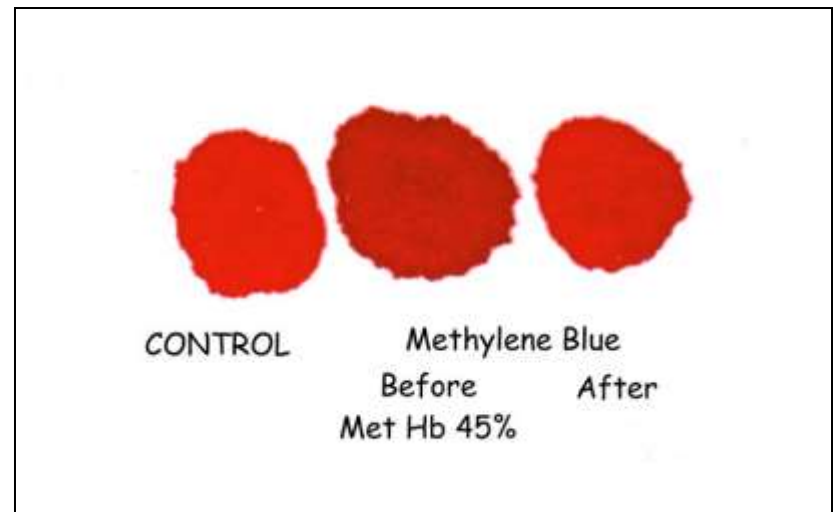
2. MASACRILLA RESERVORIO, O2 100%

3. Antidoto: AZUL DE METILENO

✓ *Dosis: 1 - 2 mg/kg (0.1 - 0.2 mL/kg de AM al 1%) IV en 5 minutos.*

✓ **ES RAPIDO PERO NO SIEMPRE ES INMEDIATO !!!**

Si la cianosis persistiera una hora tras administrar AM se puede repetir la dosis



Azul de metileno



antídoto

Metahemoglobinemia

Fe +2

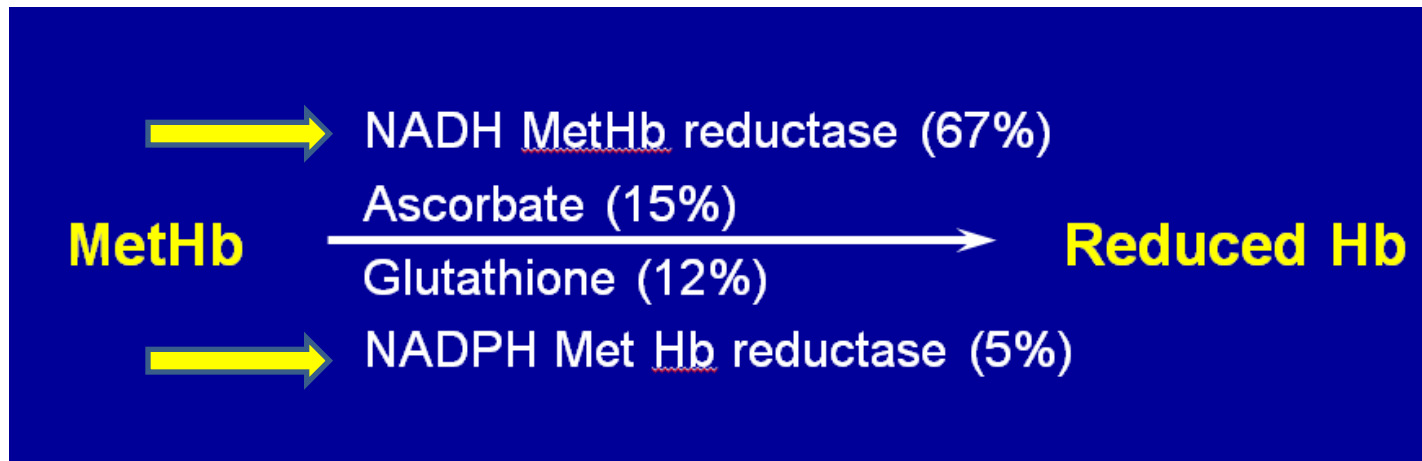


Fe +3

Mecanismo de acción del azul de metileno:

1 Actúa como transportador de electrones para **aumentar la actividad de NADPH MetaHb reductasa**

2. El azul de metileno se reduce a leucometileno azul (LMB) por la NADPH MetHb reductasa, → reduce MetaHb de Hb, ya que se oxida de nuevo a azul de metileno.



Se deben realizar mediciones seriadas de MetaHb tratamiento con AM para evaluar respuesta o la necesidad de tratamiento adicional.

Sin embargo, la administración demasiado frecuente de AM debe ser evitado

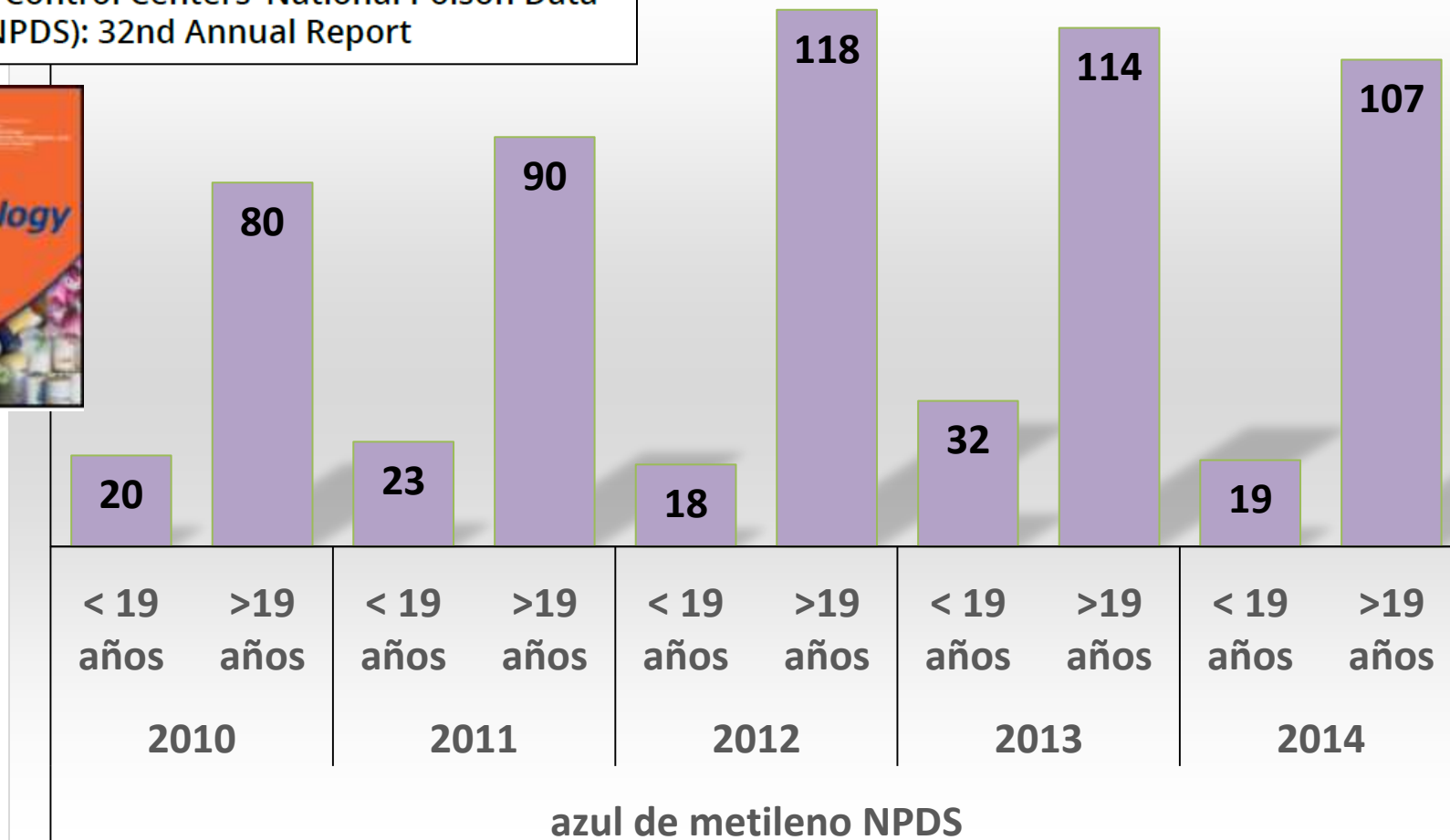
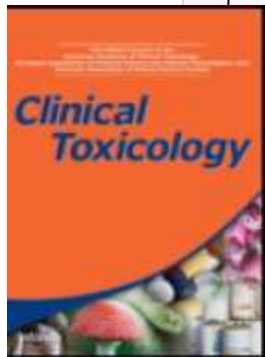
	09h00	10h00	15h00
pH	6.89	6.99	7.28
CO ₂	2.51	2.58	6.06
HCO ₃	3.4	4.4	20.9
BE	-27	-25	-4.8
Met Hb %	84%	50%	0.1%



Se administra AM

Mervis J.MD**

2014 Annual Report of the American Association
of Poison Control Centers' National Poison Data
System (NPDS): 32nd Annual Report



	2010	2011	2012	2013	2014
NAC	16961	18423	17788	18721	18994
Naloxona	18621	19441	19536	19518	20758
Fomepizol	1941	2053	1901	1804	2034

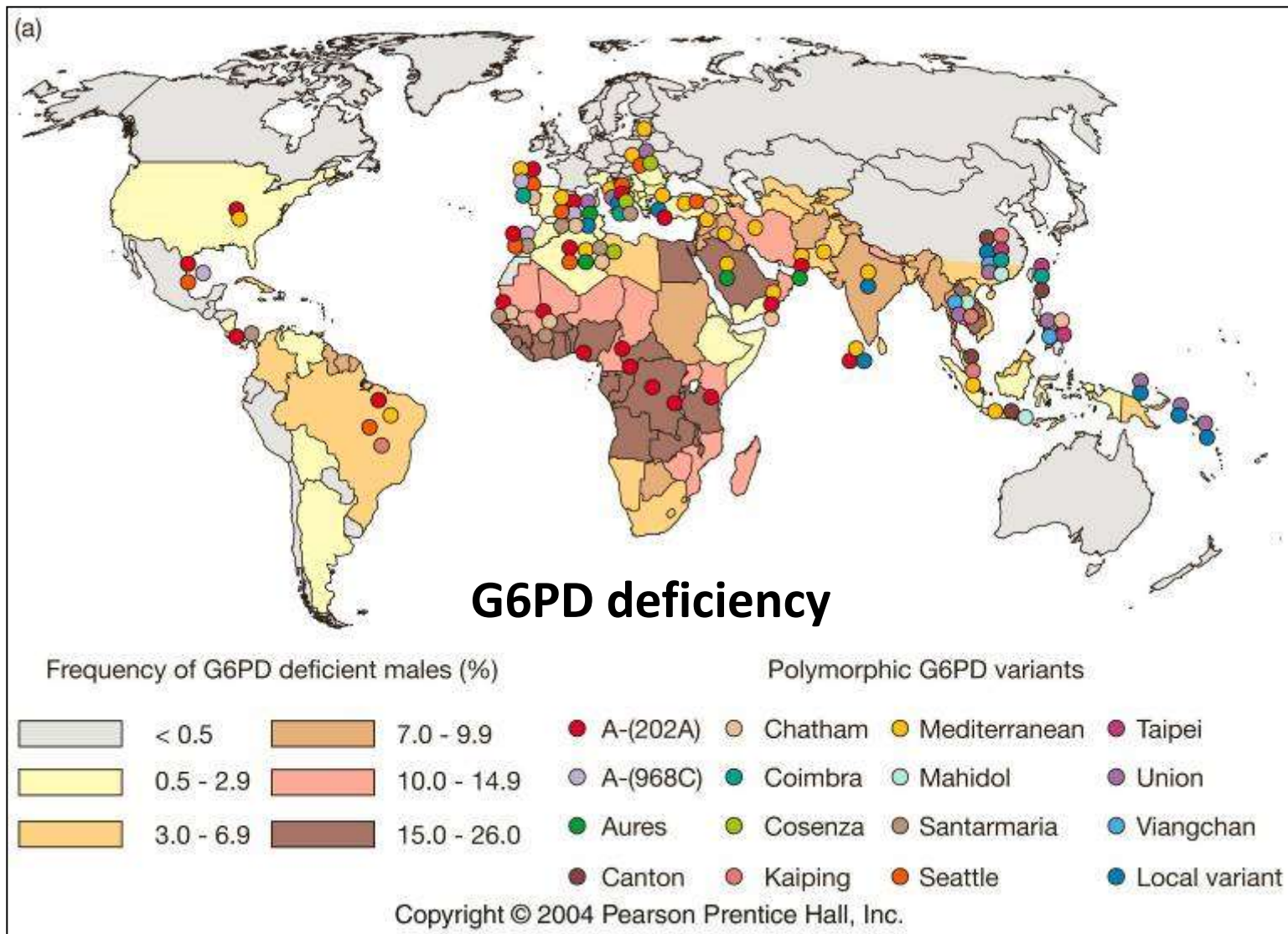
Uso en pacientes con deficiencia de G6PD → podría agravar la dificultad del paciente mediante la inducción de un episodio hemolítica aguda y / o aumentar la MetaHb.

PROBLEMAS CON EL AZUL DE METILENO

Síndrome serotoninérgico - El AM es un potente inhibidor reversible de la monoaminooxidasa A, una enzima que interviene en el metabolismo cerebral de la serotonina .
Riesgo de encefalopatía , confusión, muerte

Fatal methylene blue associated
serotonin toxicity

W.M.C. Top¹*, P.K. Gillman², C.J. de Langen³, A. Kooy⁴



Activity scarcely detectable in the Mediterranean type but close to normal in the African variant.

> 400 variants described

Bob Hoffman
New York City Poison Center, NY, USA

- Methylene blue remains the first line therapy even in patients with known G6PD deficiency
 - Brent
- Should never be administered to someone with known G6PD deficiency
 - Shannon
- Should be used cautiously in patients with G6PD deficiency
 - Dart

ALTERNATIVA a AM-1

El ácido ascórbico (vitamina C), podría ser útil en:

- ✓ en sujetos con **MetaHb sintomática + deficiencia grave de G6PD** → como agente único en dosis moderadas (de 300 a 1000 mg / día oral en dosis divididas).
- ✓ Como agente único y a dosis altas (10 gr por vía EV x 6 h) para el tratamiento de la MetaHb sintomática en pacientes sin insuficiencia renal → **si el AM no estuviera disponible.**

2014 Annual Report of the American Association
of Poison Control Centers' National Poison Data
System (NPDS): 32nd Annual Report



NO CONSTA
NINGUNA VEZ

	2010	2011	2012	2013	2014
NAC	16961	18423	17788	18721	18994
Naloxona	18621	19441	19536	19518	20758
Fomepizol	1941	2053	1901	1804	2034

ALTERNATIVA a AM-2

Inhalation Toxicology, 18:1047–1049, 2006
Copyright © Informa Healthcare
ISSN: 0895-8378 print / 1091-7691 online
DOI: 10.1080/08958370600904629

Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Life-Threatening Isobutyl Nitrite-Induced Methemoglobinemia—A Case Report

J. Lindenmann and V. Matzi

*Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery, Department of General Surgery,
University Medical School, Graz, Austria*



TABLE 1
Methemoglobin levels and arterial blood gas checks and lactate before and after treatment

	Met-Hb (%)	pO ₂ (mm Hg)	pCO ₂ (mm Hg)	pH	SO ₂ (%)	Lactate (mmol/L)
At admission	75.2	311	33.4	7.36	87	4.3
30 min After toluidine blue	34.3	335	19.2	7.44	99	4.1
During HBO	—	1185	40.1	7.28	99	1.5
After HBO	2.2	467	33.2	7.39	99	2.0
After extubation	1.2	73.8	35.2	7.48	97	0

HBO at 2.2 atm has been found to decrease the methemoglobin level at a rate of about 8% per hour of exposure to HBO (Goldstein & Doull, 1971).

ALTERNATIVA A AM-3

EXANGUINOTRANSFUSION

J Toxicol Clin Toxicol. 1984-1985;22(6):537-48.

Acute dapsone intoxication: a case treated with continuous infusion of methylene blue, forced diuresis and plasma exchange.

Berlin G, Brodin B, Hilden JO, Mårtensson J.

Abstract

A case of massive dapsone poisoning (15 g) in a 26 year old man is reported. The patient exhibited high plasma dapsone concentration, marked methemoglobinemia, and signs of hemolysis. He recovered completely after intensive treatment with methylene blue, activated charcoal, forced diuresis, and plasma exchange. In order to avoid overdosage of methylene blue it is concluded that this substance should be given by continuous intravenous infusion in cases with severe methemoglobinemia. This way of administration caused a steady decrease in the methemoglobin concentration compared to intermittent administration. Plasma exchange was of minor benefit, probably due to the large distribution volume of dapsone.

RESUMEN

1. MetaHB → poco frecuente
2. Requiere sospecha clínica ante cianosis
3. Forma de presentación de algunas intoxicaciones o tras consumo de drogas/fármacos.
4. Potencial gravedad según % de MetaHb. Puede ser letal
5. Dx gasométrico → MetaHb
6. Tto
 - ✓ Soporte y O₂ siempre
 - ✓ Antídotos AZUL METILENO
 - Contraindicaciones relativas si déficit G6PD
 - Valorar alternativas → AC ASCORBICO, HBO, EXANGUINOTRANSFUSIÓN

08.03.2016

La droga que puede volver ciegos a los gais

La revista 'BMJ Case Reports' informa de la pérdida de visión provocada por el popper, una droga recreativa popular en los ambientes de fiesta homosexuales



Gracias por su atención



email:
jordi.puiguriguer@ssib.es

**CURSO DE ACTUALIZACIÓN:
ANTÍDOTOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

**Jueves
10 noviembre**

