

HIPOXIA NORMOXÉMICA DE ETIOLOGÍA TÓXICOLOGICA Y SU MANEJO ACTUAL COMO CAUSA DE CIANOSIS SUBITA Y COLECTIVA A PROPÓSITO DE UN CASO

DRA. ROSA GUERRERO LOMBEIDA

Especialista en Emergencias y Desastres.

Magister en Docencia en Educación Superior.

Magister en Toxicología.

Emergenciólogo Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón.

Docente Universidad Católica de Cuenca.

Docente Unidad Especialidades de Espíritu Santo.

Correo: rositaguerrero537@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0003-2830-4201

Guayaquil – Ecuador



Publicado como artículo científico. Revista Facultad de Ciencias Médicas -Vol. 5 Edición N°2 Periodicidad semestral Julio- Diciembre pp.11-19 ISSN 2661–6726

RECIBIDO: 28/12/2023

APROBADO: 25/02/2024

RESUMEN

La insuficiencia respiratoria celular o mitocondrial es una entidad poco definida en los servicios de emergencia, no existe protocolos para el abordaje de esta y su no identificación temprana puede dar lugar a resultados negativos. Su diagnóstico se realiza al descartarse otras patologías como causa de insuficiencia respiratoria pulmonar y por valores de lactato elevados en gasometría con gases normales. La principal causa de hipoxia tisular son la etiología hipoxémica y anémica, seguido por los estados de shock y por ultimo las de etiología histotóxica.

En este caso clínico, su relevancia por intoxicación por sustancias metahemoglobinizante en una familia, conllevo

a alertar la facilidad de intoxicación accidental por este tipo de sustancias disponibles en compuestos de uso diario. También enmarco la utilidad de herramientas diagnosticas elementales como la historia clínica y el raciocinio médico, direccionado hacia un diagnóstico y tratamiento oportuno de este tipo de insuficiencia respiratoria aguda con cianosis no respondedora a oxigenoterapia de etiología no cardiopulmonar que requirió en esta ocasión solo manejo conservador.

Palabras clave: Hipoxia, respiración mitocondrial, metahemoglobinemia, insuficiencia respiratoria celular.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.

SUMMARY

Cellular or mitochondrial respiratory failure is a poorly defined entity in emergency services; there are no protocols to address it and its failure to identify it early can lead to negative results. Its diagnosis is made when other pathologies are ruled out as a cause of pulmonary respiratory failure and due to high lactate values in blood gas analysis with normal gases. The main cause of tissue hypoxia is hypoxemic and anemic etiology, followed by shock states and finally histotoxic etiology.

In this clinical case, its relevance due to poisoning by methemoglobinizing substances in a family led to alerting the ease of accidental poisoning by this type of substances available in compounds for daily use. I also frame the usefulness of elementary diagnostic tools such as clinical history and medical reasoning, directed towards a timely diagnosis and treatment of this type of acute respiratory failure with cyanosis not responsive to oxygen therapy of non-cardiopulmonary etiology that required on this occasion only conservative management.

Keywords: Hypoxia, mitochondrial respiration, methemoglobinemia, cellular respiratory failure.

INTRODUCCIÓN

El abordaje de la insuficiencia respiratoria en los departamentos de emergencia debe ser muy amplio y no solamente limitarse a la investigación del fallo de la hematosi, que en ocasiones no suele ser la única causa desencadenante de la insuficiencia respiratoria

y su desconocimiento puede conllevar a un desenlace fatal. Sánchez y colaboradores destacan este enunciado al mencionar en su trabajo la importancia de ampliar el concepto de insuficiencia respiratoria pulmonar a tisular o celular también denominada hipoxia. (1)

La hipoxia, es el aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos conllevando a la interrupción de la función celular, activando el metabolismo anaerobio y por ende a la acidosis láctica. No existe un medio que ayude al diagnóstico directo de la hipoxia tisular, se realiza por medio de descarte ante una cianosis o signos de dificultad respiratoria no respondedor a oxigenoterapia y con valores alto de lactato. La hipoxia puede ser de etiología hipoxémica o normoxémica como en los casos de trastornos de hemoglobina, shock o histotóxica. (2)

En nuestro caso clínico la principal manifestación clínica de insuficiencia respiratoria fue la cianosis central, sin repercusión en la mecánica ventilatorio y en gases arteriales, manteniendo su coloración azulada a pesar de la administración de oxígeno por dispositivo de bajo flujo con saturación de 100%.

El primer paso en el abordaje de la insuficiencia respiratoria es el descartar causas frecuentes del sistema cardiopulmonar como motivo de cianosis. En pacientes con cianosis y examen cardiopulmonar normal que no responde a oxígeno el siguiente paso es sospechar en trastorno del transporte del oxígeno por la hemoglobina o estado de shock. En nuestro caso fue trastorno del transporte de oxígeno de origen toxicológico. (3)



La hipoxia histotóxica se la ha considerado dentro de los diagnósticos diferenciales de insuficiencia respiratoria celular desde los años 1845, donde se evidenció el primer paciente con cianosis de causa no cardiopulmonar sin respuesta a oxigenoterapia. Entre las principales causas está los trastornos de la hemoglobina por el oxígeno como Carboxihemoglobina, sulfohemoglobina y metahemoglobina. El caso clínico que presentaremos a continuación fue por intoxicación por sustancia metahemoglobinizante de forma colectiva. (4)

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 62 años originario y residente en zona urbana del cantón Duran, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial. Ingresó al área de emergencia por demanda espontánea el 6 de septiembre del 2022 a las 18:00 con clasificación de Manchester-esi III, por sensación de falta de aire, diaforesis y coloración azul oscura de piel. Refiere cuadro clínico de 15 horas de evolución a su llegada sin aparente causa desencadenante y de inicio súbito progresivo mientras se encontraba en una reunión familiar. Este se caracterizaba por sensación de falta de aire leve, disconfort torácico inespecífico tolerable que cedía al reposo, diaforesis generalizada, vómitos biliosos por 2 ocasiones, mareo subjetivo moderado y cambio de coloración azulada de piel de manera súbita que se intensificaba con el pasar de las horas por lo que decide acudir a esta casa de salud, negó alza térmica y sintomatología de otro órgano o sistema.

Al examen físico presentaba: PA de 130/70 FC de 88 por min. FR de 25 por min. SAT. de 80% al

aire ambiente, T° axilar de 36,4°C, Glasgow 15 puntos con una escala de News 2 de 7 puntos al ingreso con alto riesgo de complicaciones que ameritaba monitorización continua. Llamaba la atención la coloración azulada de su piel y mucosas, hidratado, no ingurgitación yugular, tórax simétrico no signos de dificultad respiratoria, campos pulmonares ventilados, ruidos cardíacos rítmicos no soplos, abdomen sin patología aguda y extremidades sin edemas, con llenado capilar de 2 seg. y pulsos palpables simétricos, por lo que se instaura oxigenoterapia por cánula nasal y un acceso venoso permeable mientras se completa estudios.

Ilustración 1 Paciente con coloración azulada HAGP



Fuente: Hospital Guayaquil, Dr. Abel Gilbert Pontón

Al tratarse de un cuadro de inicio súbito con alto riesgo de complicaciones se procedió inmediatamente a descartar patologías cardiopulmonares con riesgo vital ante un síndrome respiratorio inespecífico con cianosis central sin repercusión hemodinámica, obteniéndose radiografía de tórax y electrocardiograma no patológico además de un dímero D y troponinas negativas descartándose probable TEP y SCA, con hemoglobina y hematocrito dentro de valores normales,



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.

manteniéndose hasta ese entonces sin trastornos de perfusión y clínicamente estable a la hora de su llegada pero la coloración azulada de tegumentos y mucosas persistía a pesar de oxigenoterapia con pulsioximetría de 100%, por lo que se procedió buscar trastornos de la hemoglobina como causa de su cianosis entre ellas carboxihemoglobina, sulfohemoglobina y metahemoglobina siendo incluida en las solicitudes de la gasometría la cual al momento de obtener la muestra presento una coloración oscura siendo muy alta la probabilidad de metahemoglobinemia, iniciándose manejo clínico expectante ante su condición estable clínicamente sin criterios para administración del antídoto como es el azul de metileno ante condición clínica estable según guías de manejo de Toxicología. (5)

Ilustración 2 RX DE TÓRAX



Ilustración 3 Examen EKG

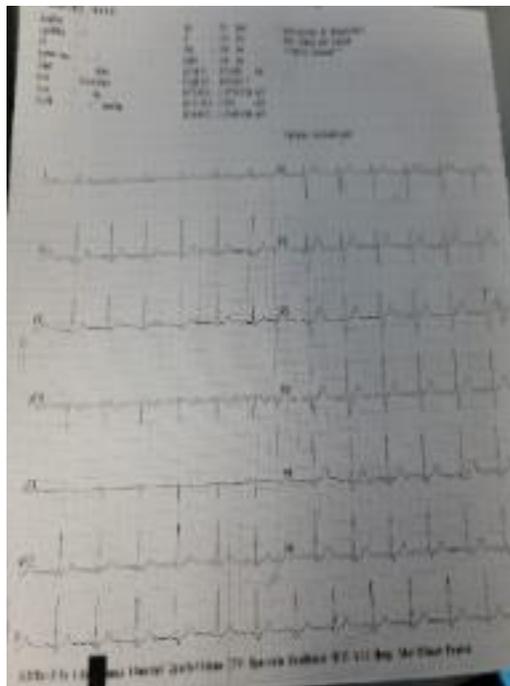


Ilustración 4 GSA de paciente intoxicado por metHB, HAGP

 A laboratory report from "LABORATORIO CLÍNICO INTERLAB". The report includes a patient name, a QR code, and a table of clinical parameters. The table has columns for "PARAMETRO", "UNIDAD", "VALOR", and "RANGOS".

PARAMETRO	UNIDAD	VALOR	RANGOS
GLUCOSA	mg/dL	100	70-100
UREA	mg/dL	20	10-20
CREATININA	mg/dL	1.0	0.7-1.2
PT	seg	13.0	11.0-13.0
APTT	seg	35.0	25.0-35.0
FCS	g/dL	3.0	2.0-3.0
ALBÚMINA	g/dL	4.0	3.5-5.0



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.

A las dos horas de su estancia en el área de observación inicial de emergencia, se recibe una llamada telefónica de la esposa del paciente quien menciona que también se tornó su piel de coloración azul y de sus familiares que se encontraban en la reunión (lactantes, niños y adultos) pero en menor intensidad y sin otros síntomas acompañantes, lo que reafirmaba la sospecha diagnóstica de posible trastorno de hemoglobina de etiología toxicológica entre ellas metahemoglobina. Ante este nuevo dato se rehistorio en búsqueda de alguna fuente de exposición manifestando que para la reunión familiar habrían comprado manteles de plástico para la mesa y solo se tornaron azules aquellos que hicieron contacto con los mismo.

Ilustración 5 Familiares con la misma sintomatología.



Fuente: Familiares de paciente con coloración azulada HAGP

Posteriormente se obtuvo los resultados de la gasometría con valores de carboxihemoglobina, cianuro normal y metahemoglobina de 28% siendo su valor normal hasta 3% confirmándose diagnóstico de hipoxia tisular normoxémica por intoxicación con metahemoglobina.

Al mantenerse clínicamente estable a pesar de su coloración azul se decidió mantener un manejo conservador a base de hidratación basal con solución salina 0.9% y protector gástrico además de la vigilancia estricta de su sintomatología, la cual reversionó en 12h sin administrar el antídoto (azul metileno) completando sus 24h de observación en el área de emergencia y dado alta asintómicamente.

DISCUSIÓN

Existen muchos protocolos para abordar la insuficiencia respiratoria de etiología pulmonar, situación que no es replicable en algunos casos clínicos como el mencionado en el apartado



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0. Los autores mantienen los derechos sobre los artículos y por tanto son libres de compartir, copiar, distribuir, ejecutar y comunicar públicamente la obra.

anterior. La hipoxia es un tipo de insuficiencia respiratoria a nivel celular, no es lo mismo que hipoxemia, que indica un tipo de insuficiencia respiratoria a nivel pulmonar. Puede existir hipoxia con o sin hipoxemia. Por lo tanto, los valores de PaO₂ y saturación de oxígeno no es útil para valorar oxigenación periférica. (6)

Las causas principales de hipoxia son las que van a determinar su método diagnóstico y tratamiento; información primordial que va a depender de la perspicacia y experiencia del médico en el momento de abordar la insuficiencia respiratoria. Estas causas se han dividido según su etiología en hipoxia de etiología hipoxémica por valores de PaO₂ por debajo de 60 mmhg de etiología pulmonar, hipoxia hipémica o anémica se evidencia con valores críticos de hb por debajo de 5gr/dl, hipoxia isquémica o shock con PAM menor de 65mmhg, hipoxia por afinidad cuando la curva de disociación de la hb se desvía hacia la izquierda e hipoxia histotóxica. (7)

La hipoxia histotóxica, citopática o disóxica, encierra a los trastornos del metabolismo celular desencadenados por la afectación intrínseca y adquirida de la respiración celular que imposibilita la utilización del O₂ por alteración de su consumo. Las causas principales de este estado de hipoxia son la sepsis y las intoxicaciones por monóxido de carbono, cianuro y metahemoglobinemia como en nuestro caso clínico. (6)

La metahemoglobina es un tipo anormal de hb con átomos de hierro oxidados en estado férrico (Fe³⁺), el cual es incapaz de transportar

oxígeno hacia los tejidos. Su valor normal es de hasta 3%, su presencia patológica se produce cuando hay un desbalance entre la producción y reducción de metHB por las enzimas metahemoglobina reductasa (NADH citocromo b5 reductasa cb5r) y el glutatión reductasa, dando lugar al incremento de su valor y esta puede ser congénita y adquirida.

La forma adquirida que es la causa de nuestro caso clínico es la más frecuente de presentación de metHB, se da por exposición a sustancias oxidantes ya sea de la industria química, alimenticia, agrícola, farmacéutica o presentes en el ambiente en forma natural. Desde el agua que se consume hasta los tintes de cabello u objetos y conservantes de alimentos pueden provocar esta patología, así como fármacos, un ejemplo de ellos nitroglicerina y dapsone como se describe los más frecuentes en la tabla 1. En nuestro caso se lo relaciono con el alimento preparado en casa y los nuevos manteles adquiridos. (8)

Tabla 1 Fuentes comunes de metHB

CONSERVANTES	Nitratos/nitritos en alimentos, agua de pozo, tinturas
MEDICAMENTOS	Nitroglicerina, antipalúdicos, dapsona, sulfamidas, anestésicos tópicos
ANTICOGELANTES Y AMBIENTALES	Ejemplo naftalina
BACTERIAS	Neumococo, estreptococo, V. cólera

Fuente: Elaboración propia.



La clínica se caracteriza por un estado cianótico no respondedor a oxigenoterapia y su severidad se relaciona con los valores obtenidos de metHB en gasometría como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Fuentes comunes de metHB

Nivel de metahemoglobina (%)	Signos y síntomas
0.5-3	Normal, asintomático
3-15	Posiblemente ninguno, SaO2 disminuida coloración glisacea de la piel .
15-20	Sangre marrón (color chocolate) cianosis.
20-50	Confusión, mareo , fatiga, debilidad , disnea de pequeños esfuerzos o en reposo, cefalea, nausea, taticardia, síncope y dolor precordial.
50-70	Depresión de conciencia, coma, arritmias, acidosis metabólica, convulsiones, polipnea.
>70	Hiperoxia severa: infarto cerebral, miocárdico intestinal, muerte.

Fuente: Elaboración propia.

La capacidad de tolerancia a valores mayor al 20% de metHB depende del tiempo de exposición, la velocidad a la que se instauro, disponibilidad de enzimas reductasas y otros factores intrínsecos del individuo.

El diagnóstico se realiza por descarte de causas comunes de cianosis y de insuficiencia

respiratoria sin patología cardiopulmonar, por características de la sangre al momento de la flebotomía la cual es de color marrón chocolate y determinación cuantitativa de metHB en gasometría como nos enseña en su protocolo Goldfrank en su protocolo de paciente con cianosis.

Ilustración 6 Toxicologic assessment of a cyanotic patient.

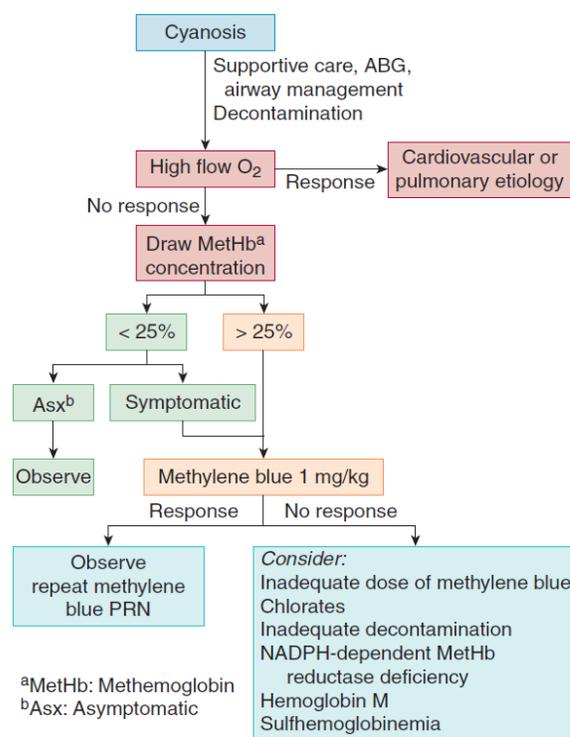


FIGURE 127-7. Toxicologic assessment of a cyanotic patient.

Fuente: Nelson & Goldfrank, 2011 (10)

El antídoto específico de la intoxicación aguda por metHB es el azul de metileno al 1%, su uso solo está determinado por la severidad de la sintomatología siendo su principal indicación metHB mayor del 30% y presencia de acidosis láctica a una dosis de 1 – 2 mg/kg IV stat, se puede repetir hasta una segunda dosis a los 60



min, si no hay respuesta sospechar en déficit de glucosa6fosfato. (9)

En pacientes sin respuesta al azul de metileno o con sospecha de metHB crónica o de déficit de glucosa6fosfato se puede administrar ácido ascórbico a una dosis de 1gr día o riboflavina 20 a 30 mg día. Si no hay respuesta en ninguna de las 2 situaciones la última opción oxigenoterapia hiperbárica y exanguinotransfusión. En nuestro caso se mantuvo una actitud expectante ante su estabilidad clínica y valores de metHB de 28%. (10)

CONCLUSIONES

El presente caso clínico contrasta con los protocolos sistematizados del manejo de la insuficiencia respiratoria aguda en el servicio de emergencia. Este es un caso relevante en cuanto a la etiología celular de la insuficiencia respiratoria. No toda normoxemia descarta al 100% un fracaso respiratorio, esto nos conlleva a valorar la respiración tisular y mitocondrial. Es de vital importancia crear nuevos protocolos que integren la valoración de la respiración mitocondrial o celular, porque la no identificación temprana de su fracaso activa el metabolismo anaerobio, desarrollando acidosis metabólica por hiperlactatemia y finalizar con la muerte celular y por ende con el individuo.

CONFLICTO DE INTEREZ: El autor del artículo no refiere ningún conflicto de interés.

BIBIOGRAFÍA

- 1.- ALEJANDRO MARTÍN DE SAN PABLO SÁNCHEZ, FELIPE VILLAR ÁLVAREZ, & GERMÁN PECES-BARBA ROMERO. (2023). *Insuficiencia respiratoria*. hrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/ <https://www.neumologiaysalud.es/descargas/M8/M8-2.pdf>
- 2.- Michael Andrew Tandlich, Timothy M. Loftus. (2022). *Hipoxia en las urgencias*. <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=101645>
- 3.- De Rubens-Figueroa, Jesús; Jiménez-González, Miriam E.; Francisco-Revilla, Estivill Nuria. (s. f.). *Cianosis como manifestación de metahemoglobinemia*. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 46, núm. 4, 2008, p. 439444. <https://doi.org/chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745522016.pdf>
- 4.- Johel Mondragón Bustos. (2016). *Hipoxia y Cianosis*. 1(9), 9-12.
- 5.- AHLSCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE & HAZMAT. (2017). *ADVANCED HAZMAT LIFE SUPPORT* (5.ª ed.). THE UNIVERSITY OF ARIZONA.
- 6.- Juan Carlos Figueroa Casas y Marcelo Figueroa Casas. (s. f.). Hipoxia, Hipoxemia, Cianosis [Científica]. *semiologia medica*. <https://www.semiologiaclinica.com/index.php/articlecontainer/motivosdeconsulta/79-hipoxia-hipoxemia-cianosis>
- 7.- Nakane, M. (2020). Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00505-9>
- 8.- Dr. Ramón García Hernández. (2018). *Metahemoglobinemia*. 5(1).



<https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/9/html>

9.- Yadira Tamayo Rodríguez^{1*}, Olga M. Agramonte, & Maydelin Miguel Morales¹. (2022). *Importancia clínica del diagnóstico de la metehemoglobinemia*. 38, 3.

10.- Nelson, L., & Goldfrank, L. R. (Eds.). (2011). *Goldfrank's toxicologic emergencies* (9th ed). McGraw-Hill Medical.

11.- Josef T Prchal, MD. (2023). *Metahemoglobinemia*. 1.

<https://www.uptodate.com/contents/methemoglobinemia>

