

Intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes. Algoritmo de actuación en la atención primaria y secundaria.

**MSc. Merlyn Llerena González¹, MSc Raylen Escobar Román², MSc. Leonardo Leiva Acebey³,
MSc. María Ester Tejera Aguilar⁴, MSc. Mildrey Vales Almodovar⁵, DraYanicelSorí León⁶**

1. Especialista en Toxicología Clínica. Master en Longevidad Satisfactoria. profesora Asistente.
2. Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Master en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Universidad de Sancti Spíritus "José Martí Pérez". Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. e-mail. raylen@uniss.edu.cu
3. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Master en Toxicología Clínica. Centro de Toxicología de Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara. Profesor Asistente. Investigador Agregado. e-mail. leonardola@infomed.sld.cu
4. Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Toxicología Clínica. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Profesor Asistente. Investigador Agregado. E-mail: mariata@infomed.sld.cu.
5. Licenciada en Química. Master en Investigación y Desarrollo de Medicamentos. Centro de Toxicología de Villa Clara. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara. Profesor Auxiliar.
6. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Universidad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus. Profesora Asistente. E-mail: raylen@infomed.sld.cu

Resumen

Cada día son más las sustancias a las que se expone el hombre y que son capaces de provocar daños importantes a la salud. Para profundizar en esta temática se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo con el objetivo de caracterizar las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes consultadas al Centro Nacional de Toxicología en el período del 2000 – 2014. El universo quedó constituido por 161 casos. Se determinó el comportamiento de variables como: año, edad de los pacientes, sustancias involucradas, lugar de ocurrencia, circunstancias, cantidad de pacientes por eventos, manifestaciones clínicas, severidad de la intoxicación, conducta terapéutica, niveles de atención. La mayor cantidad de pacientes consultados correspondieron a los años 2002 y 2006. La sal de nitro resultó la sustancia mayormente involucrada. Se observó que los pacientes con edades entre 31 y 40 años fueron los más afectados, seguidos de 41 a 50 años. El domicilio fue el lugar donde más comúnmente ocurrió este tipo de intoxicación, siendo el evento individual el que prevaleció. Hubo un predominio de las intoxicaciones no intencionales con un cuadro clínico moderado, donde las manifestaciones cardiovasculares fueron las más comunes, seguidas de las digestivas. La mayoría de los reportes fueron de la atención secundaria, prevaleciendo una correcta atención médica a los pacientes atendidos. Se propone la aprobación e implementación del algoritmo de actuación frente a las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes en el Sistema Nacional de Salud.

Palabras claves: Caracterización, Intoxicaciones Agudas, Metahemoglobina, Sal de Nitro, Tóxico, Toxicología, Villa Clara.

Intoxication by methaemoglobinizing substances. Algorithm of action in primary and secondary care.

Abstract

Every day there are more things that can be exposed to man and who is capable of causing significant damage to health. In order to deepen this topic, an observational, descriptive and retrospective study was carried out with the objective of characterizing intoxications by methemoglobinizing substances consulted to the National Center of Toxicology in the period of the year 2000 - 2014. The universe was constituted by 161 cases. The behavior of variables such as: year, age of patients, categories involved, place of occurrence, circumstances, number of patients due to events, clinical characteristics, severity of intoxication, therapeutic behavior, levels of care was determined. The largest number of consulting patients corresponded to the years 2002 and 2006. Nitrous salt was the substance mostly involved. Patients aged between 31 and 40 years were affected, followed by 41 to 50 years. The home was the place where this type of intoxication occurred the most, with the individual event prevailing. There was a predominance of unintentional intoxications with a moderate clinical picture, where the cardiovascular manifestations were the most common, followed by the digestive ones. The majority of the reports were secondary care, with a medical correction prevailing in the patients treated. The approval and implementation of the algorithm for action against poisonings by methaemoglobinizing substances in the National Health System is proposed.

Key Word: AcuteIntoxication, Characterization, Methemoglobin, Nitro salt, Toxic, Toxicology.

Introducción

Atendiendo al gran uso de tóxicos y venenos en la mitología y en la Biblia, múltiples son las alusiones sobre este aspecto en la literatura. Desde la antigüedad se recogen abundantes hechos sobre el uso de venenos con diversos fines, entre ellos homicidas. En Grecia se utilizó la cicuta como "veneno de estado" para las ejecuciones. Platón describió el cuadro clínico de la ejecución de Sócrates con notable exactitud; Hipócrates (460-377 a.c), el médico más importante de la antigüedad, mencionó varios venenos en sus escritos.¹

Para los árabes, tras inventar tres de las operaciones básicas de la química: destilación, sublimación y cristalización; no fueron desconocidos los venenos. Avicena, su más prominente médico (980-1037), dedicó el libro V de su Canon de Medicina a tratar las drogas y sus prescripciones. Otro médico árabe famoso, Maimónides (1135-1204), en su libro "Los venenos y sus antídotos" (1198), escribe consejos para evitar las intoxicaciones y prescribe el uso de antídotos.

En la Edad Media se abre el primer centro del que se tiene conocimiento para atender exclusivamente a pacientes intoxicados, por la célebre epidemia de ergotismo que se presentó al sur de Francia y estaba a cargo de la orden religiosa de los hermanos Antonisti. Además, en esta época la historia del veneno constituye en cierta forma la savia de la vida política y cortesana durante largas etapas.¹

Los productos farmacéuticos, químicos y productos entregados por la naturaleza han llegado a convertirse en una parte indispensable de nuestra vida, sustentando muchas de las actividades, previniendo y controlando enfermedades y mejorando la productividad de la agroindustria. Los beneficios, por lo tanto son incalculables; sin embargo, estos mismos productos pueden causar daño, comprometiendo la salud de los seres humanos y animales y contaminando también el medio ambiente.²

La toxicología es la ciencia que identifica, estudia y describe, la dosis, la naturaleza, la incidencia, la severidad, la reversibilidad y, generalmente, los mecanismos por los cuales los xenobióticos producen efectos tóxicos. Esta ciencia estudia además los efectos nocivos de los agentes químicos, biológicos y de los agentes físicos en los sistemas biológicos y que establece, además, la magnitud del daño en función de la exposición de los organismos vivos a dichos agentes.³

Este amplio concepto está íntimamente unido al de dosis, de modo que prácticamente todas las sustancias pueden ser tóxicas a una dosis determinada e inocuas a otra. Paracelso (1493-1541) fue un importante estudioso de la toxicología, el primero que utilizó el concepto de dosis con un sentido cuantitativo y quien expresó "Todo es veneno y nada es veneno, la dosis sola hace el veneno", lo que continúa vigente en la actualidad.⁴

Los signos y síntomas resultantes de la acción de un tóxico constituyen una intoxicación, y la ciencia que estudia las manifestaciones, el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en el hombre recibe el nombre de toxicología clínica.⁵

Las intoxicaciones agudas, como urgencia médica, tienen una historia de presentación relativamente reciente. Sin embargo, existen fuentes bibliográficas que reconocen la existencia de intoxicaciones o envenenamientos desde hace miles de años.^{2, 3}

Aproximadamente en el año 1950 es cuando se comienza a reconocer que las intoxicaciones agudas constituyen un problema que afecta fundamentalmente a los servicios de urgencias médicas, lo cual

coincide con la introducción de nuevos medicamentos, tóxicos industriales y la oferta de productos para el hogar cada vez más novedosos. ^{6,7}

La toxicología se ha ido desarrollando y adquiriendo importancia relevante en los últimos años. Con el desarrollo industrial y tecnológico el hombre dispone de alrededor de doce millones de sustancias químicas, número que se incrementa sin cesar con los millares que se sintetizan cada año. La cercanía del hombre y estos productos hace que actualmente las intoxicaciones no sean un fenómeno raro, aislado, sino algo cotidiano, accidentales y en ocasiones masivos. ⁽⁸⁾. Las intoxicaciones constituyen una causa frecuente de atención médica de urgencia. Su origen es una mezcla compleja de factores relacionados con el paciente, los tóxicos responsables y las circunstancias de la exposición. A nivel mundial las intoxicaciones se han incrementado de manera alarmante siendo una preocupante de los servicios de salud. ⁸

Por ello la toxicología se ha afianzado como disciplina independiente de sus ciencias madres y desarrollando por su parte una serie de ramas que en los últimos tiempos están enfocadas a la perspectiva de promoción, prevención, curación y rehabilitación de los pacientes intoxicados. ⁹

Las características de las intoxicaciones y envenenamientos, así como sus mecanismos de exposición varían no solo con la edad, sino con el sitio de residencia, de región a región, e incluso con el país. Por ende, el médico debe poseer conocimientos básicos y conocer la epidemiología de estos problemas para aplicarlos en la identificación de las intoxicaciones y envenenamientos más frecuentes en su medio. ¹⁰

En muchas ocasiones la posibilidad de que una intoxicación aguda tenga una buena evolución viene condicionada por las medidas terapéuticas que se realicen en los primeros minutos. Dichas medidas responden a los pilares de tratamiento del paciente intoxicado agudo: soporte de las funciones vitales, eliminación del tóxico en la puerta de entrada e impedir nuevas absorciones del mismo, eliminar la sustancia tóxica absorbida, empleo de antídotos y tratamiento sintomático y de las complicaciones. ¹¹

La aparición de pacientes con coloración azul de la piel y las mucosas, sin aparente dificultad respiratoria, llamó la atención de los médicos desde la antigüedad. Hipócrates¹² cita la presencia de cianosis en pacientes que habían ingerido carnes "curadas" con extractos de raíces y tierra. Algunos compuestos químicos son capaces de mediar la oxidación de la hemoglobina (Hb). El hierro contenido en el grupo hemo es susceptible a la oxidación química, cambia su valencia de forma ferrosa a férrica. A pesar de que la oxidación espontánea de la Hb ocurre ininterrumpidamente, el organismo cuenta con mecanismos que le permiten mantener los niveles de metahemoglobina (metaHb) por debajo del 2 %. ¹³

El concepto de metahemoglobinemia se acuñó desde 1845, cuando se describió un paciente con cianosis y sin cardiopatía. ¹⁴

Al descartar alteraciones cardíacas o pulmonares como motivo de la cianosis deben sospecharse otras causas sistémicas, entre ellas metahemoglobinemia.

La falta de respuesta a la administración de oxígeno y el examen cardiopulmonar normal sugieren transporte anormal de oxígeno por la hemoglobina. La metahemoglobina no tiene la capacidad de acarrear oxígeno, por lo que valores mayores de 1 o 2 % provocan hipoxia tisular, aun ante valores altos de presión de oxígeno. ¹⁵

La metahemoglobinemia se define como un producto de la oxidación de la hemoglobina que no está disponible para unirse al oxígeno molecular en forma reversible; ocurre cuando las concentraciones de metahemoglobina en los eritrocitos circulantes son mayores a las cifras normales. ^{16,17}

La cianosis es signo de hipoxemia, causada por enfermedad cardiopulmonar, que no solo altera la composición de la sangre arterial, la coloración de la piel y mucosas y deforma los extremos distales de los dedos de manos y pies, sino que altera el transporte y entrega de oxígeno a los tejidos. ^{16,18} Dichas alteraciones sanguíneas generan respuestas fisiológicas destinadas a oponerse a los efectos deletéreos de la hipoxemia. Niveles discretamente elevados de metahemoglobinemia causan hiperpigmentación de la piel indistinguible de la cianosis y los niveles elevados de esta causan escasos síntomas, en comparación a los aparatosos desencadenados por instauración severa de oxígeno arterial. Niveles elevados de metahemoglobinemia (80%), son incompatibles con la vida. La metahemoglobinemia, cualquiera que sea su valor, reduce la hemoglobina funcional capaz de unirse reversiblemente al oxígeno y resulta paradójico que solo cifras muy altas de metahemoglobina produzcan síntomas graves que lleven a la muerte del paciente, contrariamente a las cifras moderadas de oxihemoglobina que desencadenan síntomas aparatosos y signos inmediatos tendientes a corregir la disfunción.

La metahemoglobina se forma de la oxidación del hierro de la hemoglobina, con cambio de estado ferroso a férrico y desvío de la curva de la oxihemoglobina a la izquierda. La disminución de la afinidad de la hemoglobina al oxígeno se da con pH ácido, en presencia de bióxido de carbono y 2-3 difosfoglicerato. Normalmente 2 a 3 % de la hemoglobina es oxidada diariamente a metahemoglobina. La metahemoglobina reductasa (NADH citocromo b5 reductasa) y la glutatión reductasa son las enzimas de mayor eficacia para reducir la metahemoglobina. La formación de metahemoglobinemia en forma adquirida se produce por drogas oxidantes o toxinas, y en la forma congénita por hemoglobinas anormales como la hemoglobina M (sustitución de histadina por tirosina), que se hereda en forma autosómica dominante, o por deficiencia en reductasas de forma autosómica recesiva.¹⁹

Frecuentemente el cuadro clínico de esta patología se caracteriza inicialmente por cianosis cuando la cifra de metahemoglobina alcanza de un 20 a un 30% se acompaña de diarreas, taquicardia, cefalea, fatiga, lipotimia, náuseas, anorexia y vómitos. Cuando esta cifra está entre el 55 y el 60% ocurren letargo y estupor; concentraciones mayores del 70% son mortales. ^{18,20}

Las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes han sido causa frecuente de consultas telefónicas al Servicio de Información de Urgencias del Centro Nacional de Toxicología (CENATOX). Teniendo en cuenta que existen estudios a nivel nacional e internacional que referencian el aumento de las intoxicaciones y considerando que hay un incremento del trabajo por cuenta propia con productos de la esfera industrial, confección de alimentos, joyería, es importante conocer el comportamiento y manejo de este tipo de intoxicaciones y productos involucrados, partiendo de las intoxicaciones que se consultan al CENATOX en el período de 2000- 2014.

Constituye un reto para los servicios de salud en Cuba el diagnóstico oportuno y el tratamiento óptimo de los afectados; considerando que existe poco dominio por parte de los profesionales de la salud en los niveles de atención primaria y secundaria sobre el tema de manera general, unido a que no tienen un protocolo actualizado de actuación para el tratamiento por intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes en los servicios de urgencias de las instituciones de salud. Se cuenta con argumentos que constituyen fuentes de motivación para realizar esta investigación.

Este estudio permitirá no solo conocer las deficiencias en cuanto a la conducta del paciente intoxicado por sustancia metahemoglobinizante, sino también proponer un algoritmo de tratamiento que sirva

como herramienta, a fin de erradicar o minimizar los mismos, mejorando de esta forma la calidad asistencial.

Es por ello que el objetivo principal de esta investigación se basó en caracterizar las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes consultadas al Centro Nacional de Toxicología 2000 – 2014.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, con el objetivo de caracterizar las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes consultadas al Centro Nacional de Toxicología en el período del 2000 – 2014. El universo estuvo constituido por todos los casos con diagnóstico de intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes consultados al CENATOX durante el período antes señalado. Es de interés trabajar con todo el universo y no extraer muestra, para obtener el dato más exacto posible. Se estudiaron variables como el año, edad de los pacientes, sustancias involucradas, lugar de ocurrencia, circunstancias, cantidad de pacientes por eventos, manifestaciones clínicas, severidad de la intoxicación, conducta terapéutica, niveles de atención.

La información se obtuvo a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el período estudiado

Se realizó una revisión bibliográfica del tema en diferentes bases de datos que brindaron información al respecto como: PUBMED, CUMED, Google Académico, así como en la Biblioteca y el Departamento de Estadísticas del CENATOX.

Con el apoyo de los especialistas del Departamento de Estadística, los datos se obtuvieron por vaciamiento del modelo de consulta 03 del CENATOX y de los archivos del Centro Nacional de Toxicología; fueron almacenados en una matriz de datos, que permitió el análisis estadístico de los mismos. Los resultados obtenidos se presentaron en tablas, se compararon con los reportados por otros autores, lo que permitió arribar a conclusiones.

La información se procesó utilizando medios computacionales en una Pentium 5, a través de los programas Microsoft Word y Microsoft Excel. La medida de resumen a utilizar fue el porcentaje, ya que se procesaron variables cualitativas. Se trabajó con todo el universo, por lo que no será necesario realizar pruebas estadísticas para extraer una muestra. Los resultados obtenidos se presentan en tablas y gráficos para el mejor análisis y comprensión de los mismos.

Este estudio se realizó siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (enunciados en la Declaración de Helsinki).

Resultados y Discusión

Durante el período 2000 – 2014 se consultaron al Centro Nacional de Toxicología un total de 161 pacientes intoxicados por sustancias metahemoglobinizantes.

La Tabla 1 muestra la distribución del total de los pacientes según el año y la sustancia involucrada. De forma general se puede observar que las mayores cantidades de pacientes que fueron consultados correspondieron a los años 2002, 2006, 2008 y 2010; respectivamente 57 pacientes, 28 pacientes y 13 pacientes los dos últimos mencionados, y que la sustancia involucrada de mayor frecuencia resultó ser la sal de nitro (91,3%). Este mismo comportamiento de la sal de nitro como la sustancia de mayor

frecuencia, exceptuando los años 2007, 2009 y 2011 (año en que no se consultaron pacientes al Centro), se mantuvo en el resto de los años del período. En el año 2007 el 50,0% (2 pacientes) de las intoxicaciones consultadas fueron provocadas por anilina y el otro 50,0% (2 pacientes), por azul de metileno, y en el 2009 el 66,7% (2 pacientes) de las intoxicaciones estudiadas fueron provocadas por anilina y el 33,3% (1 solo paciente), por azul de metileno. Este resultado puede estar relacionado con la aparición del trabajo por cuenta propia y la utilización de la sal de nitro en la elaboración de productos que se venden por estos trabajadores.

Un grupo importante de intoxicaciones se expresa a través de metahemoglobinemia; que se produce cuando la concentración de metahemoglobina dentro de los eritrocitos circulantes aumenta por encima de su valor normal. La metahemoglobina es una hemoglobina en la cual el hierro ferroso (Fe^{++}) de la porción hem está en estado férrico (Fe^{+++}). A causa de esta carga positiva adicional, la sexta posición de coordinación del hierro ya no queda disponible para fijar el oxígeno molecular en forma reversible, sino que es ocupado por agua u otros aniones²².

Este proceso patológico es originado por la exposición a una o varias sustancias, ya sea por contacto o ingesta, que son tóxicas o que pueden serlo en determinadas circunstancias, como: tintes de anilina, nitrobenzeno, fármacos o compuestos nitrogenados de diferentes procedencias²³. En el presente estudio la principal sustancia involucrada encontrada en las intoxicaciones fue la sal de nitro. Este resultado concuerda con el de otro estudio realizado en Cuba con pacientes provenientes del Centro Nacional de Toxicología, en el cual predominan los nitritos en forma de sales (86,8%), utilizados como aditivos a los alimentos, con el propósito de preservarlos, cambiarles el sabor, o confundidos con la sal común²⁴. Se plantea en la literatura consultada, que las intoxicaciones agudas en el adulto son causadas principalmente por alimentos contaminados con sustancias oxidantes, fundamentalmente por nitritos^{24,25}. Se dice que en Cuba la causa más importante es el nitrito de sodio, que se confunde con la sal común en la elaboración de los alimentos²⁴, en contraste con estudios de otros países, en los que son mayormente por ingerir alimentos que tienen nitritos como preservantes^{24,25}.

Con relación a las edades de los pacientes intoxicados se puede ver de forma general (Tabla 2), que los de 31 a 40 años de edad fueron los más frecuentes (43 pacientes), seguidos por los de 41 a 50 años (31 pacientes) y a continuación por los de 21 a 30 años de edad (26 pacientes). Los que se encontraban en los 2 grupos de pacientes con edades inferiores a 21 años fueron los de las menores frecuencias (7 y 10 pacientes), y los mayores de 50 años ocuparon posiciones intermedias (21 y 23 pacientes). Además, se puede notar de forma general que el lugar más frecuente de ocurrencia de las intoxicaciones fue el domicilio de los pacientes (86,3%). En los diferentes grupos de edades también el lugar de ocurrencia más frecuente resultó ser el domicilio, con valores de frecuencia que se encontraron desde el 73,9% de los pacientes, en el grupo de 51 a 60 años de edad, hasta el 100% en los dos grupos de edades extremos. En segundo lugar se encontró el centro de trabajo y en tercero el centro educacional, que fue el que tuvo las frecuencias más bajas.

Esto puede deberse a que los nitritos en forma de sales, son utilizados como aditivos a los alimentos, los cuales son consumidos en mayor medida en el domicilio.

Con respecto a las edades de los pacientes, los resultados de este estudio concuerdan en parte con los del estudio anterior realizado en el Centro Nacional de Toxicología. En dicha investigación la edad promedio de los pacientes intoxicados por este tipo de sustancias resultó ser de 33 años. La diferencia

se encontró en que la frecuencia de sujetos con 61 años y más, representó una parte importante en los pacientes de este estudio, en comparación con el estudio anterior, en el que solamente se encuentra un solo paciente en este grupo de edades²⁴.

En la presente investigación el grupo de pacientes de menor frecuencia fue el de 0 a 10 años de edad, a pesar de que el mismo incluye los lactantes de menos de 6 meses. Con relación a esto se explica en la literatura que los lactantes de esas edades son particularmente susceptibles a este tipo de intoxicación por varios factores: menor acidez gástrica, que permite el desarrollo de microorganismos con capacidad nitrogénica; presencia de hemoglobina fetal, más sensible a la acción oxidante de los nitritos que la hemoglobina adulta, así como escaso desarrollo del sistema enzimático reductor de la metahemoglobina, y el tipo de alimentación, que involucra un mayor porcentaje de agua que en la dieta del adulto^{24,26,27}, por lo tanto lo esperado es que la frecuencia de pacientes en este grupo hubiese sido mucho mayor.

En cuanto a las aguas de consumo se ha demostrado que las altas concentraciones de nitratos son causa de severa metahemoglobinemia, especialmente en los grupos etareos de menos de un año, aunque también pueden afectar otros grupos de edades²⁶. Según estudios realizados en Cuba la concentración de nitratos en las fuentes de agua subterránea constituía un problema sanitario que afectaba la calidad del agua de casi todas las provincias, siendo la situación más crítica las de las provincias Camagüey, Las Tunas, y en menor grado, Cienfuegos y Holguín. En este mismo estudio a pesar de que no se detectan signos de cianosis en los lactantes de la provincia de Camagüey, los porcentajes promedios de metahemoglobinemia resultan ser más elevados que los correspondientes a un grupo control de Ciudad de La Habana²⁶.

Se plantea en los artículos publicados sobre el tema, que de forma general, el lugar donde se produce más frecuentemente la ingesta de tóxicos es el domicilio, y que habitualmente ocurre fuera del mismo en los adolescentes²³. De acuerdo con los resultados de esta investigación el lugar de mayor frecuencia de intoxicación fue el domicilio, independientemente de la edad de los sujetos, por lo que el lugar de ocurrencia en el caso de los adolescentes no concuerda con lo que aparece reportado^{23, 24}

Por otra parte se señala que en los niños entre el 70% y el 80% de las intoxicaciones son accidentales, generalmente ocurren en niños de 1 a 5 años, no son graves y suceden en el propio hogar²⁸. En este estudio la totalidad de las intoxicaciones se produjeron en el hogar. Según las investigaciones la ingesta accidental de productos del hogar en los niños es la segunda causa de intoxicación por detrás de los fármacos, constituyendo alrededor del 30% de los casos de intoxicación en la infancia; generada fundamentalmente por la accesibilidad a los productos en el hogar.²³

También han sido descritos casos de metahemoglobinemia en lactantes sin presencia de enfermedad intercurrente, ni contacto con tóxicos; todos con el antecedente de haber ingerido en las horas previas puré de verduras, preparado en el domicilio más de 24 horas antes y conservado inadecuadamente. Los autores explican, que las verduras utilizadas para hacer los purés mostraban altos niveles de nitratos y su mala conservación hizo que estos nitratos se transformaran en nitritos, que administrados a los lactantes dieron lugar a la intoxicación. En lo que respecta al tipo de verduras dicen, que la mayoría de los purés estaban preparados con zanahorias, junto con borraja o acelga, presentando esta última alto contenido de nitratos²³.

En la Tabla 3 se presenta la distribución de las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según la sustancia involucrada y el tipo de evento. De forma global la sustancia que causó las intoxicaciones con mayor frecuencia fue la sal de nitro (14 de 22 eventos; 63,6%), y el principal tipo de evento fue el individual (68,2%). Del total de eventos de intoxicación por sal de nitro, el 50% fueron eventos individuales, el 35,7% fueron intoxicaciones masivas y el 14,3% restante, brotes. En el caso de las otras sustancias el 100% de los eventos fueron intoxicaciones individuales. Esto puede estar en relación con el crecimiento del trabajo por cuenta propia y la venta de alimentos en las calles preparados con aditivos con sabor similar al jamón.

En esta investigación una parte considerable de las intoxicaciones por sal de nitro fueron masivas o brotes. Según la bibliografía consultada existe un aumento del consumo de embutidos (fiambres), carnes mantenidas en refrigeración y alimentos en conservas, que tienen nitratos y/o nitritos como conservantes. Además, estas sustancias se utilizan como aditivos para mejorar las propiedades organolépticas de dichos productos²⁴. Esto hace que muchas veces las intoxicaciones por alimentos sean colectivas. En el caso particular de Cuba, como resultado de la ampliación del trabajo por cuenta propia y la proliferación del expendio de alimentos en las calles, preparados por personas que les añaden sales de nitritos para lograr un sabor similar al del jamón, sin tener en cuenta en muchos casos el modo de preparación, la cantidad añadida, o el tiempo de consumo después de su elaboración, es posible la aparición de intoxicaciones masivas por este tipo de sustancias²⁴.

De forma global las principales manifestaciones clínicas encontradas fueron cardiovasculares (49,3%). A estas les siguieron las digestivas, con una frecuencia discretamente inferior (46,6%) y posteriormente, con una frecuencia mucho más baja, las neurológicas (4,1%). En las intoxicaciones por azul de metileno y sal de nitro las principales manifestaciones clínicas que se presentaron fueron cardiovasculares (57,1% y 49,4%), seguidas de las manifestaciones digestivas (42,9% y 45,5%), y luego las neurológicas, en los pacientes intoxicados con sal de nitro (4,1%). En las intoxicaciones por nitrato de plata las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia fueron las digestivas (50,0%), seguidas por las cardiovasculares (33,3%) y después, por las neurológicas (16,7%), mientras que en las que ocurrieron por anilina, la mitad fueron manifestaciones clínicas cardiovasculares y la otra mitad, digestivas (Tabla 4).

Es importante destacar que en los tóxicos estudiados los signos de piel y mucosas son más representativos relacionados con el mecanismo de acción de los mismos, en este caso la cianosis, que se comporta como signo líder en el cuadro clínico de este tipo de intoxicaciones.

Se comenta que las manifestaciones clínicas en los pacientes con metahemoglobinemia dependen de la magnitud de esta sustancia y de la susceptibilidad del paciente a la hipoxia (por ejemplo: presencia de enfermedad coronaria o pulmonar). La cianosis puede aparecer en pacientes asintomáticos, dada la pigmentación oscura de la metahemoglobina. La que aparece en los labios y mucosas requiere de niveles superiores al 10%. La presencia de otros síntomas y su correlación con los niveles de metahemoglobina depende de la existencia de otras enfermedades de base. En personas sanas, valores por debajo del 30% no producen síntomas o provocan manifestaciones mínimas como fatiga y cefalea, entre 30% y 50% producen depresión moderada del sistema nervioso central y del aparato cardiovascular, entre 50% y 70% aparece estupor, bradicardia, depresión respiratoria, convulsiones, arritmias cardíacas y acidosis metabólica, y niveles por encima del 70%, por lo general, no son

compatibles con la vida³. En el presente estudio las manifestaciones neurológicas se presentaron con una frecuencia mucho más baja que las cardiovasculares y digestivas, indicando que las cifras de metahemoglobina en la mayor parte de los pacientes, probablemente se encontraban por debajo del 50%.

Del mismo modo, en otras investigaciones realizadas se señala, que las manifestaciones clínicas que ocurren al elevarse la metahemoglobina son debidas a la hipoxia tisular. Se dice que la cianosis es el signo característico y se presenta cuando las cifras superan el 10% o el 15% de la hemoglobina total. La hipoxia cuando está presente desencadena una reacción simpática que se caracteriza por ansiedad, irritabilidad y taquicardia. Posteriormente, ya en una etapa avanzada, se puede encontrar disnea, confusión, alteración en el estado de alerta, fallo cardiopulmonar, crisis convulsivas y coma. La gravedad de los síntomas generalmente se correlaciona con los niveles de metahemoglobina. Sin embargo, como ya se comentó, esta relación se puede modificar con la presencia de cardiopatía, neuropatía y/o anemia. Si el nivel excede el 70% de la hemoglobina total, se puede presentar colapso vascular, estado de coma, e incluso la muerte del paciente^{30, 31}.

En cada una de las sustancias involucradas y de forma global se puede apreciar en la Tabla 5, que la mayor parte de las intoxicaciones fueron no intencionales. En estas circunstancias ocurrió el 87,6% del total de las intoxicaciones de los pacientes, el 100% de las intoxicaciones con nitrato de plata, el 88,4% de las que ocurrieron con sal de nitro, y respectivamente, el 83,3% y el 50,0% de las que sucedieron con anilina y azul de metileno. Las intoxicaciones intencionales constituyeron el 11,8% del total, el 11,6% de las ocurridas con sal de nitro, el 25,0% de las que fueron con azul de metileno y el 16,7% de las acontecidas con anilina, aunque en estas dos últimas se trató de un solo paciente. Las reacciones adversas a medicamentos se encontraron con una frecuencia más baja; de forma global, en el 0,6% de los pacientes, y para el azul de metileno, en el 25,0%, debido a la intoxicación de un paciente con esta sustancia.

En este punto es válido lo que ya fue comentado acerca de que en Cuba la causa más importante es el nitrito de sodio, que se confunde con la sal común en la elaboración de alimentos y de que se ha incrementado el trabajo por cuenta propia y la proliferación del expendio de alimentos en las calles, preparados por personas que les añaden sales de nitritos, sin tener en cuenta en muchos casos el modo de preparación, la cantidad añadida, o el tiempo de consumo después de su elaboración³.

Según artículos publicados sobre las circunstancias de la intoxicación, en los lactantes la causa más importante que motiva esta entidad clínica es la ingestión de agua con nitritos. En los niños de uno a tres años la causa más común es la ingestión accidental de productos capaces de ocasionar metahemoglobinemia: anilinas, tinturas de zapatos, formol, algunos medicamentos como permanganato de potasio, sulfonas, etc., y en el niño mayor la causa más frecuente es la absorción percutánea de anilinas provenientes de zapatos o zapatillas teñidos y medias²².

Por otra parte, se expresa que en los adultos además de accidentales las causas pueden ser ocupacionales o suicidas. Ocupacionales en industria de anilina, nitroanilina, toluidina, nitrobenzeno, y otros compuestos aminados y nitrados, herbicidas, etc. Suicida utilizando medicamentos como sulfonas, nitratos, anestésicos locales, etc²². En el presente estudio varias personas emplearon sal de nitro y una anilina, con fines suicidas.

Otros autores plantean que en adultos y sobre todo en adolescentes, el abuso de drogas por vía inhalatoria, generalmente con intención recreacional, puede conducir a metahemoglobinemia a partir de la exposición a nitritos volátiles. Otras circunstancias en el medio laboral son: industria de tintes (anilinas), industria de explosivos (nitrocelulosa), el uso de fármacos con poder oxidante (anestésicos locales, dapsona), tanto de forma accidental como con fines suicidas^{32, 33}.

En cuanto a la severidad del cuadro se puede observar (Tabla 6), que de forma general la mayor parte de los pacientes presentó un cuadro clínico moderado (59,6%), en el 36,6% fue ligero y en el 3,7%, severo. En las intoxicaciones por sal de nitro el patrón de comportamiento fue similar; predominaron los pacientes con un cuadro moderado (63,3%), los pacientes con cuadro de intoxicación ligero (32,6%), fueron los que les siguieron en orden de frecuencias y los que tuvieron un cuadro severo fueron los de menor frecuencia (4,1%). En las ocurridas por anilina y azul de metileno la severidad del cuadro fue mayormente ligera; en esta categoría se ubicaron respectivamente el 66,7% y el 75,0% de los pacientes, y no hubo pacientes con intoxicaciones severas, mientras que en todos los pacientes intoxicados con nitrato de plata (4 pacientes) la severidad resultó ser ligera.

Se considera que esto puede estar en relación con la cantidad y el tiempo de exposición al xenobióticos. Como ya fue expuesto, la severidad del cuadro clínico depende del nivel de metahemoglobina alcanzado. En ausencia de enfermedad subyacente, tasas de hasta el 15% de metahemoglobina son generalmente bien toleradas. Con tasas de metahemoglobina mayores de 15% la sangre adquiere un color achocolatado y la piel se observa visiblemente cianótica. Cuando la tasa supera el 20%, el paciente presenta síntomas atribuidos a hipoxia tisular que incluyen fatiga, ansiedad, disnea, cefaleas, taquicardia y síncope. Con tasas de metahemoglobina mayores de 50% la disnea se asocia a acidosis metabólica de origen láctico, arritmias, convulsiones y coma, y cuando son mayores de 70% sobreviene la muerte^{30, 31,32}. Los resultados de este trabajo en este aspecto fueron similares a los obtenidos en el estudio anteriormente realizado en el Centro Nacional de Toxicología, en el que los niveles promedio de metahemoglobina se encuentran en 24,0% y solo existe toma del sensorio en dos pacientes (5,26%), en los que se evidencian los niveles de metahemoglobina más elevados al ingreso²⁴.

Los síntomas observados en este tipo de intoxicaciones son la consecuencia de la inadecuada oxigenación de los tejidos y suelen correlacionarse con el nivel de metahemoglobinemia. Inicialmente, la metahemoglobinemia causará taquicardia, cianosis e hiperpnea. Conforme aumentan los niveles de metahemoglobina, se puede presentar afectación neurológica incluyendo, desde cefalea, visión borrosa, confusión, hasta síncope, convulsiones y coma. Las acciones sobre el sistema cardiovascular producen depresión de la excitabilidad y conducción cardíacas. Implican gravedad la presencia de coma al ingreso, hemólisis asociada que, a su vez, puede implicar fracaso renal agudo y la presencia de una metahemoglobinemia superior al 50%³³.

Del total de los pacientes estudiados el 71,4% tuvo un tratamiento correcto. Fueron atendidos en el nivel secundario 121 pacientes (75,2%) y en el primario 40 (24,8%). De aquellos que se atendieron en el nivel secundario el 86,0% recibió un tratamiento correcto, en contraste con los que fueron atendidos en el nivel primario de salud, de los cuales solamente el 27,5% recibió un tratamiento correcto (Tabla 7). Tanto en el nivel de atención primario y secundario los pilares de tratamientos

incumplidos más representativos fueron el uso de antídoto y la descontaminación de la puerta de entrada.

Consideramos que esto pueda estar relacionado con las dificultades que aun existen con la disponibilidad de antídotos.

A pesar de que el mayor número de pacientes tuvo un tratamiento correcto, es importante señalar que en el nivel primario aún existen dificultades en la atención al paciente intoxicado, esto puede guardar relación con la falta de adiestramiento en el manejo de los mismos, así como con concepciones erróneas, aprendidas por el personal de salud en los estudios de pre y postgrado.

De acuerdo con la literatura publicada, en relación con el nivel de atención y la conducta terapéutica, cerca del 45% de los pacientes consulta con otras instituciones antes de acudir al hospital, pero únicamente algo más del 10% recibe algún tipo de tratamiento antes de acudir al servicio de urgencias hospitalario, y es excepcional que se realicen medidas de descontaminación gastrointestinal¹². En esta investigación se observó que aproximadamente el 25% de los pacientes fue atendido en el nivel primario de salud, cifra que resultó inferior a la que aparece publicada, y de ellos, solamente la cuarta parte recibió un tratamiento correcto.

Se comenta al respecto que en los últimos años se detectan signos de cierta preocupación; atendiendo al hecho de que los pacientes tardan menos tiempo en acudir a los servicios de urgencias (hospitalarios) y disminuye el porcentaje de aquellos que reciben tratamiento pre-hospitalario.

Se plantea que este es un hecho preocupante, ya que el tratamiento pre-hospitalario del paciente intoxicado es probablemente más importante que el recibido en el hospital. En general, la mayoría de productos líquidos se absorben prácticamente por completo en los 30 minutos siguientes a su ingestión, y la mayoría de los sólidos en un plazo de 1-2 horas. Por lo tanto es poco probable que una descontaminación efectuada después de ese tiempo tenga alguna efectividad.³³

En cuanto a la baja frecuencia con que se tomó una conducta terapéutica correcta en el nivel primario de salud, se debe señalar que aunque actualmente las consultas por intoxicación son un motivo poco frecuente, un paciente intoxicado puede encontrarse en una situación potencialmente grave y el médico debe estar familiarizado con el manejo inicial, individualizando cada caso, no infravalorando el riesgo y no realizando nunca acciones innecesarias, que sean más iatrogénicas que el propio tóxico¹². El tratamiento inicial debe dirigirse hacia la corrección inmediata de los problemas que afectan el estado vital. Debe recordarse que la suerte del intoxicado se juega en gran parte cuando se toman las primeras medidas; por lo que en estos pacientes los retrasos pueden ser fatales³⁴.

Las estrategias para disminuir la morbimortalidad en los pacientes intoxicados se orientan a una intervención precoz y apropiada. En ocasiones, la atención requiere una asistencia inmediata en el lugar del suceso y, tras su estabilización, ser trasladado a un centro sanitario adecuado al nivel de asistencia requerido. Es importante llevar «al paciente correcto, de la forma correcta, al lugar correcto y en el tiempo correcto»³³.

Conclusiones

La mayor cantidad de pacientes que fueron consultados correspondió a los años 2002 y 2006. Por otra parte, la sal de nitro fue la sustancia mayormente involucrada en este tipo de intoxicación. Los

pacientes de 31 a 40 años fueron los más afectados, seguidos por los de 41 a 50 años. Predominaron las intoxicaciones en el domicilio de acuerdo al lugar de ocurrencia. Prevalcieron las intoxicaciones no intencionales con cuadro clínico moderado. La mayoría de los reportes se recibieron del nivel secundario, donde predominó una correcta atención médica a los pacientes.

Tabla 1. Pacientes con intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según año y sustancia involucrada. CENATOX 2000 – 2014.

Año	Nitrato de plata		Anilina		Sal de nitró		Azul de Metileno		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
2000	-	-	-	-	10	100	-	-	10	100
2001	-	-	-	-	3	100	-	-	3	100
2002	-	-	-	-	57	100	-	-	57	100
2003	1	12,5	-	-	7	87,5	-	-	8	100
2004	-	-	-	-	1	100	-	-	1	100
2005	-	-	-	-	2	100	-	-	2	100
2006	-	-	1	3,6	27	96,4	-	-	28	100
2007	-	-	2	50,0	-	0,0	2	50,0	4	100
2008	-	-	-	0,0	12	92,3	1	7,7	13	100
2009	-	-	2	66,7	-	0,0	1	33,3	3	100
2010	2	15,4	1	7,7	10	76,9	-	-	13	100
2011	-	-	-	0,0	-	0,0	-	-	0	100
2012	1	14,3	-	0,0	6	85,7	-	-	7	100
2013	-	-	-	0,0	9	100	-	-	9	100
2014	-	-	-	0,0	3	100	-	-	3	100
Total	4	2,5	6	3,7	147	91,3	4	2,5	161	100

Fuentes: Base de datos estadísticos del CENATOX y Modelo 03

Tabla 2. Pacientes con intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según edad y lugar de ocurrencia. CENATOX 2000 – 2014.

Edad (años)	Domicilio		Centro de trabajo		Centro educacional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-10	7	100	-	-	-	-	7	100
11-20	9	90,0	1	10,0	-	-	10	100
21-30	21	80,8	3	11,5	2	7,7	26	100
31-40	36	83,7	4	9,3	3	7,0	43	100
41-50	28	90,3	2	6,5	1	3,2	31	100
51-60	17	73,9	5	21,7	1	4,3	23	100
≥ 61	21	100	-	-	-	-	21	100
Total	139	86,3	15	9,3	7	4,3	161	100

Fuentes: Base de datos estadísticos del CENATOX y Modelo 03

Tabla 3. Intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según sustancia involucrada y tipo de evento. CENATOX 2000 – 2014.

Sustancia	Individual		Brote		Masiva		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sal de nitro	7	50,0	2	14,3	5	35,7	14	100
Anilina	3	100	-	-	-	-	3	100
Azul de metileno	3	100	-	-	-	-	3	100
Nitrato de plata	2	100	-	-	-	-	2	100
Total	15	68,2	2	9,1	5	22,7	22	100

Fuente: Base de datos estadísticos del CENATOX y Modelo 03

Tabla 4. Principales manifestaciones clínicas de las intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según sustancia involucrada. CENATOX 2000 – 2014.

Sustancia	Digestivas		Cardiovasculares		Neurológicas		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Sal de nitro	125	46,5	133	49,4	11	4,1	269	100
Anilina	4	50,0	4	50,0	-	-	8	100
Azul de metileno	3	42,9	4	57,1	-	-	7	100
Nitrato de plata	3	50,0	2	33,3	1	16,7	6	100
Total	135	46,6	143	49,3	12	4,1	290	100

Fuente: Base de datos estadísticos del CENATOX y Modelo 03

Tabla 5. Pacientes con intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según sustancia involucrada y circunstancias de la intoxicación. CENATOX 2000 – 2014.

Sustancia	Intencional*		RAM**		No intencional	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nitrato de plata	-	-	-	-	4	100
Anilina	1	16,7	-	-	5	83,3
Sal de nitro	17	11,6	-	-	130	88,4
Azul de metileno	1	25,0	1	25,0	2	50,0
Total	19	11,8	1	0,6	141	87,6

*Intento suicida **Reacción adversa medicamentosa

Fuente: Base de datos estadísticos del CENATOX y Modelo 03

Tabla 6. Pacientes con intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según sustancia involucrada y severidad del cuadro. CENATOX 2000 – 2014.

Sustancia	Ligera		Moderada		Severa	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nitrato de plata	4	100	-	-	-	-
Anilina	4	66,7	2	33,3	-	-
Sal de nitro	48	32,6	93	63,3	6	4,1
Azul de metileno	3	75,0	1	25,0	-	-
Total	59	36,6	96	59,6	6	3,7

Fuente: Base de datos estadísticos del CENATOX y Modelo 03

Tabla 7. Pacientes con intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes según conducta terapéutica y nivel de atención. CENATOX 2000 – 2014.

Fuente: Base de datos estadísticos del CENATOX y Modelo 03

Conducta terapéutica		Niveles de atención				Total	
		Primaria		Secundaria			
		No	%	No	%	No	%
Correcta		11	27.5	104	85.9	115	71.4
Incorrecta		29	72.5	17	14	46	28
	Soporte de funciones vitales	3	10.3	-	-	3	6.5
	Descontaminación puerta entrada	11	37.9	5	29.4	17	37
	Eliminación del tóxico absorbido	5	17.2	3	17.6	8	17.4
	Uso de antídoto	29	100	6	64.7	40	87
	Tratamiento general de las complicaciones	25	86.2	3	17.6	28	60.9

Referencias Bibliográficas

1. Historia de la Toxicología. [Internet]. Buenos Aires: /s.l/; 2007 [citado 3 abril 2015]. Disponible en: <http://www.guti.gov.ar/toxico/plantelesprofesionales/servicios/toxicologi.htm>.
2. Paris Mancilla E, Ríos Bustamante JC Intoxicaciones. Epidemiología, clínica y tratamiento. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2000.
3. Centro de Desarrollo Territorial/ Joven Club de Computación. EcuredPortátil. Holguín: Centro de Desarrollo Territorial / Joven Club de Computación; 2014.
4. Urbelz A, Serrano P, García de Paso P, Andueza JA. Intoxicaciones agudas por alcohol, otras drogas y fármacos psicoactivos. *Medicine*. 2011; 10(89):5993-6004.
5. Organización Panamericana de la Salud. Estadísticas de salud de las Américas. Washington :OPS; 1998.
6. Fernández C, García G, Romero R, Marquina AJ. Intoxicaciones agudas en las urgencias extra hospitalarias. *Emergencias*. 2008; 20:328-31.
7. Organización Panamericana de la Salud. Salud en Las Américas. Desarrollo Sostenible y Salud Ambiental. Washington: OPS; 2012. p. 220-312.
8. Repetto M. Toxicología fundamental. 3ra. ed. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2002.p. 1 – 16.
9. Marruecos L. Tratamiento de las intoxicaciones. *Medicina Intensiva*. 2002; 26(5): 248 – 50.
10. Rodríguez Pimentel L, WilkinsGámiz A, Olvera Santamaría R, Silva Romo R. Panorama epidemiológico de las intoxicaciones en México. *MedIntMex*. 2005; 21:123-32.
11. Peláez Rodríguez R. Diagnóstico de las intoxicaciones agudas. Principales síndromes en toxicología clínica. En: Centro Nacional de Toxicología. Material de apoyo. La Habana: CENATOX; 1995.
12. Hutt PB, Hutt PB II. A history of government regulation of adulteration and misbranding of food. *FoodDrugCosmetic J*. 1984; 39(2):74.
13. Smith PR. Toxic responses of the blood. En: Casarett and Doull´s toxicology. Thebasicscience of poison. 4 ed. Oxford: Pergamon, 1991:268-73.
14. Francois. Cas de cyaznose. Congénitale sans cause apparence. *Bull Acad R Med Belg*. 1845; 4:698.
15. Warcha FM, Connor TM, Hing VA. Pulse oximetry in methemoglobinemia. *Am J Dis Children*. 1989; 143:845-7.
16. Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 24 ed. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 255, 684t- 8t, 1036.
17. Cruz HM. Tratado de Pediatría. 7ma ed. Barcelona: Editorial PublicacionesMédicas Barcelona; 1994. p. 2044.
18. Mansouri A, Lurie AA. Concisereview: methemoglobinemia. *Am J Hematology*. 1993; 42:7-12.
19. Renón R, Avello J, Rivas X, Quirós O, Pérez S, Avilés A. Metahemoglobinemia por ingestión de aguas de pozo. *Memorias III Jornada Prov. Higiene y Epidemiología. Camagüey*. 1986.
20. Dueñas Laíta A. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia cuidados críticos. Barcelona: Editorial Masson; 1999. p.3-6.
21. Gilbert Calabuig JA .*Medicina Legal y Toxicología*. 6ta ed. Barcelona: Editorial Masson; 2004.
22. Piola JC. Metahemoglobinemia. [Internet]. Rosario (Argentina): Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños; 2004. [citado 11 enero 2016]. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/>

23. Herranz M, Clerigué N. Intoxicación en niños. Metahemoglobinemia. Anales Sis San Navarra. 2003; 26 (Supl. 1): 209-23.
24. Martínez J, Velázquez R. Intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes. Estudio retrospectivo de 39 pacientes. Rev Cubana Med. 1998; 37(2):77-82.
25. Nogué S, García X, Argelich R, Miró O. Metahemoglobinemia de origen alimentario. MedClin (Barc). 2007; 128 (7): 275-9.
26. Larios Ortiz L. Metahemoglobinemia en niños: situación actual. AMC. 2009; 13 (3): 3-8.
27. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico e investigación epidemiológica de las enfermedades transmitidas por los alimentos. [Internet]. Washington: OPS; 2004. [citado 4 marzo 2016]. Disponible en: <http://new.paho.org/arg/publicaciones/publicaciones/publicaciones%20virtuales/libroETAs/modulo5t.html>
28. Rementería J, Ruano A, Humayor J. Intoxicaciones no farmacológicas. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP [Internet]. Madrid: SEUP; 2010 [citado 11 enero 2016]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/intoxicaciones_no_farmacologicas.pdf
29. Ríos R, Aráuz M, Llanga C, Flores S. Intoxicación por nitratos y nitritos en pediatría: presentación de un caso y revisión. Medicina(Guayaquil).2004; 10 (4): 307-12.
30. Román L, Buño A, Alcaide MJ, Fernández P, Oliver P. Mujer de 18 años con metahemoglobinemia tras utilización de crema anestésica tópica. RevLabClin. 2011; 4(1):45-9.
31. Rodríguez Fernández A. Manual de Toxicología Clínica. Santiago de Cuba: Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas; 2004.
32. Morán I, Baldirà J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología Clínica. Difusión jurídica y Temas de Actualidad [Internet] 2011 [citado 11 enero 2016]. Disponible en: http://www.fetoc.es/asistencia/Toxicologia_clinica_libro.pdf
33. Mintegi S. Manual de Intoxicaciones en Pediatría. 3ra ed. Madrid: Editorial Salvat; 2012.
34. Maya LC. Intoxicaciones agudas en la niñez: principios generales. CCAP Año 3 Módulo 4 [en línea] 2004 [citado 11 enero 2016]. Disponible en: https://scp.com.co/precopold/precop_files/modulo_3_vin_4/precop_ano3_mod4_intoxicaciones.pdf

Recibido: 30/04/18

Aceptado: 02/05/18