

METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA SECUNDARIA A EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS: ROL DE LA VITAMINA C

ACQUIRED METHEMOGLOBINEMIA SECONDARY TO PESTICIDE EXPOSURE: ROLE OF VITAMIN C

Adán de Jesús Treminio-Obando¹, Azmil Toruño-Valladares¹, Orlando Delgado-Cortez²

RESUMEN

Introducción: En las prácticas agrícolas los trabajadores se exponen a diferentes plaguicidas y muchas veces sin los medios de protección adecuados lo que aumenta la exposición al tóxico. En este estudio se determina la prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemía en trabajadores de arroceras con exposición a plaguicidas y se evalúa el tratamiento con vitamina C.

Materiales y Métodos: Estudio analítico correlacional transversal prospectivo. Se evaluaron 112 trabajadores. Se confirmaron 11 casos de metahemoglobinemía y se manejaron con vitamina C a altas dosis. Los datos se analizaron en el programa SPSS versión 25.0. Se calculó medidas de tendencia central y dispersión, prueba de Chi cuadrado considerando significativo valor de $P < 0.05$ y se determinó la fuerza de asociación a través de RP crudo y ajustado expresado con su IC95%.

Resultados: La prevalencia de metahemoglobinemía es de 9.8%. Los factores asociados fueron: exposición a propanil (RPa: 2.10; IC95%: 1.710 - 2.600), no usar medios de protección (RPa: 1.42; IC95% 1.154 - 1.755), tres o más años laborales (RPa: 9.6; IC95%: 1.277 - 72.882) y anemia (RPa: 3.50; IC 95%: 1.985-11.292). Se logró mejoría clínica con 3-5 días de tratamiento con vitamina C.

Discusión: La prevalencia de esta enfermedad es alta en este grupo laboral, se deben reforzar las medidas preventivas durante la exposición a plaguicidas sobre todo al propanil. La vitamina C administrada vía oral es una alternativa terapéutica eficaz y segura.

Palabras Claves: Metahemoglobinemía; Plaguicidas; Vitamina C; Azul de metileno; Propanil.

ABSTRACT

Introduction: In agricultural practices, workers are often exposed to various pesticides without adequate protection, leading to increased exposure to these toxic substances. This study aims to determine the prevalence of methemoglobinemia among rice farm workers who are exposed to pesticides and to evaluate the effectiveness of vitamin C as a treatment.

Materials and methods: This study is a prospective cross-sectional correlational analysis involving 112 workers. We confirmed 11 cases of methemoglobinemia, all of which were treated with high-dose vitamin C. The data were analyzed using SPSS version 25.0. We calculated measures of central tendency and dispersion, and the Chi-square test was performed with a significance level set at $P < 0.05$. The strength of association was determined through both raw and adjusted prevalence ratios, expressed with their 95% confidence intervals.

Results: The prevalence of methemoglobinemia is 9.8%. The factors associated with this condition include exposure to propanil (PRa: 2.10; 95% CI: 1.710 - 2.600), not using protective equipment (PRa: 1.42; 95% CI: 1.154 - 1.755), working for three or more years (PRa: 9.6; 95% CI: 1.277 - 72.882), and having anemia (PRa: 3.50; 95% CI: 1.985 - 11.292). Clinical improvement was noted after 3 to 5 days of treatment with vitamin C.

Discussion: The prevalence of this disease is high among this work group; therefore, preventive measures must be reinforced during exposure to pesticides, particularly propanil. Oral administration of Vitamin C is an effective and safe therapeutic alternative.

Key words: Methemoglobinemia; Pesticides; Vitamin C; Methylene blue; Propanil.

¹ Hospital Alemán Nicaragüense Carlos Marx, Servicio de Medicina Interna, Managua, Nicaragua.

² Centro Nacional de Toxicología, Managua, Nicaragua.
(<https://orcid.org/0000-0001-6370-9883>)
(<https://orcid.org/0000-0001-6210-3185>)
(<https://orcid.org/0000-0002-1463-9468>)

Correspondencia:
adantre020@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia (methHba) se define como la presencia de fracción de metahemoglobina (methHb) > 1% del nivel de hemoglobina (Hb) en la sangre.¹ Se desencadena cuando se produce la conversión del hierro de su estado ferroso al estado férrico en la hemoglobina ocasionando una disminución significativa (en algunos casos grave) de su capacidad de transporte de oxígeno que puede conllevar a la muerte del paciente.^{2,3}

La methHba puede ser congénita o adquirida.^{4,5} Esta última es la más frecuente, siendo su causa principal la administración de ciertos fármacos como la dapsona (representa el 42% de los casos),² antipalúdicos,⁶ sulfonamidas,⁷ anestésicos locales⁸ entre otros. También se ha asociado a la exposición a agentes oxidantes,^{9,10} y plaguicidas.^{11,12} Esta patología es una entidad clínica rara que se presenta generalmente con los síntomas de dificultad respiratoria, cefalea, fatiga y coloración azulada de la piel y las mucosas.^{3,13,14} El reconocimiento oportuno es gratificante en la mayoría de los casos y, por lo tanto, se debe hacer todo lo posible para detectar y tratar la methHba antes de que resulte fatal.¹⁴

En nuestro país los plaguicidas son ampliamente utilizados en las prácticas agrícolas y en muchas ocasiones sin medios de protección. Esto aumenta la exposición y el riesgo de desarrollar methHba. Por lo tanto, es importante determinar los factores que están asociados a esta enfermedad e identificar si hay causas ocupacionales para desarrollar programas de prevención y tratar de reducir la morbilidad asociada a esta enfermedad.

En cuanto a las opciones terapéuticas el azul de metileno representa la primera línea, siendo el antídoto más eficaz.⁷ Sin embargo, este fármaco está contraindicado en los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD)^{15,16} y se conoce que en Nicaragua la prevalencia de deficiencia de esta enzima es de 15% a 19.9%, siendo una de las más alta en todo el continente americano¹⁷. Se han realizado reporte de casos y estudios de series casos manejado con vitamina C a altas dosis por vía intravenosa, lográndose buena respuesta terapéutica.^{7,15,16,18,19} Sin embargo en la mayoría de nuestras unidades no contamos con azul de metileno ni vitamina C en presentación intravenosa. No se han realizado investigaciones que valoren la respuesta de la vitamina C administrada por vía oral, que podría ser una opción terapéutica en nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico correlacional transversal prospectivo, con enfoque cuantitativo, en trabajadores de cuatro arroceras del municipio de San Francisco Libre, Managua, en el período de noviembre de 2022 a enero de 2023. El universo estaba constituido por 122 trabajadores. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia que incluyó 112 trabajadores.

Criterios de inclusión:

- Trabajador de arrocera mayor de 15 años de edad que acepte participar en el estudio.
- Tener 30 días o más de laborar en la arrocera con exposición a agroquímicos.
- Aceptar la terapia con vitamina C por vía oral.

Criterio de exclusión:

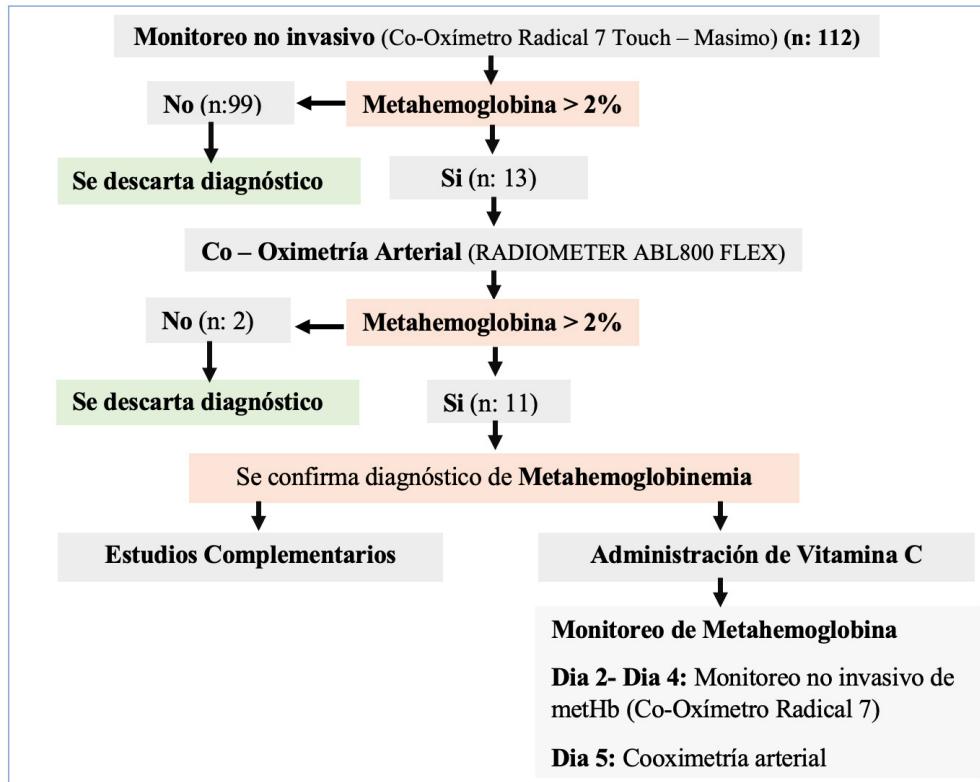
- Antecedente personales o familiares de deficiencia de G6PD o citocromo B5 reductasa.
- Paciente que durante el estudio abandone el tratamiento con vitamina C.

Fuente de información: fuente primaria correspondiente a los datos obtenido mediante la aplicación del cuestionario de recolección de datos y la medición de methHb por cooximetría no invasiva y arterial. Tanto el cuestionario como el cooxímetro fueron validados mediante una prueba piloto. Además, a todos los casos de methHba se les realizó estudios complementarios como radiografía de tórax, electrocardiograma y analítica sanguínea.

Procedimientos para la recolección de datos: Se explicó la metodología de trabajo al personal encargado de la administración de las arroceras. Los trabajadores que decidieron participar voluntariamente en el estudio firmaron el consentimiento informado. Luego se procedió al llenado del cuestionario. Posteriormente se procedió a tomar signos vitales, así mismo la medición de la saturación de oxígeno y methHb con monitor de oximetría y cooxímetro Radical 7 Touch – Masimo.

Se consideró caso de metahemoglobinemia aquellos participantes con concentraciones de methHb mayor del 2%. A estos participantes se les tomó muestra sanguínea para confirmar diagnóstico por cooximetría arterial (Figura 1). Los casos de methHba fueron clasificados según la severidad de acuerdo con las concentraciones de methHb, se consideró: methHba leve concentraciones de 2.0 – 7.9%, moderada 8.0 – 20.0% y severa > 20.0%.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras con exposición a plaguicidas.



Las muestras sanguíneas fueron tomadas en ayuna, antes de iniciar la actividad laboral con todas las medidas de asepsia y antisepsia sin el uso de torniquete. Luego fueron transportadas en termo especial con temperatura de 4-8 °C al laboratorio clínico del Hospital Alemán Nicaragüense Carlos Marx para su análisis en el equipo RADIOMETER ABL800 FLEX. A todos los casos también se les realizó electrocardiograma y radiografía de tórax para descartar patología cardiopulmonar.

Consideraciones éticas: Este estudio fue aprobado por el comité de ética e investigaciones médicas del Hospital Alemán Nicaragüense Carlos Marx, fue catalogado sin riesgos y carece de conflictos de interés. Todos los participantes incluidos permanecen en el anonimato y se cuenta con el consentimiento informado firmado por ellos. Todos los materiales y documentación se mantuvieron en un lugar con acceso restringido y los resultados de las muestras sanguíneas fueron entregados personalmente a cada trabajador.

Conducta con los casos: Todos los casos fueron manejados con vitamina C administrada por vía oral con dosis inicial de 2 gramos y luego 1 gramo cada 8 horas durante 5 días. Se cuantificó las concentraciones de metHb diario con cooximetría no invasiva y al completar cinco días de tratamiento se realizó nuevamente cooximetría arterial y toma de muestras sanguíneas para evaluar función renal y hepática. Los pacientes que presentaron metHb severa fueron trasladados a unidad hospitalaria para manejo médico y vigilancia.

Análisis de los datos: Las variables cuantitativas se calcularon como frecuencias y porcentajes, para las variables cualitativas se utilizaron media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos según su distribución. Se calculó la prueba de Chi cuadrado considerando significativo valor de $p < 0.05$ y se determinó la fuerza de asociación a través de RP crudo y ajustado expresado con su intervalo de confianza al 95%. Se utilizó el programa SPSS versión 25.0 (IBM, Chicago, IL, EE. UU.) para el análisis estadístico.

RESULTADOS:

Datos sociodemográficos y laborales: La mayoría de los trabajadores son del sexo masculino (92.9%) y de procedencia rural (75%) y el grupo etario de mayor participación fue de 20 a 29 años (44.6%), siendo la edad promedio de 37 años (mínimo de 18 años y máximo 66 años). En cuanto al estado civil el 55.4% tiene algún tipo de unión y el 49.1% tienen bajo nivel educativo. En relación a los años laborales se encontró que el promedio es de tres años (mínimo 1 año y máximo 8 años). Todos los trabajadores se exponen de alguna manera a sustancias agroquímicas y el 41.1% de ellos no utiliza ningún medio de protección. (Tabla 1).

Exposición a agroquímicos: La mayoría de los trabajadores se expusieron a Propanil (50%), seguido de Glifosato (14.3%) y Quinclorac (10.7%). También se exponen a otros agroquímicos

usados con menos frecuencia como es Clomazone (8.9%), Cipermetrina (8%). En algunas ocasiones se expusieron a más de un agroquímico a la vez, como es el propanil en combinación con Quinchlorac o Clomazone. Se encontró que el 19.6% de

los trabajadores que se expusieron al propanil desarrollaron la enfermedad. No se encontró ningún caso de metHba asociado a los demás plaguicidas. Por lo tanto, se infiere que los trabajadores que se exponen al propanil tienen más probabilidad de presentar metHba ($p: 0.000$).

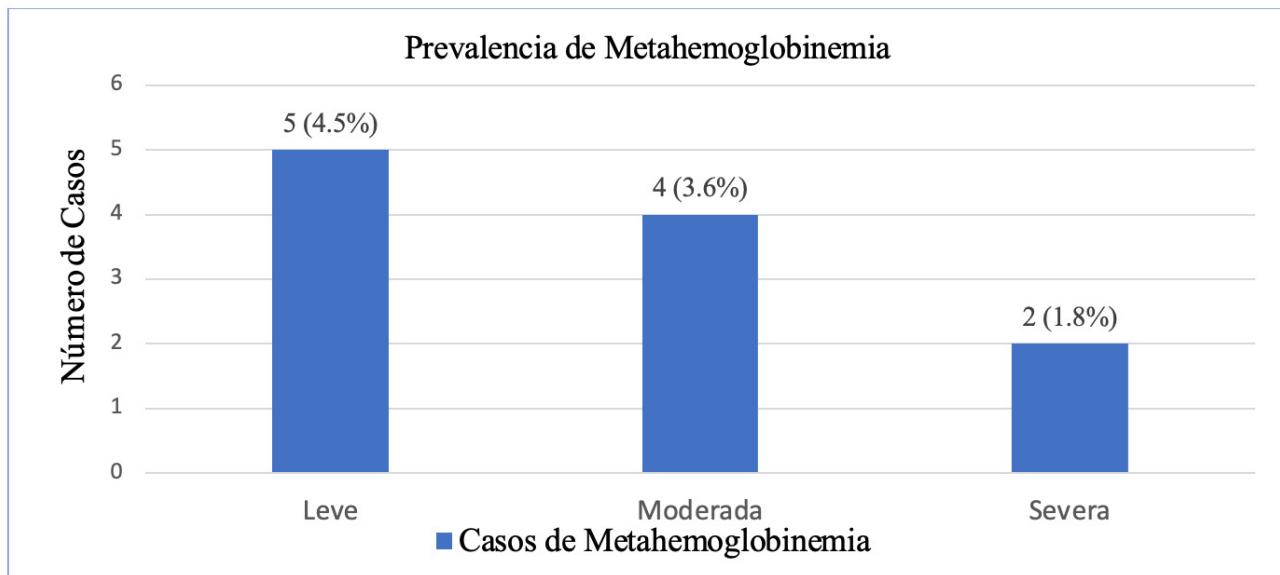
Tabla 1. Características sociodemográficas y laborales de los trabajadores de arroceras con exposición a plaguicidas.

	Variables	n (112)	Porcentaje
Edad	15 a 19 años	11	9.8%
	20 a 29 años	50	44.6%
	30 a 39 años	31	27.7%
	40 a 49 años	12	10.7%
	> 50 años	8	7.1%
Sexo	Masculino	104	92.9%
	Femenino	8	7.1%
Procedencia	Rural	84	75%
	Urbano	28	25%
Estado Civil	Soltero	50	44.6%
	Casado	8	7.2%
	Unión Estable	54	48.2%
	Viudo	0	0%
	Ninguno	10	8.9%
Nivel Educativo	Primaria Incompleta	19	17.0%
	Primaria Completa	26	23.2%
	Secundaria Incompleta	38	33.9%
	Secundaria Completa	16	14.3%
	Educación Superior	3	2.7%
Años Laborales	≥ 3 años	63	56.2%
	< 3 años	49	43.8%
Utiliza medios de Protección	No	46	41.1%
	Si	66	58.9%

Medios de protección utilizados durante la exposición a agroquímicos: Los medios de protección más utilizados son el cambio de ropa (28.6%) y la ducha (19%) después de la jornada laboral. En menor medida se hace uso de mascarillas (12.5%) durante la exposición. Sin embargo, el 41.1% de los trabajadores no utiliza ningún medio de protección. Además de los que usaban medios de protección nadie usó el equipo personal completo.

Prevalencia de metahemoglobinemia: Se confirmaron 11 casos de metHba (tasa de prevalencia de 9.8%). La concentración media de metHb fue de 12.3% (mínimo de 2.9% y máximo de 46%), el paciente afectado más joven tenía 18 años y el mayor 66 años. De acuerdo con la severidad de los casos se encontró que el 4.5% presentó metHba leve, el 3.6% moderada y el 1.8% severa (Gráfico 1).

Gráfico 1. Prevalencia de metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras con exposición a plaguicidas.



Al evaluar las diferentes áreas laborales se encontraron 8 casos en el grupo de fumigadores y tres casos en el grupo que se dedicó a la siembra, retiro de malezas y cuidado de los cultivos. En los que se dedicaron al riego de los cultivos no presentó ningún caso. Los trabajadores que se dedican al fumigado tienen 5.2 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad (RP: 5.2; IC95% 1.309 – 21.089, p: 0.011).

Manifestaciones clínicas: La mayoría de los pacientes con metHba presentaron cefalea (81.8%), mareo (54.5%) y fatiga (45.5%). Dos pacientes presentaron metHba severa con disnea y uno de ellos presentó concentración de metHb de 46% asociado a cianosis central con requerimiento de oxigenoterapia a alta concentración con pobre respuesta a este. La muestra de sangre arterial de este paciente mostró una coloración marrón chocolate, que es característico de metHba severa.

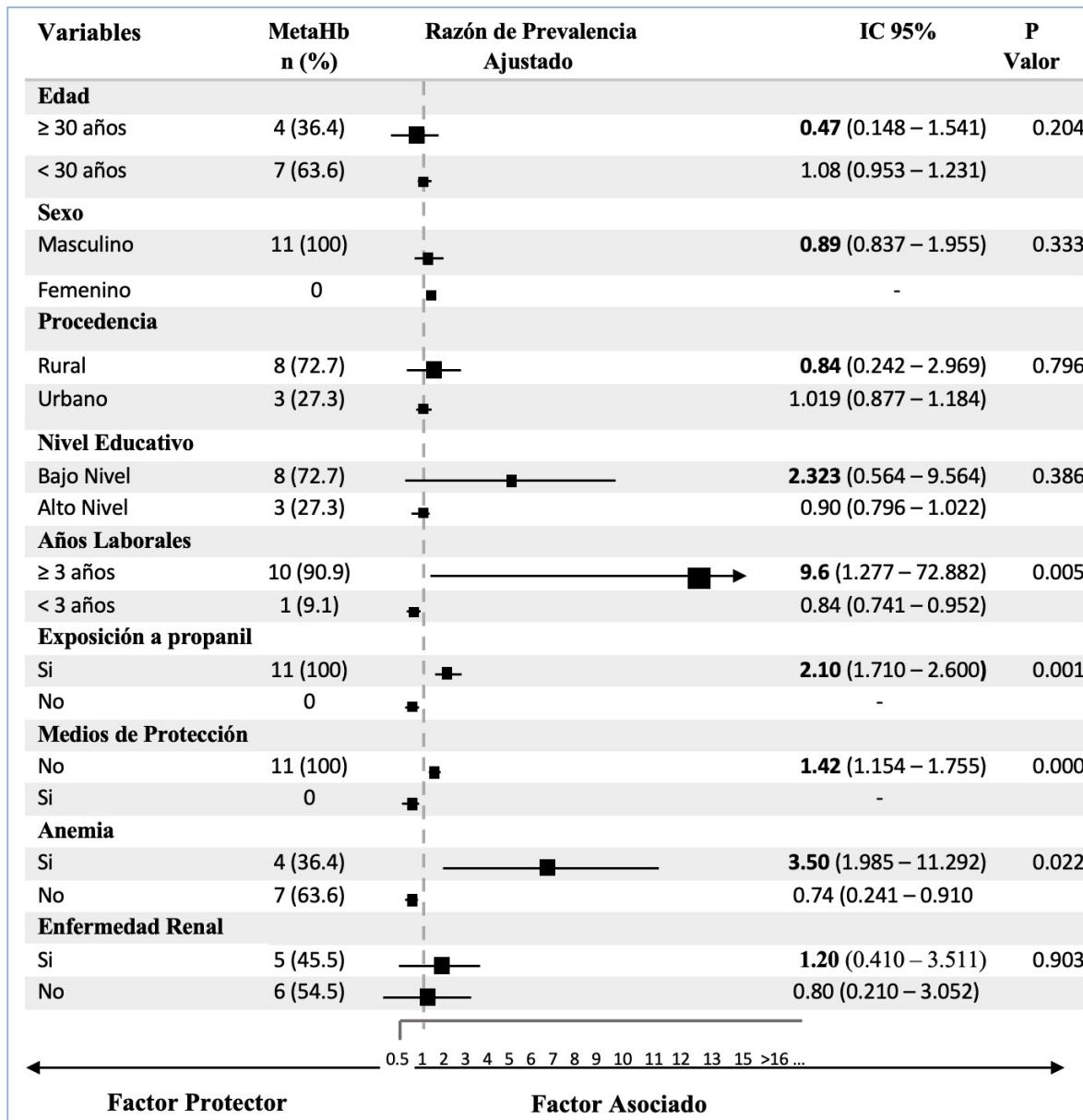
Características de laboratorio: Todos los trabajadores con metHba presentaron un Gradiente A-a O₂ menor de 20 mmHg lo que indica afectación extrapulmonar asociado al transporte del oxígeno. Así mismo, todos tienen baja afinidad del oxígeno por la Hb (100% de los casos), con concentración total de oxígeno

disminuido. En el 81.8% de los casos se encontró hiperoxemia. En cuanto a la SaO₂ solo dos casos se encontró disminuido. Sin embargo, al calcular el GAP de SaO₂ todos los casos tenían una brecha mayor del 5%.

Los trastornos de electrolitos son frecuentes, principalmente hipokalemia (81.8% de los casos) e hiponatremia (27.3% de los casos), que pueden estar relacionados por pérdidas asociadas a la deshidratación durante la actividad laboral. El 36.4% de los casos presentó acidosis metabólica.

Factores asociados: Se encontró asociación significativa ($p < 0.05$) tanto en el modelo crudo como en el ajustado para las siguientes variables: tres o más años laborales (RPa: 9.6; IC 95%: 1.277 – 72.882), exposición a propanil (RPa: 2.10; IC 95%: 1.710 – 2.600), no usar medios de protección (RPa: 1.42; IC 95% 1.154 – 1.755) y anemia (RPa: 3.50; IC 95%: 1.985 – 11.292) (Figura 2).

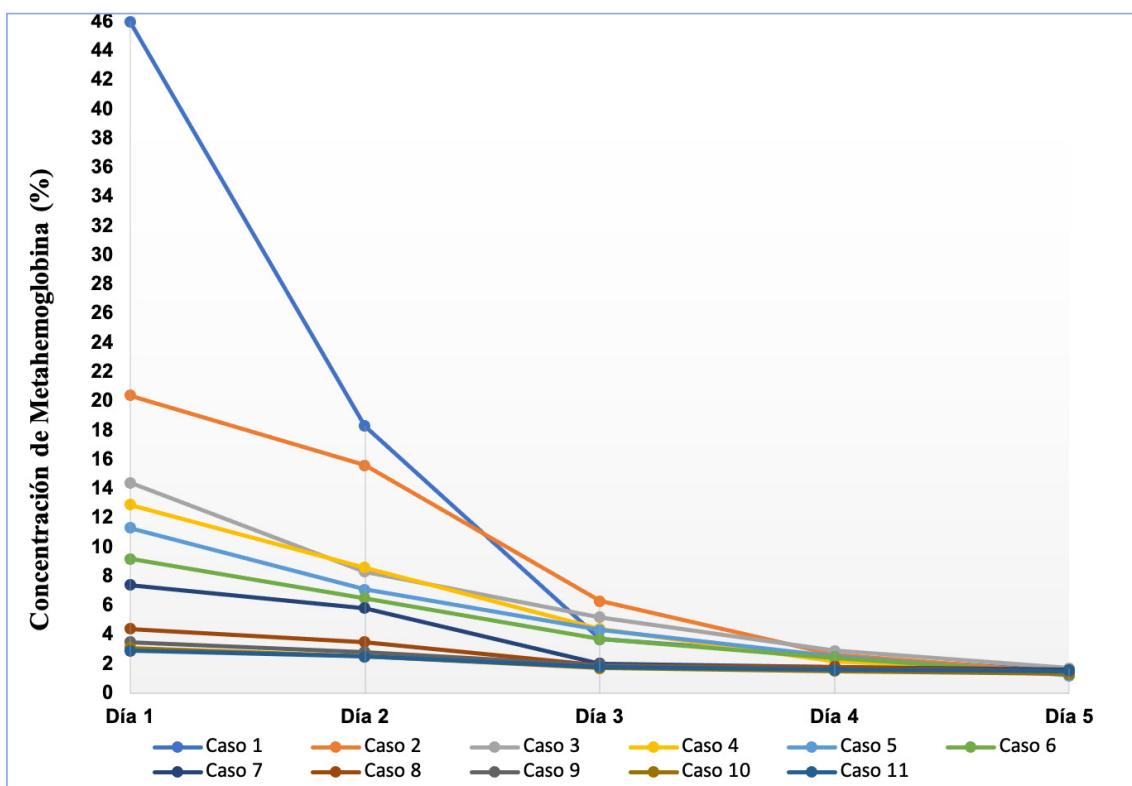
Figura 2. Factores asociados a metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras con exposición a plaguicidas.



Respuesta terapéutica a la vitamina C: Se encontró 11 casos de methHb, ninguno de los pacientes tenía contraindicación para el uso de vitamina C. Durante el tratamiento ninguno de los pacientes reportó algún tipo de reacción adversa atribuida al fármaco y nadie abandonó el tratamiento. Uno de los pacientes presentó enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular menor de 50 ml/min/1.73m² y se decidió usar el 50% de la dosis. Se encontró que al tercer día de tratamiento

se logró mejoría clínica significativa, además los casos leves alcanzaron concentraciones normales de metHb y los casos moderados-severos lograron una tasa de reducción de metHb de 60- 92% en relación con la metHb inicial. Al quinto día de tratamiento los niveles de metHb fueron normales alcanzando una tasa de respuesta del 100% (Gráfico 5). Además, al finalizar el tratamiento ningún paciente presentó deterioro de la función renal ni hepática.

Gráfico 2. Concentración de metHb durante el tratamiento con vitamina C en trabajadores con metHba secundaria a exposición a propanil.



DISCUSIÓN

En este estudio se incluyeron 112 trabajadores de arroceras con exposición a plaguicida y se confirmaron 11 casos. Ningún paciente tenía antecedente personal ni familiar de deficiencia de G6PD ni de citocromo b5 reductasa, también se descartó causas infecciosas y patología cardiopulmonar. Se demostró que las lecturas de meth-Hb del cooxímetro Radical 7 se vuelven más inexactas sobreestimando las concentraciones de meth-Hb cuando la SO₂ es menor del 90%. Esto es similar a lo encontrado por John R, et al que evaluaron la precisión de la metHba mediante cooximetria de pulso durante la hipoxia.²⁰

A pesar de que se ha demostrado que esta enfermedad es poco frecuente y la prevalencia ha sido difícil de determinar porque el diagnóstico en los servicios de urgencia es poco común y en muchas ocasiones comprenden casos graves que son infradiagnosticados y fatales. La prevalencia encontrada en este estudio es superior a la reportada por otros autores.^{2,14}

En cuanto al sexo la mayoría de los trabajadores de arroceras son masculinos y no se encontró ningún caso en mujeres, probablemente esté relacionado a que la actividad de fumiga-

do fue desempeñada por hombres. La edad promedio de los afectados fue de 37 años. Sin embargo, se ha demostrado no hay predisposición de género y la enfermedad se presenta a cualquier edad.²

En el cultivo de arroz se usan diversos agroquímicos, principalmente herbicidas. Se encontró que el propanil es el que está implicado en todos los casos de metHba. Esto se correlaciona estudios realizados en Asia que ha considerado que el envenenamiento por propanil como un problema clínico importante alcanzando una mortalidad del 12% en Asia.¹² Además, el propanil tiene la tasa de letalidad más alta seguido del paraquat en Sri Lanka.¹¹

La metHba secundaria a propanil ocurre debido a la bioconversión del propanil a 3,4-diclorofenilhidroxilamina, que se cooxida con oxihemoglobina (Fe_{2+}) en eritrocito al estado férrico (Fe_{3+}). Esto lleva a la disfunción de los órganos diana, que se manifiesta particularmente como depresión del sistema nervioso central, hipotensión y acidosis láctica. Sin embargo, el mecanismo de toxicidad puede no atribuirse completamente a la metHba¹¹, ya que el propanil puede contribuir directamente a la toxicidad clínica.

Estudios en ratas han demostrado que si se inhiben las esterasas responsables del metabolismo del propanil, este puede inducir intoxicación en ausencia de metHba. También se han notificado hemólisis y anemia después de una intoxicación aguda con propanil, que se ha atribuido al metabolito de la hidroxilamina. La toxicidad celular inducida por el compuesto de hidroxilamina se atribuyó al agotamiento del glutatión. Otra toxicidad demostrable del compuesto de hidroxilamina incluye lipoperoxidación, mielotoxicidad, y disfunción inmunitaria, sin embargo, se desconoce su importancia clínica.¹¹

Las manifestaciones clínicas dependen de la severidad. La mayoría de los pacientes presentan cefalea, mareo y fatiga. Sin embargo, en los casos severos ocurre disnea y cianosis.^{2,14} Se ha reportado que a medida que aumentan los niveles de metHb puede presentarse disnea, cefalea y mareos, pero con niveles mayores del 50% puede aparecer arritmias, acidosis, convulsiones, coma e incluso la muerte.³ En estudios experimentales en animales se ha encontrado que la exposición aguda de propanil genera la formación de metHb después de una dosis alta (400 mg/kg) y la cianosis se hace evidente, aunque no se presentan otros síntomas de toxicidad. La formación de metHb se debe a la dicloroanilina liberada por la acilamidas.²¹

En la gasometría arterial todos los pacientes presentaron un Gradiente A-a O₂ bajo (esto indica afectación extrapulmonar), baja afinidad del oxígeno por la hemoglobina, con concentración total de oxígeno disminuido. Además, la mayoría de los casos presentaron hiperoxemía y GAP de SaO₂ mayor del 5% e hiperlactatemia, similar a reportado por otros autores.^{10,22}

Se encontró que los factores asociados a metHba son: la exposición a propanil, tener tres o más años laborales, no usar medios de protección y anemia. Estudios en Asia reportan que la exposición a propanil sin medios de protección es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.¹² El factor asociado más representativo es el tiempo laboral ≥ 3 años que se puede explicar por la exposición constante y prolongada al propanil. Además el 3,4- Dicloroanilina (3,4-DCA) que es el principal intermediario en la biodegradación del propanil se ha detectado hasta 132 días después de la aplicación en suelos inundables de arrozales.²³ La anemia es un factor de riesgo y está presente en el 94% de los pacientes. Además, los pacientes anémicos pueden ser más sensibles a los síntomas de la metHba debido a su menor reserva de la Hb funcional.²

En cuanto a las opciones terapéuticas el azul de metileno representa la primera línea, siendo el antídoto más eficaz.⁷ Sin embargo, está contraindicado en los pacientes con deficiencia de G6PD.^{15,16} Por lo tanto, es de suma importancia determinar la actividad de la G6PD antes usar este fármaco.¹⁵ También puede causar el síndrome serotoninérgico en pacientes psiquiátricos que usan ISRS. Esto se debe a la propiedad inhibidora de la MAO-A del azul de metileno.²⁴ En Nicaragua el azul de metileno no está disponible en las unidades hospitalarias, además la prevalencia de deficiencia de G6PD es una de las más alta en toda América, lo que limita su uso.¹⁷

Se ha demostrado que la vitamina C administrada por vía intravenosa es eficaz en el tratamiento de la metHba, esto ha sido

demonstrado en modelo animal,²⁵ pero también se ha usado con éxito en humanos alcanzando una tasa de respuesta del 100% y un beneficio sobre la mortalidad sin usar azul de metileno.¹⁵

En este estudio todos los pacientes con metHba fueron manejados con vitamina C administrada por vía oral. Se demostró que con tres días de tratamiento se logra mejoría significativa en casos leves y con 5 días de terapia en casos moderados-severos se alcanza tasa de respuesta del 100%, sin presentar deterioro de la función renal ni hepática. Ningún paciente abandonó el tratamiento y tampoco se reportó efectos adversos atribuidos a este fármaco.

Ante la falta de azul de metileno otros autores han manejado con éxito la metHba severa con vitamina C intravenosa obteniendo una respuesta terapéutica favorable y mejoría clínica.^{7,15,18,19} También se ha demostrado que la administración repetida de hasta 10 gramos al día durante tres días de vitamina C por vía intravenosa no afecta la TFG del paciente sin insuficiencia renal preexistente, e incluso la TFG se mantiene en rango normal durante seis días después de suspender el tratamiento.²⁶ Así mismo se ha utilizado dosis acumuladas de hasta 30 g de vitamina C en metHba inducida por rasburicasa en paciente con enfermedad renal y no se presentó mayor deterioro de la función renal.²⁷

Considerando que en la mayoría de las unidades hospitalarias no hay disponibilidad del azul de metileno para administración intravenosa se deben buscar alternativas terapéuticas. En este estudio se encontró buena respuesta terapéutica con la administración de vitamina C por vía oral considerándose una alternativa económica, eficaz y segura, similar a lo que se ha demostrado en otros estudios con la administración de vitamina C por vía intravenosa. Además, la vitamina C en presentación oral está dentro de la lista básica de medicamentos esenciales del ministerio de salud de nuestro país disponibles en todas las unidades hospitalarias y en atención primaria de salud.²⁸

Financiamiento:

No se recibió financiamiento para el desarrollo de esta investigación.

Declaración de conflicto de interés:

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez I, Franyuti G, Hornelas A. Metahemoglobinemia severa secundaria a sobredosis de dapsona, reporte de caso. Med Crit. 2017;31(5):285-287.
2. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. Medicine (Baltimore). 2004;83(5):265-73. doi:10.1097/01.md.0000141096.00377.3f
3. Skold A, Cosco D, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. South Med J. 2011;104(11):757-761. doi:10.1097/SMJ.0b013e318232139f

4. Cooper MS, Randall M, Rowell M, Charlton M, Greenway A, Barnes C. Congenital methemoglobinemia type II-clinical improvement with short-term methylene blue treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):558-560. doi: 10.1002/pbc.25791
5. Dhibar DP, Sahu KK, Varma SC. Congenital methemoglobinemia: It is time for national level registry system. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39:629. doi:10.1097/MPH.00000000000000973
6. de Luna C, Navarro M, Cebrián M, Poveda A. Metahemoglobinemia por primaquina. *Farm Hosp.* 2011;35(5):272-85. doi: 10.1016/j.farma.2010.08.004
7. Castellano FJ, Monges L, Martínez M, Aguirre C. Metahemoglobinemia grave de origen desconocido: Respuesta al tratamiento con ácido ascórbico. *Ludovica Pediátr.* 2020;23(1):5-10.
8. Chowdhary S, Bukoye B, Bhansali A, Carbo A, Adra, M, Barnett S, et al. Risk of topical anesthetic induced methemoglobinemia: A 10-year retrospective case -control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9):771-776. doi:10.1001/jamainternmed.2013.75
9. Pisciarolo RF, Martinez G, Galli GM, da Silva EB, Marchini JFM. Metahemoglobinemia adquirida secundária a intoxicação por nitrito de sódio: relato de caso. *LAJEC [Internet].* 2022 May 11 [consultado 11 abril 2023];1(1):e21004. Disponible en: <https://jbmede.com.br/index.php/jbme/article/view/4>
10. Rodríguez L, Romero M, Lozano V. Metahemoglobinemia súbita. *Med Clín Pract.* 2019;2(5):96- 97. doi:10.1016/j.mcsp.2019.05.004
11. Roberts D, Heilmair R, Buckley N, Dawson A, Fahim M, Eddleston M, Eyer P. Clinical outcomes and kinetics of propanil following acute self-poisoning: a prospective case series. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9 (1):1-13. doi:10.1186/1472-6904-9-3
12. Shihana F, Dissanayake D, Buckley N, Dawson A. A simple quantitative bedside test to determine methemoglobin. *Ann Emerg Med.* 2010; 55(13):184-189. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.07.022
13. Chan HTC, Hui AWH, Graham C, Walline J. My mother is looking blue. *World J Emerg Med.* 2019;10 (4):251-252. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.04.011
14. Sahu KK, Mishra AK, Lal A, George SV, Siddiqui AD. Closing the saturation gap: a ten-year retrospective experience with methemoglobinemia. *Intern Emerg Med.* 2020;15(6):1109- 1112. doi:10.1007/s11739-020- 02332-0
15. Sahu KK, Mishra AK. Role of ascorbic acid in dapsone induced methemoglobinemia. *Clin Exp Emerg Med.* . 2019;6(1):91- 92. doi: 10.15441%2Fceem.18.077
16. Sepúlveda RA, Barnafi E, Rojas V, Jara A. Metahemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo. Reporte de un caso. *Rev med Chile.* 2020;148(12):1838-1843. doi: 10.4067/S0034-98872020001201838
17. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: American Society of Hematology. *Blood.* 2021;136(11):1225-1240. doi: 10.1182/blood.2019000944
18. Rino P, Scolnik D, Fustiñana A, Mitelpunkt A, Glatstein M. Ascorbic acid for the treatment of methemoglobinemia: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Am J Ther.* 2014 Jul-Aug;21(4):240-3. doi: 10.1097/MJT.0000000000000028.
19. Sahu KK, Dhibar DP, Gautam A, Kumar Y, Varma SC. Role of ascorbic acid in the treatment of methemoglobinemia. *Turk J Emerg Med.* 2016;16:119-120. doi: 10.1016/j.tjem.2016.07.003
20. John R, Philip B, Mannheimer P. Accuracy of methemoglobin detection by pulse co-oximetry during hypoxia. *Anesthesia.* 2010;111(1):143-147. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c91bb6
21. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 4933, Propanil; [consultado 11 abril 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propanil>
22. Cortazzo J, Lichtman A. Methemoglobinemia: A review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(4):1043-1047. doi:10.1053/j.jvca.2013.02.005
23. Kanawi E, Van Scy AR, Budd R, Tjeerdema RS. Environmental fate and ecotoxicology of propanil: a review. *Environ Toxicol Chem.* 2016; 98: 689-704. doi:10.1002/02772248.2015.1133816
24. Sahu KK, Mishra A. Methemoglobinemia: challenges in diagnosis and management. *J Assoc Physicians India.* 2019;67(8):94. doi:10.1097/01.SMJ.0000066760.26792.5D
25. Kang C, Kim DH, Kim T, Lee SH, Jeong JH, et al. Therapeutic effect of ascorbic acid on dapsone- induced methemoglobinemia in rats. *Clin Exp Emerg Med.* 2018;5:192-8. doi:10.15441/ceem.17.253
26. Park SY, Lee KW, Kang TS. High-dose vitamin C management in dapsone-induced methemoglobinemia. *Am J Emerg Med.* 2014;32:684.e1-3. doi:10.1016/j.ajem.2013.11.036
27. Reeves DJ, Saum LM, Birhiray R. I.V. ascorbic acid for treatment of apparent rasburicase induced methemoglobinemia in a patient with acute kidney injury and assumed glucose -6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73:e238-42. doi:10.2146/ajhp150591
28. Nicaragua. Ministerio de Salud. Normativa 026: Lista Básica de Medicamentos esenciales. 2da. ed. Managua, Nicaragua; 2013. p. 1-108.