

# Metahemoglobinemia y Prilocaína

*Dr. Benjamin García Torres*

*Dr. Manuel Alcaraz Guadarrama*

*QFB. Judith Hernández Delgado \**

*Dr. Carlos Martínez Réding*

EN algunas de las pacientes obstétricas, a las que se les aplicó un bloqueo peridural continuo con Prilocaína, para la analgesia del trabajo de parto y anestesia en la operación cesárea; observamos casos que presentaron cianosis de intensidad variable, con características semejantes a las observadas por otros autores (3) (6). Esta cianosis no responde a la administración de oxígeno (2), se acompaña de taquicardia moderada, sin alteraciones tensionales ni disnea, aunque que sí se apreció aliento nasal; no se presentaron manifestaciones de excitación del sistema nervioso central, (6) apreciándose en algunas pacientes, fasciculaciones musculares (15).

La característica especial de ésta cianosis, diagnosticada por el laboratorio como metahemoglobinemia, ha sido descrita como "una coloración achocolatada" (15).

Químicamente, la Prilocaína es un derivado de la anilina, y por lo tanto, algunos de sus efectos son semejantes a los de la fenacetina, acetilnilina, sulfonamida y nitrobenzeno; las cuales también pueden producir metahemoglobina (8), (11), (15), (16). La presencia de cuerpos de Heinz (hallazgo constante en la intoxicación con éstos derivados nitrogenados), no se ha

observado en la metahemoglobinemia por Prilocaína (6), (12).

El oxígeno, en condiciones normales, es fijado y transportado por el glóbulo rojo, que contiene en su interior hierro en estado ferroso. Por la acción de algunos compuestos nitrogenados, el hierro en estado ferroso se oxida y la oxidación cambia su estado a un compuesto férrico.

Esto determina el estado denominado "metahemoglobinemia", (11), (15), (16).

Para lograr que se efectúe la regresión de ésta combinación química, se necesita un agente que reduzca al hierro y lo cambie a estado ferroso; se mencionan el azul de metileno y el ácido ascórbico como capaces de hacerlo (10), (12), (16).

DATOS FARMACOLOGICOS. — La Prilocaína ha sido identificada como L-67, su estructura química se denomina Prilocaína-N2-Propylamino Propionyl-2 Toluidina Hidroclorato; fue introducida por Ericksson y Gorth en 1958 como anestésico local. La Prilocaína se elimina, como otros anestésicos locales, por el hígado; mediante procesos enzimáticos y de óxido-reducción y por el riñón, en una forma particular,

Servicio de Anestesiología. Hospital de Ginecología y Obstetricia, Núm. 1, I.M.S.S.

\* Del Laboratorio Clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia Núm. 2.

Trabajo presentado en el XII Congreso Mexicano de Anestesiología, Acapulco, Gro. Noviembre, 1967.

según estudios hechos por Geddes con el carbón 14, por los métodos cromatográfico y autoradiográfico.

Se ha comprobado que la aplicación intramuscular de O-toluidina en el gato, a dosis que excedan de 5 mg. por kg. de peso, pueden ser causa de la producción de metahemoglobina (1), (6), (8), (12); el mecanismo de producción de dicha substancia como un derivado de la Prilocaina, se debe a la presencia de la O-toluidina que resulta ser un metabolito de la misma, (6), (15), (16).

**MATERIAL.**—La Prilocaina se ha usado en nuestro hospital desde 1963 (17), y a partir de 1965, se ha venido usando como anestésico local único, en todos los tipos de analgesia regional. Buscando el síndrome descrito, estudiamos 528 pacientes, a las que se les administró la Prilocaina en bloqueo peridural. De éstas 528 pacientes, 53 casos presentaron signos clínicos de metahemoglobinemia.

La dosis administrada de la droga en éstos bloqueos peridurales fue de 100 mg. al 1%, mientras el trabajo de parto fue irregular; al instalarse el trabajo de parto efectivo, se aplicaron dosis de 200 mg al 2%. Al aparecer la cianosis (53 pacientes), se investigó el origen de la misma, identificándose en el laboratorio la existencia de metahemoglobina.

**METODO.**—Se investigó la presencia de metahemoglobina haciendo tomas repetidas de sangre venosa, en la cual se dosificó: hemoglobina, hematocrito y metahemoglobina.

Se realizó la primera toma de control antes del bloqueo peridural, la segunda toma se hizo cuando la enferma presentó los primeros signos clínicos de cianosis y la tercera, a los 90 minutos de la aparición de

la cianosis, para control de la curva de metahemoglobina. Las tomas siguientes se sucedieron a la evolución clínica de cada caso, por la dosificación de las cifras de metahemoglobina y la respuesta al tratamiento.

La dosificación de metahemoglobina en el laboratorio, se efectuó por el método de Vandenberg, modificado por Evelyn y Malloy; procurando efectuarla inmediatamente después de haber obtenido las tomas, ya que como es sabido, los niveles de metahemoglobina en los tubos, tienden a disminuir después de 1 hora (14).

Las pacientes que alcanzaron un porcentaje de metahemoglobina de más del 20%, se les trató con azul de metileno por vía endovenosa; a las que no alcanzaron dicho porcentaje, se les dejó evolucionar con el objeto de analizar las modificaciones de la curva de la metahemoglobina al aplicar nuevas dosis de Prilocaina.

A un grupo de 15 pacientes se les administró, como profilaxis, 2 gr. de ácido ascórbico, para evitar la metahemoglobina; ya que, según algunos autores, el ácido ascórbico es capaz de reducirla (15), (16). Esta substancia se inyectó por venoclisis.

**ANALISIS DE LA CASUISTICA.**—En los 53 casos en los que se presentó metahemoglobina usando Prilocaina en analgesia peridural, se obtuvieron variaciones en la dosificación de hemoglobina, hematocrito y metahemoglobina. La hemoglobina de las pacientes ingresadas al hospital, varió de 7 a 15 gr., correspondiendo a estas cifras, hematocritos de 28 a 38%.

La cantidad de metahemoglobina existente antes de la aplicación de la Prilocaina varió del 4 al 6%. Las cifras de metahemoglobina encontradas en éste mismo lote de pacientes, están en relación directa con la dosis en mg. de Prilocaina aplicada.

La dosis menor de Prilocaina fue de 200 mg. y produjo un 13.2% de metahemoglo-

bina, la dosis más alta fue de 1200 mg. en total y produjo un 31.8% de dicha substancia. El tiempo de aparición de la cianosis varió entre 90 y 150 minutos.

Las cifras de metahemoglobina variaron, siendo más frecuente la concentración del 6 al 11.5% (26 casos), de 15 a 20% (18 casos), y del 20% o más (9 casos).

La apreciación clínica de la cianosis está en relación con las cifras de hemoglobina de las pacientes, y la concentración previa de hemoglobina. En 32 casos la cianosis fue "leve", en 13 "moderada" e "intensa" en 8.

La curva de metahemoglobina en relación a la inyección de azul de metileno al 1%, confirma, la especificidad de ésta droga como antídoto.

Los casos tratados profilácticamente con ácido ascórbico, en cantidad de 2 gr. por vía endovenosa, no modificaron ni evitaron la metahemoglobinemia.

COMENTARIO.—La cantidad de metahemoglobina que puede considerarse como "normal" en nuestro medio es del 4 al 6%. Otros autores consideran las cifras normales de 2 a 4.5%, (7), (19), (16).

De los 53 bloqueos peridurales que presentaron metahemoglobinemia durante el trabajo de parto, en 39 (73.5%) se trató de operaciones cesáreas (26.5%).

La aparición de cianosis pudo apreciarse con dosis comprendidas entre los 200 y 1,200 mg. de Prilocaina como dosis total, observándose dicha cianosis entre los 90 y los 150 minutos después de la primera dosis de Prilocaina; sin embargo, la mayor incidencia de cianosis se encontró con dosis superiores a los 600 mg. de Prilocaina.

Con la dosis de 500 mgs. no es absoluta la relación "a mayor cantidad de Prilocaina, mayor grado de metahemoglobinemia", sin embargo, cuando las dosis de Prilocaina fueron mayores de 600 mgs. sí se obtu-

vo una relación directa. La cantidad mínima fue del 6% y la máxima del 39%.

Con dosis de más de 600 mg. se obtuvieron cifras de metahemoglobina del 14.2%, hasta el 31.8. En pacientes anemiadas, esta reducción de su oxihemoglobina, puede afectar los mecanismos de respiración es necesario insistir en que en pacientes con afecciones cardio-respiratorias (2), (3), (9), (14); no se debe rebasar como dosis total, la de 600 mg. de Prilocaina.

La cianosis clínica aparece únicamente, en pacientes que tengan más de 5 gramos de hemoglobina reducida por 100 ml., por lo que es difícil detectar la cianosis en pacientes anémicas o que no se conoce su cifra exacta de hemoglobina, (8), (16). La aplicación de dosis altas de Prilocaina en este tipo de pacientes, puede ser peligrosa, por el bloqueo de la hemoglobina que esta droga acarrea.

A menor hemoglobina total, corresponde una producción mayor de metahemoglobina ya que se considera que el número de glóbulos rojos y hemoglobinas (cuando están en cifras bajas) es impregnado en una proporción mayor por la O-toluidina; a que resulta mayor la concentración circulante de este metabolito en la sangre (12), (13).

El ácido ascórbico, administrado en perfusión venosa, no tiene utilidad profiláctica contra la aparición de metahemoglobina, sin embargo: administrado en una paciente que llevaba 24 horas con una cifra de 39% de metahemoglobina y cianosis marcada, la dosis total de 2 gr. de ácido ascórbico por vía intravenosa en 250 ml. de solución glucosada al 5%, redujo a 27% la cantidad previa de metahemoglobina. Fue necesario administrar azul de metileno al 1%, con lo que se obtuvo una cifra definitiva de 2.5% de metahemoglobina.

El tratamiento efectivo de la metahemoglobinemia se obtuvo con la administración de azul de metileno endovenoso, en dosis de

1 mg. por kg. de peso. Por lo tanto, consideramos que es el **tratamiento** de elección; la **sobredosificación de más de 1 mg. por kg. de peso de azul de metileno** puede aumentar en sí la **cantidad** de metahemoglobina, (15), (16).

No creemos que la **aplicación** de la oxigenoterapia y la **exanguíneo transfusión** tengan mayor **efectividad** que la **administración** del azul de metileno (15), (16).

### CONCLUSIONES

La **prilocaína en dosis** hasta de 500 mg. produce una **metahemoglobinemia** de poca importancia.

Se considera como **una contraindicación** para el uso de **Prilocaína**, las **pacientes** que acusen **déficit de oxigenación** de cualquier origen, en **presencia de anemia** (8); **deshidratación**, **afecciones cardiopulmonares**, **hepáticas**; con **afecciones renales**, o en las que se sospecha **sangrado transoperatorio** abundante (4), (9), (10).

Como **profiláctico el ácido ascórbico** no fue efectivo, ya que **solamente** en un caso bajó la **cifras de 39 a 27%**.

El **tratamiento con azul de metileno** en dosis de 1 mg. por kg. de peso, siempre fue **efectivo** y se **recomienda** no exceder esta dosis.

La **incidencia de aparición** de metahemoglobina **consecutiva a la aplicación** de Prilocaína fue del **10.8%**.

### RESUMEN

Se analizan 53 **pacientes** en las que se presentó **metahemoglobinemia consecutiva** a **analgésia peridural con prilocaína**.

Las **dosis de Prilocaína** que produjeron **metahemoglobinemia** variaron de 200 a 1200 mg.

El **tiempo de aparición** de la **sintomatología clínica** fue de 90 a 150 minutos.

El **ácido ascórbico** no demostró ser **efectivo** como **profiláctico** y de **valor relativo** como **tratamiento**.

La **metahemoglobinemia** responde **favorablemente** al azul de metileno.

Las **pacientes con hemoglobina baja** presentan **metahemoglobina** con **dosis menores** de Prilocaína y en un **tiempo más corto**.

Se señalan los **casos** en los que puede estar **contraindicado** el uso de la Prilocaína.

### SUMMARY

The authors analyzed 53 cases of peridural analgesia, in which the diagnosis of methemoglobinemia was made, both, by the clinical signs and the laboratory determinations.

The doses of Prilocaine which produced methemoglobinemia were found between 200 and 1,200 mg.

The clinical signs were seen from 90 to 150 minutes after the dose of Citanest was injected into the epidural space.

Ascorbic acid was found of no use, neither as prophylactic nor as a therapeutic agent. In patients with low hemoglobin, the incidence of methemoglobinemia is higher and the time of appearance of the symptoms is shorter.

The possible contraindications for the use of Prilocaine are pointed out.

## REFERENCIAS

- 1.—ASTROM, ARNE R.—*Advances in local Analgesia*.—The Royal Society of Medicine. 58: 6, 415-422, 1965.  
ASTROM, ARNE AND N. H. PERSON.—*Some Pharmacological properties of Propitocaina. A new local Anesthetic*.—Brit. J. Pharmacol. 16, 32, 1961.
- 2.—BODANSKY, O.—*Methemoglobinemia and Methemoglobin producing compounds*.—Pharmacol. Rev. 3: 144, 1951.
- 3.—CRAWFORD, O. B.—*Comparative evaluation in peridural anesthesia of lidocaine, Mepivacaine and L.67. A new local Anesthetic Agent*.—Anesthesiology. 25: 321, 1964.  
CRAWFORD, O. B.—*Methemoglobin in man following the use of Prilocaine*.—Acta Anesth. Scandinav. 16: 183-187, 1965.
- 4.—DARLING, R. C. AND F. J. W. ROUGHTON.—*The effect of Methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin*.—Amer. J. Physiol. 137: 56, 1942.
- 5.—D. J. DALY, J. DAVENPORT AND M. C. NEWLAND.—*Methemoglobinaemia following. The use of Prilocaine*.—Brit. J. Anaesth. 36: 737, 1964.
- 6.—HJELM, MAGNUS.—*Age Dependency and course of Prilocaine induced Methemoglobinaemia*.—Acta Med. Scandinav. 171-174, 1965.  
HJELM, M. AND N. H. HOLMBAHL.—*Biochemical effects of aromatic amines II. Cyanosis Methemoglobinemia and Heinz body formation induced by a local anesthetic agent (Prilocaine)*. Acta Anaesth. Scandinav. 9/99, 1965.
- 7.—LUND, P. C.—*Citanest. A clinical and Laboratorie Study*.—Anesthesia and Analgesia. Current Research 44: 6, 1965.  
LUND, P. C. AND J. C. CUMIK, M. D.—*Citanest a new local anesthetic for peridural analgesia*. III Congreso Mundialis. Anaesthesiologiae. pag. 379, São Paulo, 1964.  
LUND, P. C. M.D.—*Propitocaine (Citanest) and Methemoglobinemia*. — Anesthesiology. 26: 4, 1965.
- 8.—MAX, S. SADOVE, M.D. AND COL.—*A New Local Anesthetic Agent*.—Anesthesia and Analgesia. 43: 5, 1964.
- 9.—SCOTT, D. B.—*Methemoglobinemia due to Prilocaine*.—The Lancet, 728-729, 1964.
- 10.—WEST, J.—Pharm. Pharmacol. 3: 656, 1951.
- 11.—WIEDLING, STEN.—*Studies on a-n-Propylamino-2-Methylpropilamnilide a new local anesthetic*.—Acta pharmacologica et. toxicology. 17: 233-244, 1960.
- 12.—YUTAKA, ONJI AND ICHIRO TYUMA. — Acta Anesth. Scandinav. 16: 151-159, 1965.
- 13.—VANDENBELT, J. M., PFEIFFER, C. HANSEN M. AND SIBERT, M.—*Methemoglobinemia after administration of Prilocaine*.—J. Pharmacol. Exp. Terap. 80: 11-38, 1944.
- 14.—EVELYN AND MALLOY, H. T.—*Microdeterminación de oxihemoglobina, methemoglobina y sulfhemoglobina en exámenes de sangre*.—J. Biology Chemistry. 126: 655-662, 1938.
- 15.—GOODMAN AND GILMAN.—Pág. 870, 1943.
- 16.—JOHN W. HARRIS, M.D.—*The Red Cell*. Pág. 197-230, 1963.
- 17.—VASCONCELOS, PALACIOS, G. Y COL.—*Un nuevo agente en anestesia peridural obstétrica*.—Rev. Mex. Anest. 13: 70, 23, 1964.

