

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA,
MANAGUA**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

**“Prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemia adquirida en
trabajadores de arroceras con exposición a agroquímicos, San Francisco Libre,
Managua, noviembre 2022 – enero 2023”**

Autor:

Dr. Adán de Jesús Treminio Obando

Tutor Clínico:

Dra. Azmil Toruño

Especialista en Medicina Interna

Asesor Metodológico:

Dr. Orlando Delgado

Toxicólogo Clínico

Msc. Salud Ocupacional

Managua, Nicaragua, Enero, 2023

DEDICATORIA

A Dios por guiarme por el camino correcto, por darme sabiduría y fuerza en el trayecto de mi vida.

A mi familia por brindarme el amor y apoyo incondicional ya que son el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional.

A mis pacientes que son la esencia misma de mi profesión.

AGRADECIMIENTOS

Al Omnipotente:

Creador de todas las cosas, el que nos ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer estuvimos; por ello, con toda la humildad que puede emanar de nuestros corazones, dedicamos este trabajo primeramente a Dios.

A mi familia:

Por ser el pilar fundamental en todo. En mi educación, tanto académica, como de la vida. Por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo. A mi esposa por sus consejos y apoyo brindado en esta trayectoria.

A mis maestros:

Por transmitir de forma incondicional todos sus conocimientos y por sus consejos que fueron parte de mi formación. Sus enseñanzas son invaluable y serán perpetuas.

A mis tutores:

Dra. Azmil Toruño y Dr. Orlando Delgado por su dedicación, consejos y empeño incondicional durante el estudio.

A la dirección del Hospital Alemán Nicaragüense:

Por el apoyo incondicional durante todo el proceso de la investigación.

OPINIÓN DEL TUTOR

Como tutor de la tesis titulada: “Prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemia adquirida en trabajadores de arroceras con exposición a agroquímicos, San Francisco Libre, Managua, noviembre 2022 – enero 2023”, elaborada por el Dr. Adán de Jesús Treminio Obando; para optar por el título de: *Especialista en Medicina Interna*; hago constar de la coherencia y argumentos estructurados para dicha investigación, el estudio es oportuno y pertinente y cada uno de sus resultados para resolver objetivos y llegar a una finalidad en la hipótesis planteada gracias a la veracidad de distintos artículos con la ejecución de una propia ficha de recolección de datos.

Se hace reconocimiento al autor de la tesis por mantener la disciplina, dedicación y acatar cada corrección durante el proceso de elaboración, que se ve reflejado en cada ítem del trabajo que cumple con las normas sanitarias, metodológicas y científicas respetando la ética para la realización del estudio. Cumple con la contribución de nuevas investigaciones a futuro.

Por tal razón hago constar que recluta los estándares necesarios en el ámbito científico y metodológico que se requiere para ser presentado, revisado y publicado.

Felicitaciones por haber respondido con responsabilidad y culminar exitosamente su proyecto de investigación científica al autor de la presente tesis

Fraternamente.

Dra. Azmil Toruño Valladares
Especialista en Medicina Interna

ACRÓNIMOS

Hb: Hemoglobina

MetHb: Metahemoglobina

MetHba: Metahemoglobinemia

G6PD: Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa

CDO: Curva de Disociación de Oxígeno

ctHb: Concentración de Hemoglobina Total

ctO₂: Contenido Total de Oxígeno

PaO₂: Presión Parcial de Oxígeno

NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

O₂: Oxígeno

nm: Nanómetro

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

HTA: Hipertensión Arterial

DM: Diabetes Mellitus

ERC: Enfermedad Renal Crónica

EPOC: Enfermedad Obstructiva Crónica

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras con exposición a agroquímicos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio analítico correlacional transversal prospectivo. Se evaluaron 112 trabajadores. Se midió metahemoglobina de forma no invasiva con Co-oxímetro Radical-7, aquellos con niveles $>2\%$ se les tomó muestra sanguínea para confirmar diagnóstico por cooximetría arterial. Se confirmaron 11 casos y fueron manejado 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%.

RESULTADO: La prevalencia de metahemoglobinemia 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). No se reportó reacción adversa ni abandono al tratamiento. Al tercer día se logró mejoría clínica y descenso del 50% de la metahemoglobina en relación con la inicial. Al quinto día todos tenían metahemoglobina menor de 2%.

CONCLUSIÓN: La prevalencia de metahemoglobina es superior a lo reportado en otros estudios. Los factores asociados fueron: exposición a propanil, no usar medios de protección, tres o más años laborales y anemia. La Vitamina C administrada vía oral es una opción terapéutica eficaz y segura en el manejo de metahemoglobinemia.

Correo: adantreo020@gmail.com.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	8
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos	8
HIPÓTESIS	9
MARCO TEÓRICO	10
Fracciones de la hemoglobina	11
Metahemoglobinemia.....	14
Fisiopatología	14
Factores predisponentes.....	16
Manifestaciones clínicas	21
Diagnóstico	24
Diagnósticos diferenciales	26
Tratamiento.....	27
Marco legal	33
Actividades laborales en las arroceras.....	36
MATERIAL Y MÉTODOS	38
Tipo de estudio	38
Área y período de estudio	38
Universo	38
Muestra.....	38
Criterios de selección.....	38
Fuente de información	39
Procedimientos para la recolección de datos	39
Consideraciones éticas	42
Análisis de los datos	43

Operacionalización de variables	44
RESULTADOS	50
DISCUSIÓN	66
CONCLUSIONES	71
RECOMENDACIONES.....	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
ANEXOS.....	79

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia (MetHba) se define como la presencia de fracción de metahemoglobina (met-Hb) $> 1\%$ del nivel de hemoglobina (Hb) en la sangre. 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 (Rodríguez et al, 2019).

La MetHba puede ser congénita o adquirida. Esta última es la más frecuente, siendo su causa principal la administración de ciertos fármacos como la dapsona, antipalúdicos, sulfonamidas, anestésicos locales entre otros o la exposición a agentes oxidantes como nitritos, nitratos y óxido nítrico (Castellano et al, 2020; Pisciolario et al, 2021), también se ha asociado al uso de plaguicidas (Zúñiga et al, 2021; Shihana et al, 2010). 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. 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 Met-Hb antes de que resulte fatal (Sahu et al, 2020).

Se realizó un estudio retrospectivo (período 2009 – 2019) en el Saint Vincent Hospital, Massachusetts, EE. UU, donde se encontraron ocho pacientes con MetHba, siendo la causa más frecuente el uso de dapsona (Sahu et al, 2020). Otro estudio reporta una prevalencia de 0.035% relacionada con anestésicos tópicos usados en procedimientos médicos y se asoció con más frecuencia al uso de benzocaína (55%) y lidocaína (20%) (Chowdhary et al, 2013).

La prevalencia es difícil de determinar dado que la presentación a los servicios de urgencia es poco común y engloba casos graves, que son probablemente infradiagnosticados y fatales (Nascimento et al, 2008; Cydulka et al, 2018). Actualmente se continúan realizando investigaciones epidemiológicas, clínicas y de intervención que permitan una mayor visión del problema con el fin de crear medidas de prevención

primaria que tienen el potencial de reducir la morbilidad y la mortalidad asociada a esta enfermedad.

En Nicaragua no se han realizado estudios de esta entidad; sin embargo, se han atendido pacientes con metahemoglobinemia grave secundaria al uso de plaguicidas. Por lo tanto, es primordial determinar su asociación con estos químicos para implementar las medidas preventivas. Con esta investigación se pretende determinar la prevalencia y factores asociados a MetHba en trabajadores de arroceras expuestos a agroquímicos. Además, evaluar la eficacia y seguridad de la Vitamina C a altas dosis.

ANTECEDENTES

Ash-Bernal et al (2004), Baltimore, Maryland, EE. UU. Realizaron un estudio retrospectivo de metahemoglobinemia adquirida en los hospitales universitarios Centro Médico Johns Hopkins Bayview (JHBMC) y el Hospital Johns Hopkins (JHH) se analizaron todos los datos de cooximetría desde el 1 de julio de 1999 hasta el 25 de octubre de 2002. Se encontraron 138 casos de metahemoglobinemia. No hubo predisposición de género y la afección se presentó en un amplio rango de edades (pacientes de 4 días a 86 años). La dapsona fue la etiología más común de Met-Hb adquirida, representando el 42% de todos los casos (Ash-Bernal et al, 2004).

Sahu et al (2020), Massachusetts, EE. UU. Realizaron un estudio retrospectivo en el Saint Vincent Hospital. Se analizaron todos los casos de MetHba atendidos entre el año 2009 y 2019 de salas de urgencias y hospitalización. Se identificaron solo 8 casos. La sintomatología predominante fue cianosis, disnea y brecha de saturación mayor de 5%. Solo un caso fue de etiología congénita y el resto fue adquirida, siendo el uso de dapsona la causa más frecuente (Sahu et al, 2020).

Chowdhary et al (2013), Boston, Massachusetts, EE. UU. Realizaron un estudio retrospectivo sobre MetHba inducida por anestésicos tópicos en Beth Israel Deaconess Medical Center. Incluyeron todos los pacientes que se les realizó procedimiento médico tanto ambulatorio como en el ámbito intrahospitalario en el periodo enero 2001 a enero 2011. Se encontraron 33 casos de Met-Hb para una prevalencia de 0.035% y se demostró que los anestésicos tópicos asociados con más frecuencia fueron benzocaína (55%) y lidocaína (20%) (Chowdhary et al, 2013).

Se han realizado estudios donde se evidencian múltiples causas de Met-Hb adquirida que pueden ser fármacos anestésicos locales, antimicrobianos, sulfonamidas, analgésicos, nitritos y nitratos, además algunas condiciones médicas como la sepsis, anemia falciforme, DG6PD entre otras. También se ha demostrado que algunos químicos industriales también pueden desarrollar esta enfermedad (Rodríguez et al, 2019; Castellano et al, 2020; Chowdhary et al, 2013; Ash-Bernal et al, 2004; Falkenhahn et al, 2001; Giraldo et al, 2019).

Roberts et al (2009), Sri Lanka, Asia. Realizaron un estudio de cohorte prospectivo multicentrico en hospitales rurales de Sri Lanka entre el 7 de junio del 2002 al 7 de abril del 2007. Reclutaron 391 pacientes con autointoxicación aguda por propanil y fallecieron 42 pacientes durante el periodo de estudio. La mortalidad fue de 10.7%, lo que convierte al propanil en el herbicida más letal en Sri Lanka después del paraquat. La toxicidad clínica se caracteriza por cianosis, acidosis y disfunción orgánica terminal progresiva que son compatible con una MetHba grave y prolongada. El tratamiento consistió en la administración de azul de metileno, exanguinotransfusión y vitamina C (Roberts et al, 2009).

Shihana et al (2010), Sri Lanka, Asia. Realizaron una investigación en el University of Peradeniya. El uso intensivo de plaguicidas en las prácticas agrícolas actuales es motivo de preocupación mundial. Se ha demostrado que la MetHba secundaria al envenenamiento por plaguicidas se asocia con una mortalidad del 12% en Sri Lanka. En unidades hospitalarias con bajos recursos es difícil medir la MetHb por la falta de medios como cooximetría lo que limita realizar el diagnóstico. En este estudio desarrollaron una prueba de cabecera de bajo costo para la estimación cuantitativa de MetHb. El uso intensivo de (Shihana et al, 2010).

INSS (2021), Managua, Nicaragua. Publicó el anuario estadístico 2020 donde se reportó 70 casos de envenenamiento e intoxicaciones agudas por accidentes de trabajo. También se reporta una defunción por envenenamiento accidental por exposición a productos químicos y sustancias nocivas (INSS, 2021). Sin embargo, no se hace mención específica de metahemoglobinemia. Esta enfermedad está contemplada dentro de la lista de enfermedades relacionada con el trabajo en el Código del Trabajo de Nicaragua como metahemoglobinemia tóxica (Código del Trabajo, 1996), pero no hay registros nacionales de esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Relevancia Social

En nuestro país el uso de plaguicidas es ampliamente utilizados en las prácticas agrícolas actuales, de mayor uso en las arroceras. Dado que la mayoría de estos químicos son ligeramente tóxicos (clase III OMS) se usan en muchas ocasiones sin medios de protección. Esto aumenta la exposición y el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

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 pertinentes que tienen el potencial de reducir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad, así mismo reducir la carga económica al sistema de salud.

Relevancia Clínica

La identificación oportuna de los pacientes con metahemoglobinemia es gratificante en la mayoría de los casos, dado que se inicia una terapia temprana y se evitaría un desenlace fatal.

Relevancia Teórica

En cuanto a las opciones terapéuticas de esta enfermedad el azul de metileno representa la primera línea de tratamiento, siendo el antídoto más eficaz (Castellano et al, 2020). Sin embargo, este fármaco está contraindicado en los pacientes con deficiencia de G6PD (Sahu et al, 2020) 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 americano (Luzzatto et al, 2021), además que el azul de metileno no está disponible en todas las unidades hospitalarias. 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. No se han realizado investigaciones que valoren la vitamina C administrada por vía oral. Es ahí otra importancia de esta investigación para determinar si la Vitamina C administrada por vía oral es una opción terapéutica en nuestra población.

Relevancia Metodológica e Institucional: En Nicaragua no se han realizado este tipo de investigaciones, por lo tanto, representa el primer estudio sobre la temática. Esta investigación servirá como base científica para la realización de futuras investigaciones.

Este estudio es de relevancia para las instituciones que abordan la temática de salud ocupacional a nivel nacional como es el Ministerio de Salud, Ministerio del Trabajo (MITRAB), Instituto Nicaragüense de Seguridad Social (INSS) y universidades. La formación en toxicología y salud ocupacional desde las universidades y hospitales escuelas permitirá fortalecer los conocimientos de los recursos humanos y técnicos en la detección, prevención y tratamiento de trabajadores/pacientes oportunamente. Además, se lograrán mejorar las estadísticas nacionales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Caracterización

En las prácticas agrícolas actuales se ha usado de forma intensiva plaguicidas lo cual es motivo de preocupación a nivel mundial. Se ha demostrado que la MetHba secundaria al envenenamiento por plaguicidas se asocia a una mortalidad del 12% (Shihana et al, 2010). La prevalencia de esta enfermedad ha sido difícil de determinar porque no se ha realizado una detección o diagnóstico oportuno de los casos en los servicios de urgencia y en muchas ocasiones comprenden casos graves que son infradiagnosticados y tienen un desenlace fatal. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad la mayoría de los estudios realizados son retrospectivos y reporte de casos.

Delimitación

En nuestro país estos agroquímicos son ampliamente utilizados, se han realizado estudios principalmente en la región del occidente, pero han sido enfocados en otros efectos tales como ERC, neurotoxicidad, entre otras. No se han realizado investigaciones científicas que determinen si hay causas ocupacionales relacionadas a MetHba que permitan mayor entendimiento del problema.

Formulación del problema

Ante lo expuesto anteriormente nos formulamos el siguiente problema de investigación: ¿Cuál es la prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemia en trabajadores expuestos a agroquímicos en el municipio de San Francisco Libre, Managua, en el período de noviembre de 2022 a enero de 2023?

Sistematización

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas y laborales de la población de estudio?
2. ¿Cuál es la prevalencia de la MetHba en la población de estudio?
3. ¿Cuáles son los factores asociados a MetHba en la población de estudio?
4. ¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de la MetHba en la población a estudio?
5. ¿Cuál es la respuesta terapéutica de la Vitamina C en la MetHb adquirida?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer la prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras expuestos a agroquímicos, San Francisco Libre, Managua, noviembre 2022 – enero de 2023.

Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas y laborales de la población a estudio.
2. Determinar la prevalencia de metahemoglobinemia en la población a estudio.
3. Distinguir las características clínicas y de laboratorio de la metahemoglobinemia en la población a estudio.
4. Identificar los factores asociados a metahemoglobinemia de la población a estudio.
5. Evaluar la respuesta terapéutica de la vitamina C en paciente con metahemoglobinemia.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

H0: No existe asociación entre la exposición a plaguicidas y metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras.

H0: La Vitamina C administrada por vía oral no es eficaz ni segura en el manejo de la metahemoglobinemia adquirida.

Hipótesis Alterna

H1: Existe asociación entre la exposición a plaguicidas y metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras.

H1: La Vitamina C administrada por vía oral es eficaz y segura en el manejo de la metahemoglobinemia adquirida.

MARCO TEÓRICO

HEMOGLOBINA TOTAL

La hemoglobina es una hemoproteína cuya función principal es transportar oxígeno de los pulmones a los tejidos del organismo. Consta de cuatro subunidades de globina y cuatro grupos hemo, pudiéndose unir a cuatro moléculas de oxígeno (**Figura 1**). En adultos normales, está formada mayoritariamente por dos cadenas polipeptídicas α y dos β , representándose como $\alpha_2\beta_2$. Esta hemoglobina constituye aproximadamente el 96% de la hemoglobina total y se conoce como Hb A. Un 2,5-3,0% corresponde a Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$) y menos del 1% a Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) (Sáez et al, 2010).

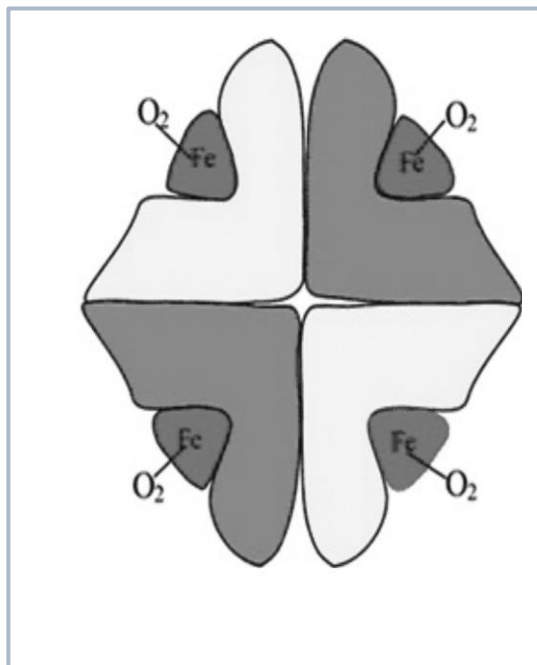


Figura 1. Estructura de la O₂Hb

Durante la vida fetal predomina la Hb F, la cual va disminuyendo tras el nacimiento hasta alcanzar valores similares a los del adulto a los 6-12 meses de vida. La presencia de Hb F desplaza la curva CDO a la izquierda, favoreciendo la captación de oxígeno y pudiendo comprometer su liberación a los tejidos (Sáez et al, 2010).

La determinación de la ctHb se realiza principalmente para la detección de anemia y la evaluación de su severidad. La anemia se define como un descenso de la ctHb por debajo de los valores de referencia y conlleva una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno. La razón por la cual la determinación de la ctHb es frecuentemente solicitada es porque la anemia está presente en diversas patologías, muchas relativamente frecuentes (Sáez et al, 2010).

La ausencia de estos síntomas no excluye el diagnóstico de anemia ya que, un desarrollo lento de la misma, en muchos individuos puede hacer que sea asintomática.

Por otra parte, una elevación de la ctHb puede indicar la existencia de policitemia. Ésta puede suceder como respuesta a una condición fisiológica o patológica que conlleva una hipoxemia. La policitemia puede ser secundaria cuando se produce como adaptación fisiológica en lugares de mayor altitud, en enfermedad pulmonar crónica, etc. Así, se produce un incremento en la producción de hematíes que aumentan el transporte de oxígeno hacia los tejidos y, como consecuencia, la ctHb se eleva (Sáez et al, 2010).

Un resultado de ctHb dentro de los valores de referencia no necesariamente garantiza un adecuado transporte de oxígeno. Por ello, es importante realizar la determinación de las diferentes fracciones de la hemoglobina, ya que sólo la O₂Hb y la HHb son capaces de transportar oxígeno de forma efectiva. La elevación de COHb y MetHb desplaza la curva CDO a la izquierda debido a cambios en la estructura tetramérica de la Hb. Esto indica que, para cualquier nivel de saturación de la hemoglobina disponible, la tensión de oxígeno es menor y la hemoglobina tiende a retener el oxígeno unido, disminuyendo su liberación a los tejidos. Este efecto es más relevante en zonas del organismo con menor disponibilidad de oxígeno o en las que existe mayor demanda (Sáez et al, 2010).

FRACCIONES DE LA HEMOGLOBINA

Oxihemoglobina

La fracción de oxihemoglobina ($FO_2Hb (\%) = cO_2Hb / ctHb \times 100$) hace referencia al porcentaje de hemoglobina con Fe²⁺ unida al oxígeno de forma reversible con respecto a la ctHb. Los valores de referencia en el adulto en sangre arterial son 94-98% (Sáez et al, 2010).

A menudo es erróneamente denominada “saturación de oxígeno”. Sin embargo, la saturación de oxígeno, $sO_2 (\%)$, se relaciona con la capacidad efectiva de transporte de este: $cO_2Hb / (cO_2Hb + cHHb) \times 100$. Como habitualmente la mayor parte de los pacientes no presentan niveles significativos de dishemoglobinas (COHb, MetHb, SHb), la O₂Hb y la sO₂ suelen ser similares, lo cual explica la confusión. La relación entre la FO₂Hb y la sO₂ medida es: $FO_2Hb = sO_2 \times (1 - FCOHb - FMetHb)$. De esta forma, en caso de existir una dishemoglobinemia, disminuiría la FO₂Hb, pero no la sO₂ (Sáez et al, 2010).

Deoxihemoglobina

La fracción de deoxihemoglobina ($FHHb (\%) = cHHb / ctHb \times 100$) relaciona la concentración de la hemoglobina no unida a oxígeno con respecto a la ctHb. Los valores de referencia en el adulto en sangre arterial son inferiores al 5%. Es uno de los derivados de hemoglobina capaz de transportar de forma efectiva el oxígeno. Situaciones que conlleven una baja captación pulmonar de oxígeno pueden elevar sus niveles (Sáez et al, 2010).

Carboxihemoglobina

La carboxihemoglobina ($COHb (\%) = cCOHb / ctHb \times 100$) se forma por la unión del monóxido de carbono a la hemoglobina, cuya afinidad por la misma es 240 veces mayor que la que presenta el oxígeno. Además de desplazar al oxígeno, el monóxido de carbono entra en las células e inhibe las rutas metabólicas oxidativas. Estos efectos conducen a una hipoxia tisular, acidosis y depresión del sistema nervioso central (Sáez et al, 2010).

En condiciones normales, esta fracción suele encontrarse en valores <1%, pudiendo aumentar en fumadores a 6-8%. Se considera que, para poder realizar trabajos manuales pesados o tareas complejas, es necesario que esta concentración esté por debajo del 10%. Los niveles entre 15 y 25% se asocian a fatiga, cefalea y náuseas, pudiéndose producir convulsiones, coma y muerte cuando alcanzan valores cercanos al 50%. El tratamiento recomendado es la terapia con oxígeno, siendo posible requerirlo a alta presión en cámaras hiperbáricas en casos graves para intentar conseguir su unión a la hemoglobina, desplazando al monóxido de carbono, el cual en estas condiciones es eliminado de forma efectiva (Sáez et al, 2010). Se han reportado causas ocupacionales como exposición a plaguicida (Arva & Sharma, 2022), exposición a fuentes de exposición a monóxido de carbono como trabajadores de minas, inhalación de humo en bomberos (Buchelli et al, 2014).

Sulfohemoglobina

La sulfohemoglobina (SHb (%)) = $cSHb / ctHb \times 100$) se forma a través de la reacción de compuestos de sulfuro con el grupo hemo de la hemoglobina, produciendo una alteración química irreversible y oxidación de esta por la introducción de sulfuro en uno o más de los anillos de porfirina. La causa más común de sulfohemoglobinemia es la exposición a fármacos (fenacetina, sulfonamidas, etc.). La SHb no puede transportar oxígeno, produciendo cianosis incluso a bajas concentraciones (Sáez et al, 2010). Se han reportado casos de sulfohemoglobinemia asociado a exposición ocupacional secundario a intoxicación por ácido sulfhídrico en trabajadores de mina, así mismo en fábricas de pegamentos.

Metahemoglobina

El átomo de hierro presente en el grupo hemo de la hemoglobina normalmente se encuentra en su estado reducido (Fe^{2+}). En medio alcalino, el hierro se oxida (Fe^{3+}) por la acción de componentes nitrogenados de la dieta (más frecuente en pediatría) o agentes tóxicos como fármacos (quinolonas, fenacetina, sulfonamidas, etc.), anestésicos locales (procaína, benzocaína, lidocaína, etc.), exposición a agentes industriales, cianoderivados, óxido nitroso empleado en el tratamiento de hipertensión pulmonar, nitratos y nitritos empleados en agricultura y en la industria de explosivos, antorchas de acetileno empleadas en empresas de fabricación y reparación, producción de ensilaje en granjas, etc. (Sáez et al, 2010).

Esta oxidación convierte al grupo hemo en hematina y a la hemoglobina en metahemoglobina (MetHb (%)) = $cMetHb / ctHb \times 100$), produciendo cianosis en el individuo ya que es incapaz de unir de forma reversible el oxígeno. En individuos sanos, el Fe^{3+} de la MetHb es reducido de forma natural en el interior celular a través del sistema NADH-citocromo reductasa. Este proceso mantiene los niveles de MetHb en valores bajos. De hecho, los niveles normales de MetHb a menudo se encuentran por debajo del límite de detección de los oxímetros (<1,5%). Sin embargo, la deficiencia genética de la reductasa y/o la exposición a agentes oxidantes puede elevar los niveles de MetHb y por tanto contribuir significativamente a una hipoxia tisular. La presencia de

MetHb desplaza la curva CDO a la izquierda, comprometiendo la liberación de oxígeno a los tejidos. El paciente puede estar asintomático con valores inferiores al 15%. Por encima del 60% se puede producir confusión, convulsiones y muerte (Sáez et al, 2010).

METAHEMOGLOBINEMIA

La metahemoglobina es una entidad poco frecuente pero potencialmente letal, que caracteriza por la presencia de una forma oxidada de la hemoglobina en un valor mayor a 1% en adultos, 2% en lactantes y 4% en los prematuros, que genera anemia funcional e hipoxia tisular. Puede ser adquirida o congénita. Esta última es la más frecuente, siendo su causa principal la administración de ciertos fármacos como la dapsona, antipalúdicos, sulfonamidas, anestésicos locales entre otros o la exposición a agentes oxidantes como nitritos, nitratos y óxido nítrico (Castellano et al, 2020), también se ha asociado al uso de plaguicidas (Zúñiga et al, 2021; Shihana et al, 2010), ingesta de alimentos y agua contaminada (Larios et al, 2015).

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 metahemoglobinemia antes de que resulte fatal (Sahu et al, 2020).

FISIOPATOLOGÍA

En el humano, la hemoglobina (Hb) presenta una cinética que permite entregar eficientemente el oxígeno a las células. Sin embargo, pese a su cinética favorable, la hemoglobina normalmente viaja saturada de O₂. Esto significa que, por mucho que aumente el oxígeno disuelto en sangre (medido como PaO₂), no incrementara el contenido de oxígeno (Sepúlveda et al, 2020).

La Hb se une al oxígeno gracias a que posee 4 moléculas de hierro. Para que esta unión se lleve a cabo, el hierro debe estar reducido (ferroso o Fe⁺²), ya que en estado oxidado (férrico o Fe⁺³) no ocurre. Si la hemoglobina porta alguna de sus moléculas de hierro en estado Fe⁺³, el resto (Fe⁺²) aumenta su afinidad por el O₂. Es decir, la hemoglobina con hierro oxidado transporta menos oxígeno y no lo entrega a los tejidos (Mansouri & Lurie, 1993).

La Hb que porta hierro oxidado se denomina metahemoglobina (metaHb). Normalmente, se produce de manera espontánea a velocidad de 3% de la Hb circulante al día. Afortunadamente, el eritrocito tiene una maquinaria enzimática que reduce la Hb oxidada manteniendo los niveles normales de metaHb en sangre < 1% (Mansouri & Lurie, 1993).

En humanos, existen 2 mecanismos por los cuales los eritrocitos revierten los efectos de la oxidación y la formación de MetHb. El más significativo de estos es a través de la **metahemoglobina reductasa dependiente del dinucleótido de nicotina y adenina (NADH-MetHb reductasa)**, también conocida como **citocromo-b5 reductasa (Cb5R)**. El segundo, y menos significativo desde el punto de vista fisiológico, es a través de la **NADPH-MetHb reductasa**. Esta segunda vía requiere un cofactor o un aceptor de electrones como el azul de metileno o flavina para llevar a cabo la reducción de MetHb a Hb (Cortazzo & Lichtman, 2014).

El glutatión oxidado adquiere su poder reductor gracias a moléculas de NADPH. Estas últimas se producen mediante la generación de pentosas, a partir de la glucosa, en una reacción que involucra a la enzima G6PDH (**Figura 2**) (Sepúlveda et al, 2020).

La glicolisis anaeróbica, también, genera moléculas de alto poder reductor (NADH). Normalmente, estas se utilizan en la mitocondria para producir energía, sin embargo, el eritrocito (que carece de mitocondrias), desvía todo este poder reductor hacia la conversión de Hb oxidada a reducida, para poder transportar O₂ eficientemente a los tejidos (Sepúlveda et al, 2020).

Para que exista un exceso de metahemoglobina en sangre, debe estar alterada su reducción o existir una sobreproducción de esta. Los defectos en la reducción de metaHb generalmente son trastornos genéticos, tales como déficit de enzimas G6PDH y Cb5R. La sobreproducción de metaHb se observa cuando existe la exposición a un agente oxidante o sus metabolitos que pueden aumentar más de mil veces la conversión de Hb a MetHb y abrumar los mecanismos de protección, causando metahemoglobina clínicamente significativa (Cortazzo & Lichtman, 2014).

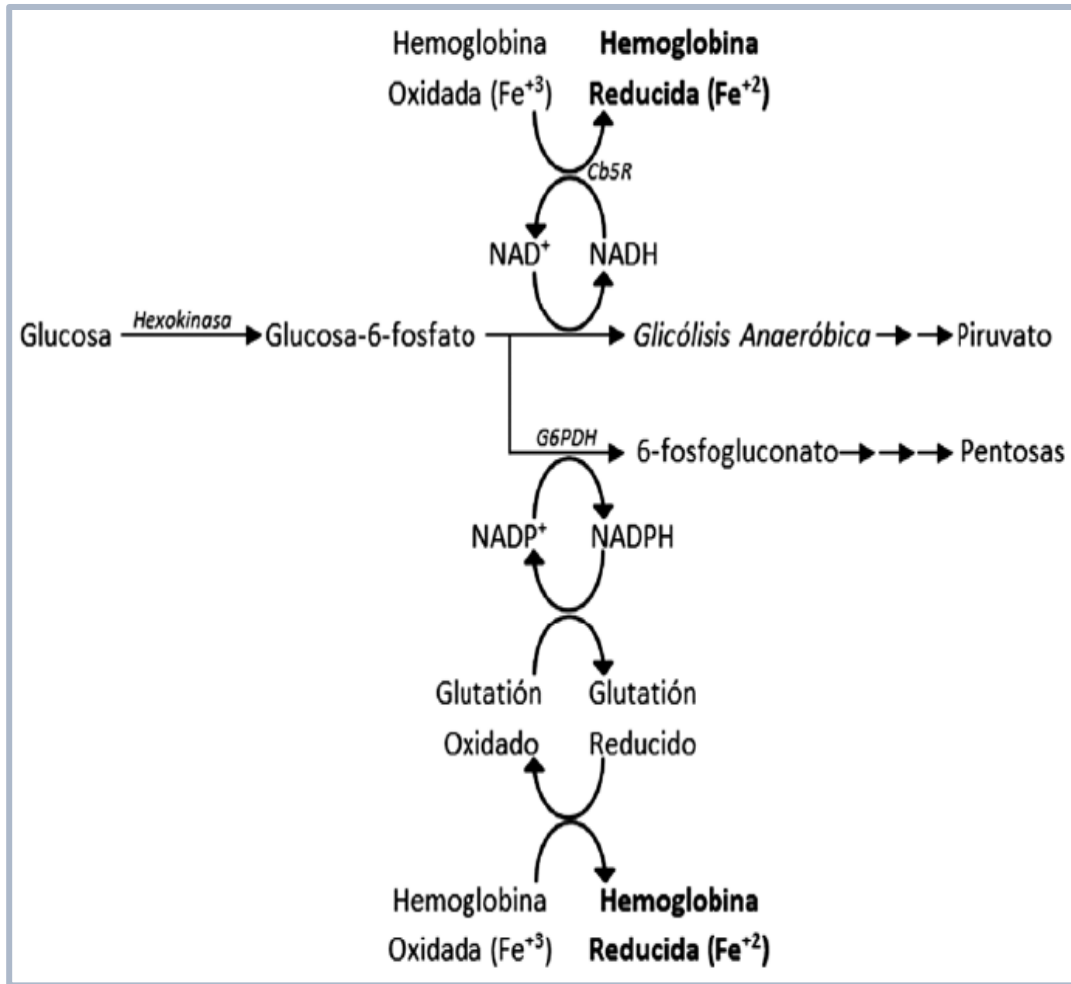


Figura 2. Mecanismo de reducción de metahemoglobina (Sepúlveda et al, 2020).

FACTORES PREDISPONENTES

La metahemoglobinemia adquirida es la más frecuente, siendo su causa principal la administración de ciertos fármacos como la dapsona, antipalúdicos, sulfonamidas, anestésicos locales entre otros o la exposición a agentes oxidantes como nitritos, nitratos y óxido nítrico (Castellano et al, 2020). En la **Tabla 1** se mencionan los diversos factores predisponentes para metahemoglobinemia adquirida (Sepúlveda et al, 2020).

Tabla 1. Factores Predisponentes de Methba adquirida (Castellano et al, 2020).

CAUSAS DE METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA		
Fármacos	Condiciones Médicas	Diversos
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anestésicos locales: Benzocaína, lidocaína, prilocaína. ❖ Antimicrobianos: cloroquina, dapsona, primaquina ❖ Sulfonamidas sulfasalazina, sulfanilamida, sulfatiazida, sulfapiridina, sulfametoxazol ❖ Analgésicos: fenazopiridina, fenacetina ❖ Nitritos y nitratos: óxido nítrico, nitroglicerina, nitroprusiato, nitrousóxido, nitrato de plata, nitrato de sodio, nitrito de isobutilo ❖ Otros fármacos: flutamida, fenobarbital, metoclopramida, 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sepsis ❖ Anemia falciforme (crisis) ❖ Insuficiencia cardíaca ❖ Déficit genético de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ❖ Déficit genético de adenina - dinucleótido Metahemoglobina reductasa 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Edad inferior a 3 años ❖ Infección gastrointestinal ❖ Aminofenoles ❖ Azul de metileno ❖ Cloruro de potasio, ❖ Bismuto ❖ Bromatos ❖ Cloratos Productos químicos industriales ❖ Nitrobenceno ❖ Nitroetano ❖ Herbicidas

Los medicamentos son la causa más común de MetHb en la práctica clínica y, de estos, los anestésicos locales (benzocaína y procaína), los antibióticos (dapsona) y los nitritos (nitroglicerina / óxido nítrico) son los agentes indicados con mayor probabilidad (Castellano et al, 2020).

Se reporta prevalencia de 0.035% relacionada con anestésicos locales usados en procedimientos médicos como broncoscopia, colocación de sonda nasogástrica, Esofagogastroduodenoscopia, ecocardiograma transesofágica y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, principalmente con benzocaína.⁴ También se han reportados casos asociados a intoxicación alimentaria por Choy sum (Sahu et al, 2020).

La metahemoglobinemia puede ser una complicación potencialmente mortal después de la exposición a una variedad de productos químicos como nitratos, nitritos y anilina, sales de cloratos, cobre, naftalina, nitrobenzenos, trinitrotolueno. Se ha demostrado alta tasa de mortalidad en zonas rurales de Asia después del envenenamiento por algunos pesticidas que inducen metahemoglobinemia, en particular el herbicida propanil, que tiene una tasa de mortalidad del 12% (Shihana et al, 2010).

En la **Tabla 2** se mencionan los diferentes agroquímicos disponibles para uso en cultivos de arroz en Nicaragua. Esta información fue obtenida de los libros de registros de plaguicidas, brindada por la Comisión Nacional de Registro y Control de Sustancias Tóxicas.

Tabla 2. Agroquímicos para uso en cultivos de arroz autorizados en Nicaragua (CNR CST, 2022).

Agroquímicos para uso en cultivos en arroz (Autorizados en Nicaragua)		
Insecticidas	Fungicidas	Herbicidas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lambda cyhalothrin 2% + Buprofezin 10% ▪ Tolfenpyrad ▪ Rynaxypyr ▪ Profenofos 50% + Fipronil 7% ▪ Pyriproxyfen ▪ Bifenthrin 20% + Thiamethoxam 20% ▪ Acetamiprid 7.7% + Indoxacarb 14.5% ▪ Thiamethoxam 25% + Emamectin Benzoato 2.5% ▪ Acetamiprid 2.5% + Benzoato de Emamectina 0.5% ▪ Emamactin-Benzoate ▪ Diflufenican 25% + Penoxsulam 5% ▪ Imidacloprid ▪ Indoxacarb 20% ▪ Dinotefuran 22% + Alphacypermerthrin 14% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tricyclazole 20% + Isoprothiolane 40% ▪ Hymezaxol ▪ Azoxystrobin 25% + Flutriafol 25% ▪ Carbendazim 37.4% + Azoxistrobin 9% + Ciproconazole 3.6% ▪ Mefentrifluconazole 10% + Triciclazole 25% ▪ Bromuconazole ▪ Tebuconazole 20% + Indiflin 6% ▪ Hymezaxol ▪ Sulfato de estreptomicina 90% + Clorhidrato de tetraciclina 10% ▪ Azoxystrobin 30% + Difenconazole 20% + Thiamethoxam 10% ▪ Trizyclozole 18% + Mancozeb 62% ▪ Diniconazole 30% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pendimentalina ▪ Cyhalofop Butyl 10% + Quinclorac 20%) ▪ Glifosato ▪ Penoxulam + Pyribenzomin ▪ Pethoxamida ▪ L-Glufosinato de Amonio ▪ Flumioxazina ▪ Oxyfluorfen ▪ Diflufenican 50%

La metahemoglobinemia puede ser causada por múltiples pesticidas elaborados a base de diclorobenceno, naftaleno, anilina, nitrobenzoceno entre otros (CHE, 2002). Entre los pesticidas el propanil es el que más se ha asociado a metahemoglobinemia por intoxicación aguda por autointoxicación o exposición laboral, se ha reportado una letalidad de 10.7% siendo el herbicida más letal después del paraquat en Sri Lanka (Roberts et al, 2009). Por lo que a continuación se detallan algunas características de este herbicida.

PROPANIL

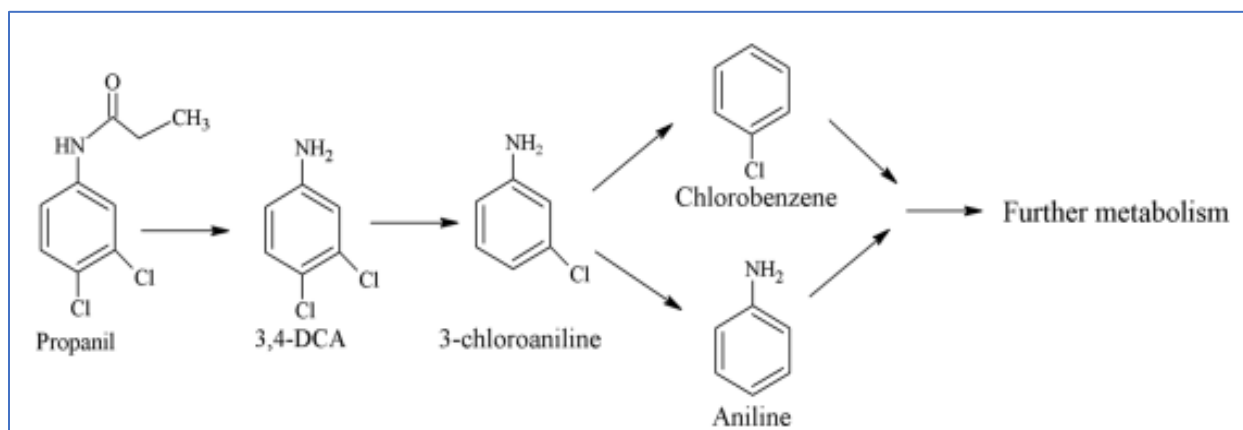
El propanil (3,4-dicloropropionanilida) es un herbicida ampliamente utilizado, aplicado en todo el mundo en arrozales para controlar el crecimiento hierbas de hoja ancha. El propanil se transforma principalmente en la naturaleza en 3,4-dicloroanilina (DCA), que es más lentamente biodegradable. Ambos compuestos tienen efectos adversos para la salud y la ecotoxicidad (Carvalho et al, 2010). El propanil se aplica principalmente a los arrozales inundados, lo que conduce a la contaminación de las masas de agua y del suelo. Se ha demostrado que causa metahemoglobinemia y muerte por intoxicación aguda en humanos (Oanh & Duc, 2021).

La manifestación clínica predominante es la metahemoglobinemia. Eso 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+}). La metahemoglobina es incapaz de unirse y transportar oxígeno, lo que induce una hipoxia relativa a nivel tisular a pesar de una oxigenación arterial adecuada. 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 metahemoglobinemia (Roberts et al, 2009).

En general, una metahemoglobinemia superior al 70 % se relaciona con una intoxicación grave y la muerte; pero en la exposición al propanil puede producirse una intoxicación grave y la muerte cuando la metahemoglobinemia es tan baja como un 40 %. Por lo tanto, es posible que los mecanismos tóxicos distintos de la metahemoglobinemia pueden contribuir a los resultados clínicos (Roberts et al, 2009).

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, el propanil puede inducir intoxicación en ausencia de metahemoglobinemia. 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 (Roberts et al, 2009). En la **figura 3** se puede apreciar la vía de degradación del propanil (Oanh & Duc, 2021).

Figura 3. Vía de degradación del propanil propanil (Oanh & Duc, 2021).



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la MetHba varían y dependen del nivel de MetHb (**Tabla 3**). El cuadro clínico se caracteriza por anemia funcional e hipoxia tisular. Los síntomas dependen del nivel de MetHb alcanzado. La cianosis es el signo más característico y llamativo, suele aparecer a partir de niveles de entre 10-20 % de la hemoglobina total. La hipoxia desencadena una reacción simpática caracterizada por ansiedad, irritabilidad y taquicardia (Castellano et al, 2020). En etapas avanzadas se puede encontrar disnea, convulsiones, alteración del estado de conciencia, colapso cardiovascular y coma. La muerte generalmente ocurre a niveles de metahemoglobina del 70% o más (Cortazzo & Lichtman, 2014).

La MetHba puede sospecharse ante un paciente con cianosis cuya PaO2 obtenida por gases en sangre arterial que resulta normal. El color de la sangre suele ser rojo oscuro, chocolate o azulado y, a diferencia de la desoxihemoglobina, este no cambia con la adición de oxígeno (Castellano et al, 2020).

Tabla 3. Signos y síntomas según concentración de metahemoglobina.

(Castellano et al, 2020).

Metahemoglobinemia	% del total de hemoglobina	Síntomas
< 1,5 g/dl	<10 %	Ausencia
1.5-3.0 g/dl	10-20 %	Cianosis, color achocolatado de la sangre
3.0-4.5 g/dl	20-30 %	Ansiedad, mareos, cefaleas, taquicardia
4.5-7.5 g/dl	30-50 %	Fatiga, vértigo, confusión, taquipnea, taquicardia
7.5-10.5 g/dl	50-70 %	Coma, convulsiones, arritmias, acidosis
>10.5 g/dl	>70 %	Muerte

La cianosis central que no responde al oxígeno es patognomónica de esta entidad (Chun et al, 2019), debe hacerse un adecuado abordaje de la cianosis para orientarse al diagnóstico (**Figura 4**) (Sabatine, 2020). Un gap de saturación > 5%, entre la SaO2 obtenida desde gases arteriales versus la SaO2 entregada por oximetría de pulso, es sugerente de una metahemoglobinemia (Sepúlveda et al, 2020). En la **figura 5** se puede apreciar las principales características de la MetHb.

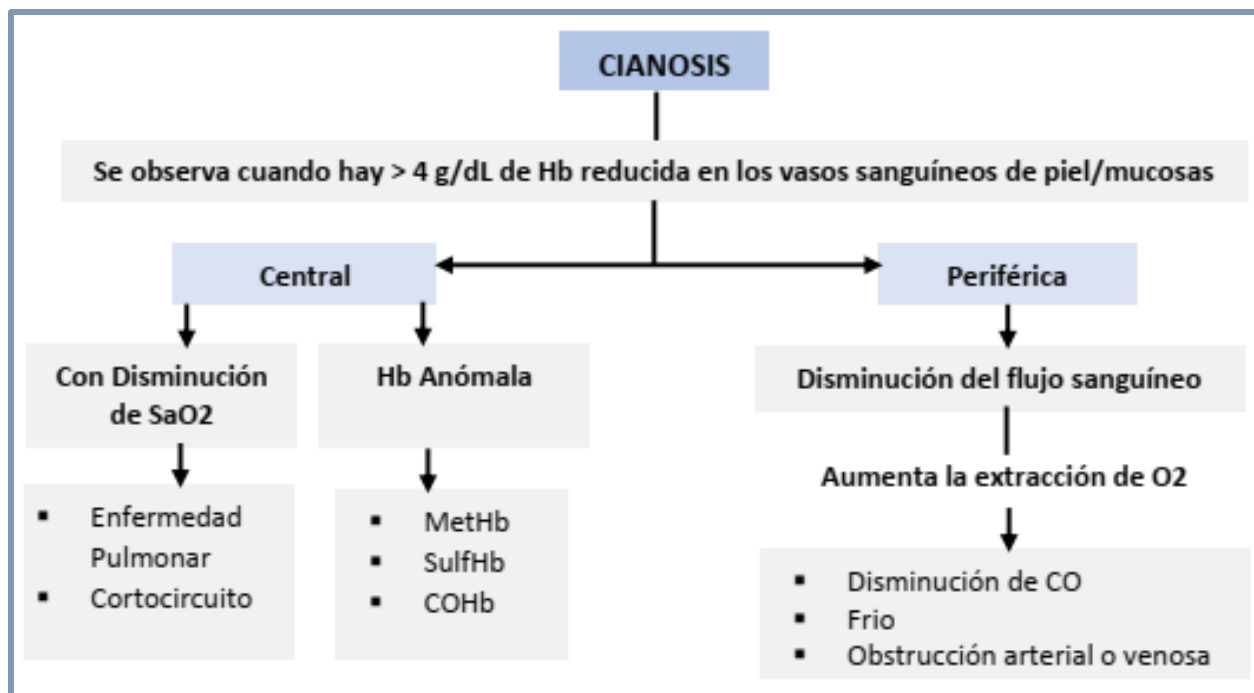


Figura 4. Abordaje de la cianosis (Sabatine, 2020).

Adaptado de: Sabatine Marc. (2020). *Medicina de Bolsillo (7ed)*. Barcelona (España): Wolkers Kluwer; 2: 1-22 p.

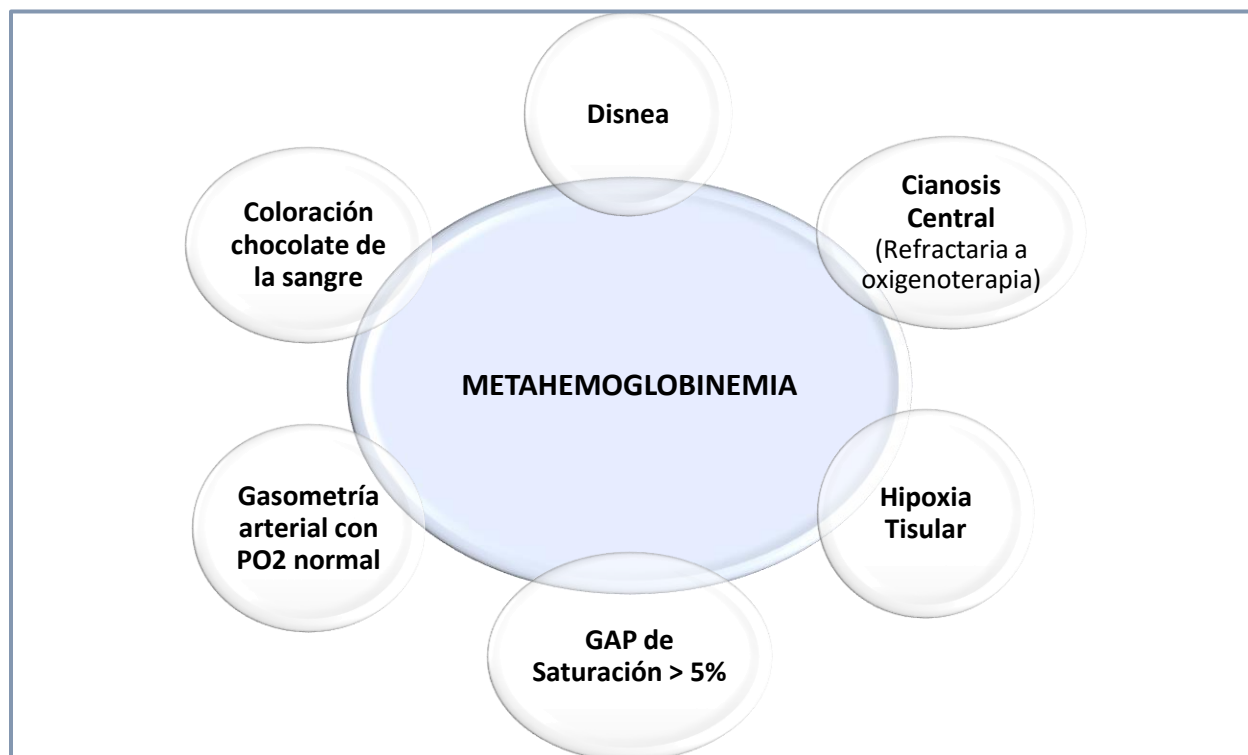


Figura 5. Metahemoglobinemia: Principales características.

DIAGNÓSTICO

Además del cuadro clínico, el primer acercamiento a un paciente con MetHba será una oximetría de pulso alterada. Este equipo emite 2 longitudes de onda (660 y 940 nm) que atravesaran un objeto y se leerá la absorbancia de sustancias pulsátiles (sangre arterial). La capacidad de una molécula de “absorber” una longitud de onda se denomina absorbancia (Sepúlveda et al, 2020).

La oxihemoglobina absorbe preferentemente la onda de 940 nm; en cambio, la desoxihemoglobina, la onda de 660 nm. En una razón entre absorbancias (660 nm/940 nm), un menor resultado indicara más oxihemoglobina. Así, esta razón es proporcional a la saturación de oxígeno de la hemoglobina (sin indicar cuál es su concentración). La MetHb absorbe ambas longitudes de onda, pero preferentemente 660 nm, por lo que simula un estado de desaturación. Sin embargo, sobre 35% de metahemoglobina se establece una meseta de 82-85% de saturación de oxígeno (en la oximetría de pulso), independizándose de los niveles de metahemoglobina (Sepúlveda et al, 2020).

La Co-oximetría en sangre es el gold estándar para el diagnóstico, esta es una técnica que permite detectar directamente metahemoglobina, ya que emite varias longitudes de onda pudiendo reconocer: oxihemoglobina, desoxihemoglobina, metahemoglobina y carboxihemoglobina (Nascimento et al, 2008).

Debido a la demora a menudo prolongada en el diagnóstico de MetHba, que puede ser demasiado tarde para un tratamiento de emergencia efectivo, se han desarrollado y se están utilizando clínicamente CO-oxímetros de longitud de onda múltiple producidos comercialmente, que utilizan varias longitudes de onda LED (Diodos Emisores de Luz). Estos dispositivos miden continuamente el contenido y la saturación de especies de hemoglobina anormales (Cortazzo & Lichtman, 2014).

Estos incluyen Rad-57 Pulse CO-Oximeter (Masimo Corp., Irvine CA) y Masimo Rainbow SET(R) Radical-7 Pulse CO-Oximeter (Masimo Corp.). Estos dispositivos utilizan múltiples longitudes de onda de luz LED en comparación con las 2 longitudes de onda del oxímetro de pulso tradicional. El uso de oximetría de longitud de onda múltiple permite medir hemoglobinas anormales de forma continua, no invasiva y en presencia

de hipoxia. Con modificaciones al dispositivo, las mediciones de metahemoglobina hasta niveles del 14,4 % fueron precisas, incluso en presencia de hipoxia tan baja como SpO₂ del 74 % (Cortazzo & Lichtman, 2014).

En muchos países no se dispone de los medios necesarios para el diagnóstico de metahemoglobinemia, en Sri Lanka se creó una tabla de colores que permite la estimación clínica visual de la concentración de metahemoglobina al lado de la cama lo que facilita el diagnóstico más rápido y manejo oportuno de esta letal enfermedad (Shihana et al, 2010).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico de metahemoglobinemia se debe considerar en pacientes que presentan cianosis y no mejora con la administración de oxígeno. Es frecuente la presencia de disnea, por tanto, debe realizarse un adecuado abordaje y descartar causas pulmonares y/o cardiovasculares (**Ver figura 6**) (Sabatine, 2020).

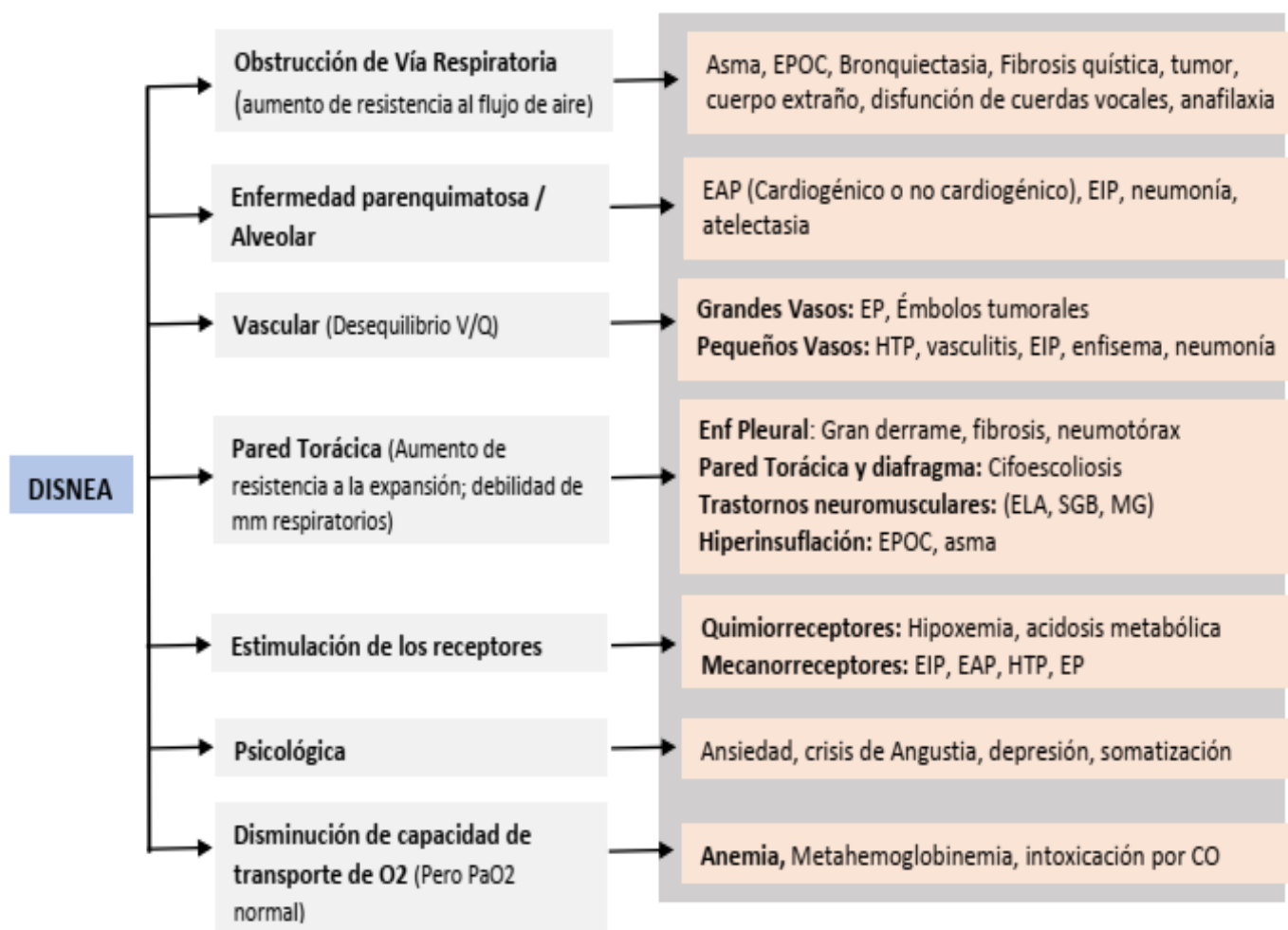


Figura 6. Algoritmo para seguir en el paciente con disnea (Sabatine, 2020).¹⁸

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **EAP:** edema agudo de pulmón, **EIP:** enfermedad intersticial pulmonar, **V/Q:** ventilación / perfusión, **EP:** embolia pulmonar, **HTP:** hipertensión pulmonar, **mm:** músculos, **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica, **SGB:** síndrome de guillain barré, **MG:** miastenia gravis, **O₂:** oxígeno, **PaO₂:** presión arterial de oxígeno, **CO:** monóxido de carbono. **Adaptado de:** Sabatine Marc. (2020). *Medicina de Bolsillo (7ed)*. Barcelona (España): Wolkers Kluwer; 2: 1-22 p.

Las concentraciones de metahemoglobina mayor al 15% se asocian a cianosis e hipoxia tisular. En el abordaje de la metahemoglobinemia también deben descartarse aquellos trastornos que cursan con hipoxia celular y presión arterial de oxígeno normal. (Ver tabla 4) (Sabatine, 2020).

Causas químicas de hipoxia celular					
Trastorno	Causas	Manifest. clásicas	P _a O ₂	Pulsiox.	Tto. (+100% O ₂)
Monóxido de carbono	Incendios, calefactores, escape de gas de automóvil	Piel rojo cereza (color COHb)	nl	nl	O ₂ hiperbárico
Metahemoglobinemia	Nitratos, sulfonamida, benzocaína, dapsona	Sangre marrón chocolate	nl	Leve ↓	Azul de metileno
Cianuro	Nitroprusiato, incendios, fuentes industriales	Olor a almendras amargas; piel rosada	nl	nl (↑ S _v O ₂)	Hidroxico-balamina

Tabla 4. Causas químicas de hipoxia tisular (Sabatine, 2020).

PaO₂: presión arterial de oxígeno, **COHb:** carboxihemoglobina, **O₂:** oxígeno, **nl:** normal

TRATAMIENTO

En el manejo inicial de la MetHba debe evaluarse el estado ventilatorio y hemodinámico del paciente. En caso de intoxicación debe realizarse una adecuada descontaminación, según sea necesario. Inicialmente es importante una estrecha vigilancia y altas concentraciones de oxígeno inspirado (ver Tabla 5). La metahemoglobinemia, en niveles superiores al 25% y los pacientes sintomáticos con niveles más bajos, se deben tratar con **azul de metileno** (Cydulka et al, 2018).

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo de la metahemoglobinemia.

(Cydulka et al, 2018).

Manejo de la Metahemoglobinemia
Evaluar las vías respiratorias, la respiración y la circulación
Colocar catéter intravenoso (vía periférica)
Administrar oxígeno
Conectar al paciente a un monitor cardíaco y de pulsioximetría
Realizar electrocardiograma
Descontaminar al paciente, según sea necesario
Administrar azul de metileno, si es sintomático o si la metahemoglobina > 25%
Considerar administrar cimetidina en pacientes que toman dapsona

Azul de metileno

La dosis inicial de azul de metileno es de 1 a 2 mg/kg, diluido en 50 ml de solución dextrosa 5%, administrada por vía intravenosa durante 15 minutos (**Ver Figura 8**). La mejoría clínica debe ocurrir dentro de los 20 minutos, después de lo cual la dosis puede repetirse, si no se ha producido mejoría, hasta una dosis máxima acumulada de 7 mg/kg/día (en intoxicaciones por anilinas o dapsona la dosis máxima es de 4mg/kg/día) (Cydulka et al, 2018).

La falta de respuesta a una segunda dosis de azul de metileno, generalmente, se debe a una de las siguientes cinco causas (en orden o probabilidad de ocurrencia). (Cydulka et al, 2018).

1. **Deficiencia de glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa:** se debe considerar la transfusión de concentrados eritrocitarios en pacientes con niveles de metahemoglobina extensamente elevadas en este tipo de pacientes.
2. **Dapsona:** los compuestos con una vida media extensa, como la dapsona, pueden producir estrés oxidativo prolongado. Se debe dar carbón activado. Además, se recomienda una dosis adicional de azul de metileno. Se debe considerar la adición

de **cimetidina IV** para impedir el metabolismo de la dapsona a su metabolito oxidante, la hidroxilamina.

3. **Deficiencia de NADPH – Metahemoglobina reductasa:** los pacientes con deficiencia de esta enzima no son crónicamente cianóticos, ni tienen concentraciones de metahemoglobina en reposo por encima de lo normal. Sin embargo, carecen de la capacidad de convertir el azul de metileno a su metabolito activo (**azul de leucometileno**). En estos pacientes se debe considerar la administración de concentrados eritrocitarios, especialmente aquellos con hemólisis.
4. **Hemólisis inducida por azul de metileno:** paradójicamente, el azul de metileno puede ser una fuente de estrés oxidativo. Por lo tanto, la dosis de azul de metileno no deben exceder los 7 mg/kg/día.
5. **Sulfohemoglobinemia:** El azul de metileno puede inducir a dishemoglobinemia cuando interacciona con productos farmacéuticos que contienen azufre y fenacetina. Los pacientes parecen cianóticos a niveles de sulfohemoglobina del 5%, y la oximetría de pulso puede reportar entre el 70 al 80%, pero rara vez son asintomáticos. Se debe tratar la sulfohemoglobinemia con oxígeno suplementario.

Contraindicaciones para el uso de azul de metileno (Cydulka et al, 2018).

1. Pacientes con déficit de G6PD debido al riesgo de anemia hemolítica.
2. Pacientes con metahemoglobinemia inducida por nitrito durante el tratamiento de la intoxicación por cianuro.
3. Pacientes con metahemoglobinemia por intoxicación por cloratos.
4. Déficit de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) reductasa.
5. Pacientes tratados con medicamentos que estimulen la transmisión serotoninérgica debido a la posible aparición de reacciones graves del SNC, incluido el síndrome serotoninérgico potencialmente mortal. Estos se incluyen: ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), bupropión, bupiriona, clomipramina, mirtazapina y venlafaxina.

Antes de iniciar el tratamiento con azul de metileno se recomienda medir la actividad de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, ya que se ha demostrado que los pacientes con déficit de esta enzima tienen alto riesgo de presentar anemia hemolítica. En Nicaragua la prevalencia de deficiencia de G6PD es de 15 a 19.9%, siendo una de las más alta del continente americano (Ver Figura 7) (Luzzatto et al, 2021).

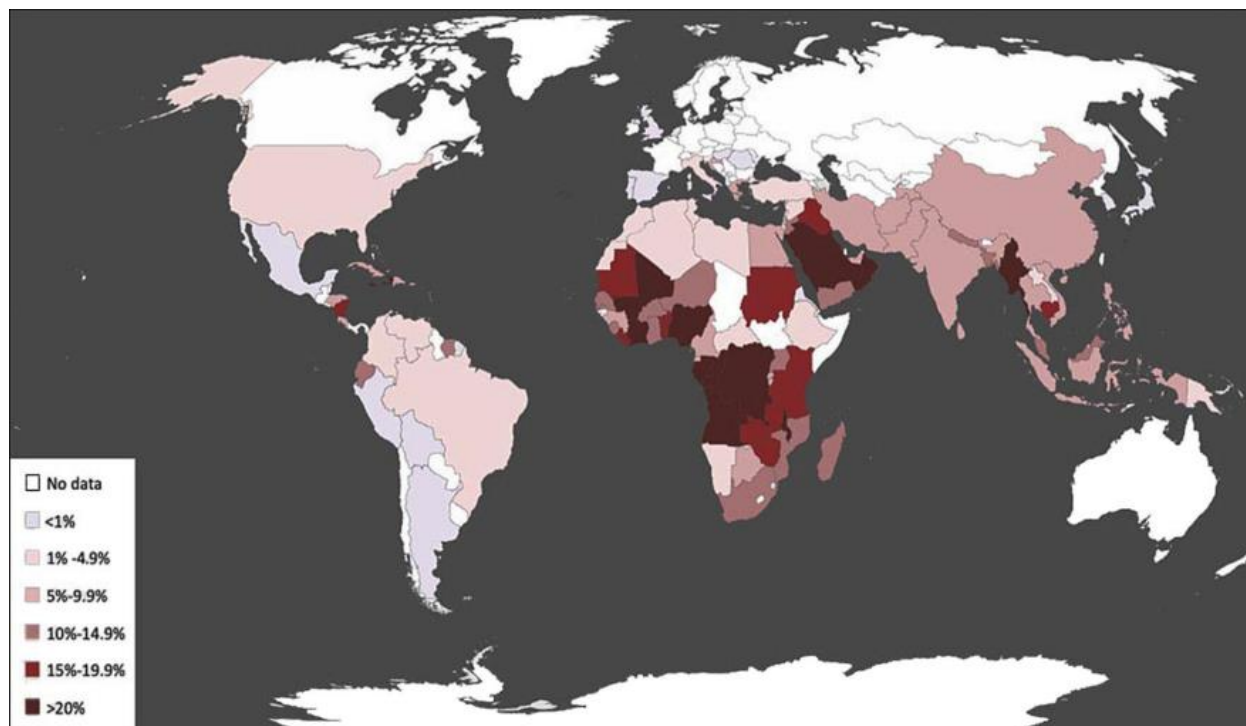
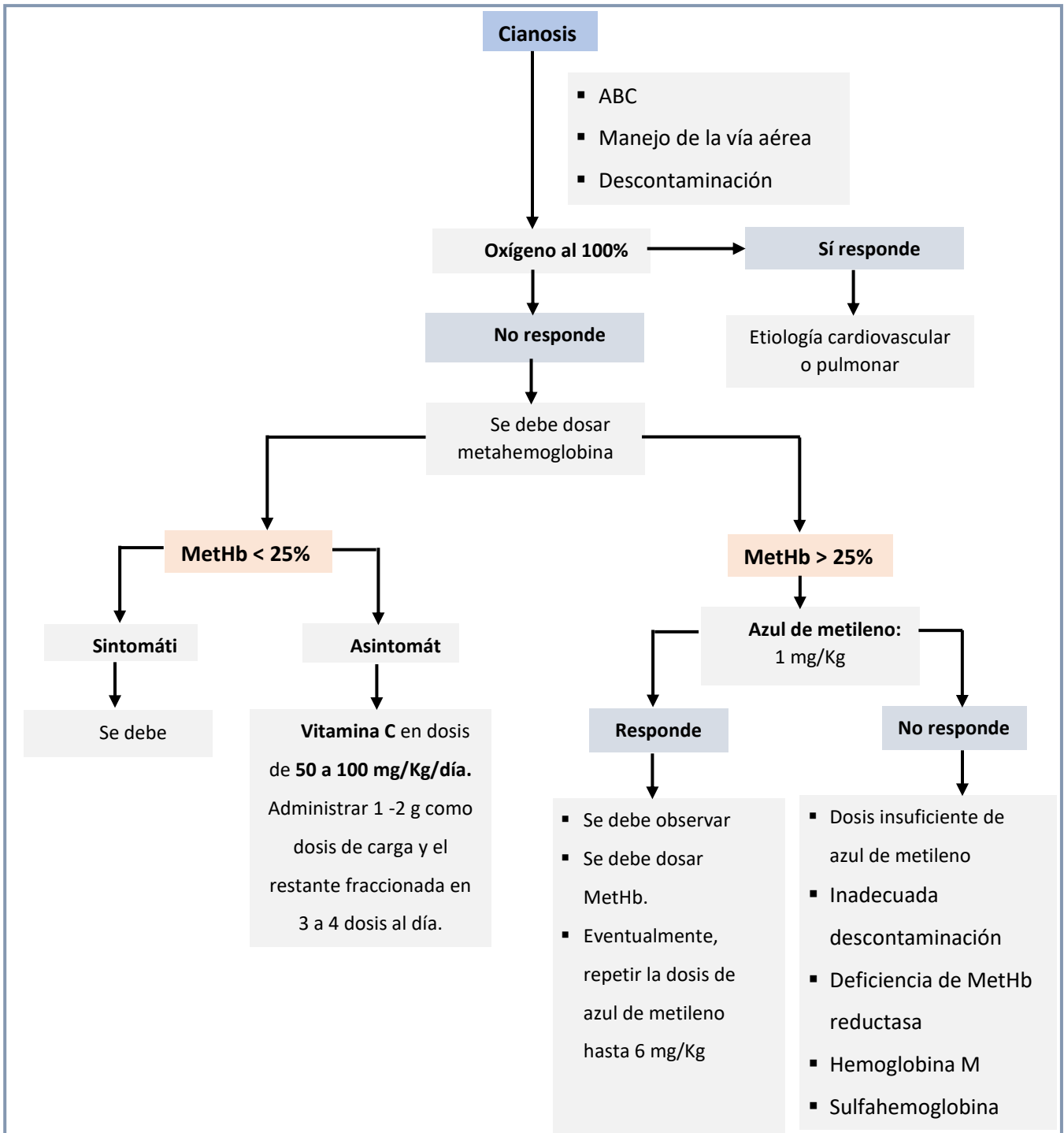


Figura 7. Prevalencia de Deficiencia de G6PD. (Luzzatto et al, 2021).

Si la causa es por ingesta de un agente o fármaco, para disminuir su absorción se puede utilizar **carbón activado**, en dosis de 1 g/kg/dosis vía oral o por sonda nasogástrica y repitiendo la dosis cada seis horas, según la evolución clínica (Castellano et al, 2020). El azul de metileno es el antídoto más eficaz, sin embargo, puede que no se encuentre disponibles en las unidades de salud, no llegar en tiempo y forma para ser administrado desde el centro de toxicología de referencia o, inclusive, no producir la respuesta esperada. Además, en los pacientes que presentan deficiencia de G6PD, o tienen otra condición que contraindique su uso, podría ser perjudicial. Frente a estas situaciones, la administración de **vitamina C** debe ser considerada como tratamiento inicial (Castellano et al, 2020).

Figura 8. Algoritmo para seguir en pacientes con cianosis y manejo de la metahemoglobinemia. (Hoffman et al, 2015)



Vitamina C

La vitamina C es un potente antioxidante y agente reductor no enzimático que actúa de forma rápida, eficaz y segura, además tiene pocos efectos colaterales. Algunos autores indican dosis altas (**50-100 mg/kg/día, cada 6 u 8 horas**) (Castellano et al, 2020). Se ha demostrado que la administración repetida de hasta 10 gramos al día durante tres días de vitamina C no afecta la TFG del paciente sin insuficiencia renal preexistente, e incluso la TFG se mantuvo en rango normal durante seis días después de suspender el tratamiento (Lee & Park , 2014).

La reducción de metahemoglobina inducida por vitamina C es menos es menos importante en condiciones fisiológicas que la reducción por el sistema de metahemoglobina reductasa dependiente de NADH, pero en condiciones metahemoglobinémicas, la vitamina C es útil debido a su efecto en la eliminación de radicales libres (Rino et al, 2014).

Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento adecuado, se indica un estudio adicional para etiologías adicionales de los síntomas del paciente. Los casos críticos de metahemoglobinemia pueden requerir hemodiálisis o terapia de exanguinotransfusión (Cydulka et al, 2018).

MARCO LEGAL

- ❖ En el código del trabajo de Nicaragua (Ley No. 185) se establece la lista de enfermedades relacionadas con el trabajo y esta enfermedad se cataloga como 289.7 **Metahemoglobinemia tóxica** (Código del Trabajo, 1996).
- ❖ La ley general de higiene y seguridad del trabajo (Ley No. 618) (Ley General de Higiene y Seguridad del Trabajo, 2007) establece lo siguiente:

TÍTULO X se refiere al uso, manipulación y aplicación de los plaguicidas y otras sustancias agroquímicas y establece lo siguiente:

Artículo 171.- En los centros de trabajo que, en sus procesos de producción, hacen uso, manipulan y aplican plaguicidas u otras sustancias agroquímicas se debe observar y adoptar las medidas de seguridad e higiene para garantizar la salud de los trabajadores en el desempeño de sus labores.

Capítulo I Del Etiquetado y Envasado

Artículo 172.- El empleador exigirá a su proveedor o establecimiento que todos los productos de plaguicidas adquiridos tengan en su envase una etiqueta en idioma español, de material durable y resistente a la manipulación, de forma que se identifique claramente su contenido y con las siguientes especificaciones:

- a. Nombre comercial del producto;
- b. Nombre genérico del producto;
- c. Concentración;
- d. Fecha de fabricación o formulación;
- e. Lote y fecha de vencimiento;
- f. Franja con color de toxicidad;
- g. Tiempo para ingresar al plantío después de la aplicación; y
- h. Finalidad del uso.

Artículo 173.- El empleador deberá cerciorarse que los Envases y Empaques de los Plaguicidas a adquirir estén en buenas condiciones, sellados, resistentes al tipo de plaguicidas u otras sustancias agroquímicas.

Capítulo II

De la Manipulación de los Plaguicidas

Artículo 174.- La manipulación, pesaje, reenvase y trasiego de plaguicidas se realizará de forma tal que no contamine al personal manipulador; los residuos y derrames que se originen de esta operación deben recogerse y disponerse adecuadamente, limpiándose el lugar con las precauciones requeridas.

Artículo 175.- Los centros de trabajo en que se formulen, produzcan, almacenen, distribuyan, transporten y usen plaguicidas estarán dotados de duchas y lavamanos con agua y jabón para el uso del aseo personal de los trabajadores durante su jornada laboral y después de terminada.

Capítulo III

De la Aplicación y Uso de los Plaguicidas

Artículo 176.- Los empleadores deberán de orientar a los trabajadores acerca de las precauciones que deben mantener durante la aplicación y uso de plaguicidas y deberán advertirles de los riesgos a que se encuentran expuestos en el manejo de las sustancias químicas.

Capítulo IV De los Desechos

Artículo 177.- Los envases usados y desechos en general deberán ser regresados o almacenados adecuadamente en lugares especiales para su pronta destrucción, según procedimientos que regule para su eliminación la autoridad rectora.

Además, en el TITULO II, Capítulo III: De la Salud de los Trabajadores

Artículo 23.- El empleador debe garantizar una vigilancia adecuada de la salud de los trabajadores, cuando en su actividad laboral concurren algunos elementos o factores de exposición a riesgos higiénicos industriales, de conformidad a lo dispuesto en el reglamento o normativas.

Artículo 24.- Los trabajadores tienen derecho a conocer y obtener toda información relacionada con su estado de salud, con respecto a los resultados de las valoraciones médicas practicadas, respetando siempre la confidencialidad en todos los casos.

Artículo 25.- El empleador debe garantizar la realización de los exámenes médicos pre empleo y periódico en salud ocupacional a los trabajadores que estén en exposición a riesgos o cuando lo indiquen las autoridades del Ministerio del Trabajo y el Ministerio de Salud.

Artículo 26.- El empleador llevará un expediente de cada trabajador que contenga: exámenes pre empleo, registro de accidentes, enfermedades ocupacionales y otras, e inmunizaciones. En la realización de estos exámenes de pre-empleo se atenderá lo siguiente:

a. Deberán realizarse exámenes pre-empleos de manera obligatoria a todos aquellos aspirantes a puestos de trabajo, y estos exámenes deberán estar relacionados con los perfiles de riesgos de las empresas.

b. Los exámenes médicos de laboratorio mínimos a realizar en el examen médico pre-empleo tomando en cuenta su edad, riesgos laborales y otros factores de los trabajadores serán, entre otros:

- ❖ Biometría Hemática Completa (BHC);
- ❖ Examen General de Orina (EGO);
- ❖ Examen General de Heces (EGH),
- ❖ VDRL = Sífilis;
- ❖ Pruebas de Función Renal;
- ❖ Prueba de Colinesterasa

c. El examen médico periódico se realizará de forma obligatoria a todos los trabajadores de forma anual o según criterio médico.

d. Este examen se realizará con el fin de detectar de manera precoz los efectos que pudieran estar padeciendo los trabajadores por su relación con los riesgos existentes en su puesto de trabajo.

ACTIVIDADES LABORALES EN LAS ARROCERAS

Las actividades laborales en las arroceras se dividen en dos ciclos de trabajo durante el año. Cada ciclo de trabajo dura aproximadamente 4 meses e incluye preparación de la tierra, siembra, riego y cosecha del arroz. Entre cada ciclo el personal tiene 2 meses en los cuales no se trabaja en la arrocera. Los horarios laborales inician a las 6:00 am y finaliza a las 12:00 md (a veces se extienden hasta las 2:00 pm) todos los días de la semana. Ninguno de los trabajadores cuenta con seguro médico.

El primer ciclo de trabajo generalmente inicia en noviembre y finaliza en febrero y el segundo ciclo de trabajo inicia mayo y finaliza en agosto. Durante cada ciclo laboral inicialmente se prepara la tierra antes de sembrar, en este tiempo utilizan plaguicida tipo glifosato que actúa sobre las malezas gramíneas, ciperáceas y de hojas anchas, pero no actúa sobre la semilla. Por esto generalmente se aplica 7 días antes de la labranza del suelo y siembra del arroz.

Una vez prepara la tierra y con adecuado riego e inundación del terreno se inicia la siembra del arroz, cuando germina el arroz se usan diferentes agroquímicos generalmente herbicidas y el más utilizado es el propanil.

El propanil es herbicida amida utilizado para control de gramíneas, ciperáceas y hojas anchas y es selectivo al cultivo de arroz por eso es ampliamente utilizado en los arrozales. Se aplica entre 6-7 días después de la emergencia del cultivo.

El Quinclorac 25% es un herbicida para control de malezas gramíneas y hojas anchas que se puede mezclar con el propanil, se aplica en los primeros 7 días después de la emergencia del arroz.

El Clomazone es otro herbicida utilizado, este se suele aplicar entre los días 8-12 después de la emergencia del arroz y cuando la maleza tenga máximo de 2 a 3 hojas. También es frecuente el uso de acetato de dimetilamonio (2,4 Diclorofenoxi) en el periodo entre el macollamiento y engomado del cultivo.

También es frecuente el uso de insecticidas siendo el más usado la cipermetrina, que se indica para el gusano cogollero (*Spodoptera Frugiperda*) durante los primeros 15 días, o cuando se detectan en promedio 20 larvas por m².

Durante cada ciclo la actividad laboral es diferente y variable algunos preparan la tierra, otros siembran el arroz, fumigan, retiran malezas del arroz. Sin embargo, siempre en algún momento de sus labores están en contacto con las sustancias agroquímicas. Para la preparación de los agroquímicos hay una persona encargada generalmente usan guantes y mascarillas, luego este líquido es distribuido a las diferentes bombas manuales y eléctricas para su fumigación. Generalmente no usan equipo de protección personal completo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Estudio analítico correlacional transversal prospectivo, con enfoque cuantitativo.

Área y período de Estudio: Este estudio se llevó a cabo en entre noviembre de 2022 a enero 2023 en el municipio de San Francisco Libre, Managua. Localizado a 76 kilómetros de la capital. La actividad económica fundamental del municipio se basa en la ganadería, la pesca y la agricultura. Se destacan por su importancia el cultivo de sorgo, maíz, frijoles, ajonjolí y arroz. Este estudio se realizó en trabajadores de cuatro arroceras.

Universo: El estudio se realizó en trabajadores de arroceras mayores de 15 años. Estas arroceras fueron seleccionadas de acuerdo con criterios de conveniencia (accesibilidad, factibilidad, disponibilidad), siendo una población total de 122 trabajadores, pero 10 de ellos se dedicaban al área administrativa o cocina sin estar en contacto directo con las actividades del campo, sin exposición a agroquímicos por lo que no se estudiaron. Se encontró que 112 trabajadores se exponían de alguna manera a sustancias agroquímicas.

Muestra: El tamaño de la muestra de este estudio se corresponde con el muestreo no probabilístico, usando los criterios y procedimientos descrito por Munch Galindo et al (1996), ya que se decidió estudiar al total de pacientes que por su actividad laboral se exponían a sustancias agroquímicas que fueron 112 trabajadores. A este tipo de muestreo se le denomina muestreo no probabilístico por conveniencia (Munch Galindo & Ángeles, 1996).

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

- ❖ Trabajador de la arrocera mayor de 15 años de edad.
- ❖ Trabajador 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.

Criterios de exclusión:

- ❖ Antecedente personales o familiares de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa o citocromo B5 reductasa.
- ❖ Paciente que durante el estudio abandone el tratamiento con vitamina C.

Fuente de información:

Se utilizó fuente primaria correspondiente a los datos obtenidos mediante la aplicación del cuestionario de recolección de datos y la medición de metahemoglobina por Co-Oximetría no invasiva. Tanto el cuestionario como el Co-oxímetro fueron validados mediante una prueba piloto. Además, a todos los casos de metahemoglobinemia se les realizó estudios complementarios como radiografía de tórax, electrocardiograma, biometría hemática completa y química sanguínea.

Procedimientos para la recolección de datos

Se procedió a explicar la metodología de trabajo al personal encargado de la administración de las arroceras para contar con su autorización y su apoyo. A los trabajadores que decidieron participar voluntariamente en el estudio se les entregó la hoja de consentimiento informado para que lo leyera (a quienes eran analfabetos se les facilitó la lectura del documento), y una vez que aceptaban participar en el estudio firmaron la hoja sobre la línea horizontal correspondiente. Luego se procedió al llenado del cuestionario.

Una vez llenado el formulario, se procedió a tomar signos vitales, así mismo la medición de la saturación de oxígeno y metahemoglobina con **Monitor de Oximetría y Co-Oxímetro Radical 7 Touch – Masimo**. Este equipo permite medir oximetría de pulso con curvas pletismográficas con diferentes configuraciones de perfiles. Además de medición no invasiva de metahemoglobina con licencia SpMet. ([Ver Figura 10](#))

Una vez realizada la Co-oximetría no invasiva se consideró caso de metahemoglobinemia aquellos participantes con concentraciones de metahemoglobina mayor del 2%. A estos participantes se les tomó muestra sanguínea para confirmar diagnóstico por Co-Oximetría arterial. Las muestras sanguíneas fueron tomadas en ayuno, 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 para su análisis.

Las muestras sanguíneas fueron procesadas en un equipo **RADIOMETER ABL800 FLEX** que tiene un rendimiento analítico de 128 longitudes de onda para la medición de Co-Oximetría usada por el espectrofotómetro que permite medir la Hb y las fracciones de ésta. Además, mide los valores de gases en sangre, electrolitos, metabolitos y determinación del estado ácido base. Cuenta con micromodos totalmente automatizado que reduce el riesgo de sesgos inducidos por el usuario y asegura la exactitud en muestras de tan sólo 35 µL (**Ver Figura 11**)

A todos los casos también se les realizó electrocardiograma y radiografía de tórax para descartar patología cardiopulmonar.

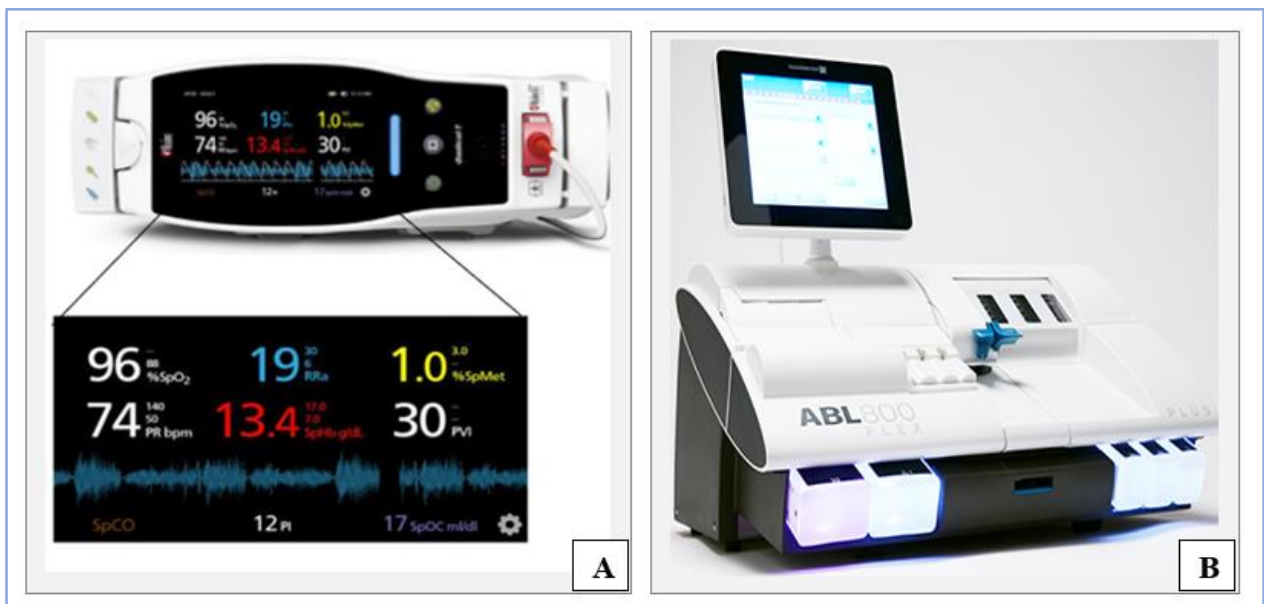
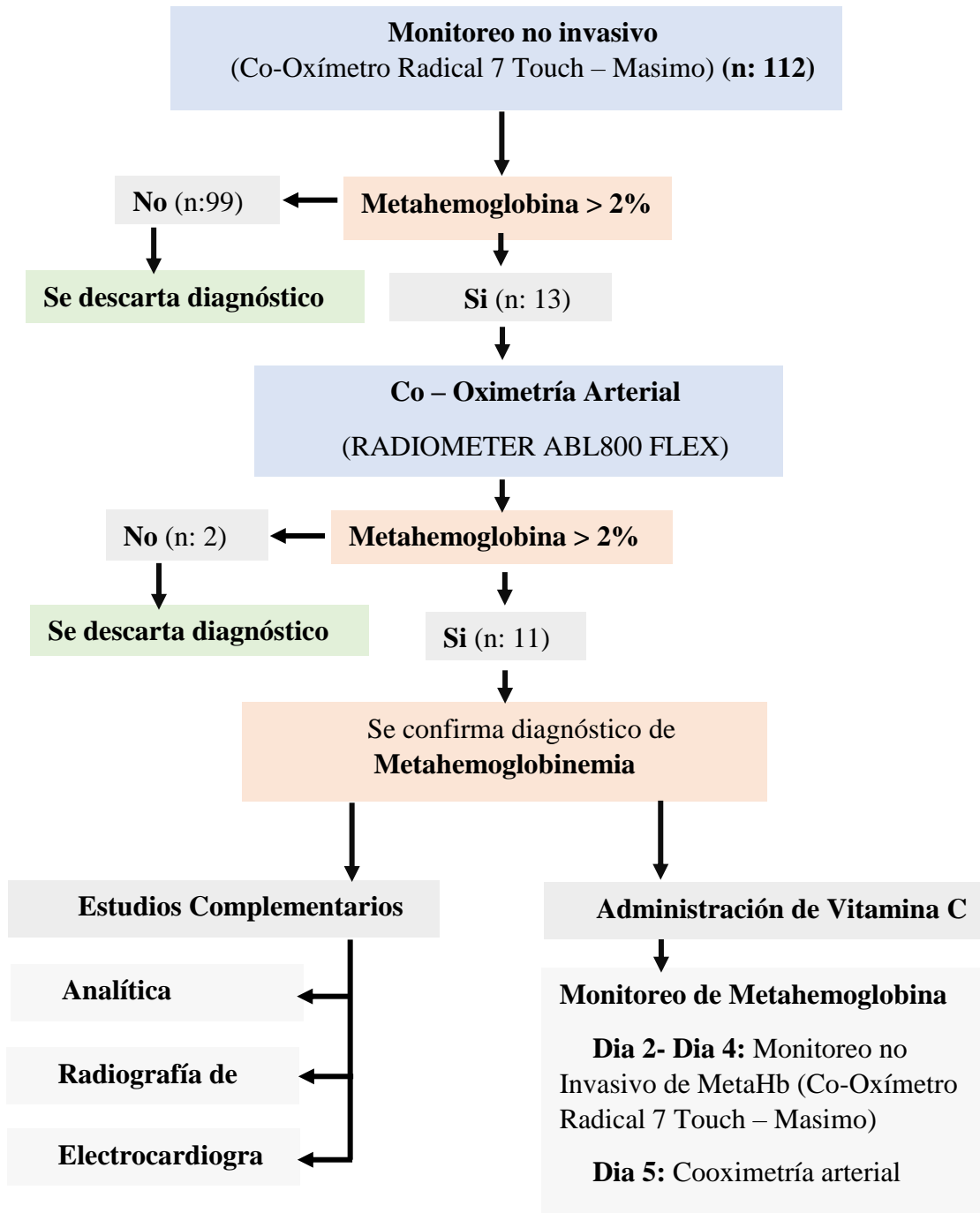


Figura 10. Monitor de Oximetría y Co-Oxímetro Radical 7 Touch - Masimo (A). RADIOMETER ABL800 FLEX (B).

Figura 11. Algoritmo de diagnóstico de metahemoglobinemia en trabajadores de arrozera, municipio de San Francisco Libre.



Consideraciones éticas

Consentimiento Informado

Antes de aplicar el cuestionario y tomar las muestras de sangre se les explicó a los participantes el objetivo y la finalidad del estudio. Se les entregó la hoja de consentimiento informado para que fuese leído y aprobado por ellos mismos. La hoja también indicaba cómo contactar a los responsables del estudio, en caso de que tuviesen preguntas u observaciones posteriormente.

Confiabilidad de los datos

Se utilizaron codificadores previamente establecidos para manejar las muestras y los cuestionarios. Sin embargo, se mantuvo un enlace con un número telefónico personal que permitía localizar a la persona en caso de necesidad de referencia médica. Todos los materiales y documentación se mantuvieron en un lugar seguro con acceso restringido. Los resultados de las muestras sanguíneas fueron analizados por personal de experiencia.

Conducta con los casos

A cada participante se le entregó personalmente los resultados de analítica sanguínea y electrocardiograma. Aquellos participantes con concentraciones de metahemoglobina mayor del 20% sintomáticos fueron trasladados a la unidad hospitalaria para manejo médico y vigilancia. Se les cumplió vitamina C a dosis de 2 gramos administrados inicialmente y luego 1 gramo cada 8 horas administrada por vía oral. Se les realizó medición de metahemoglobina diario y al completar cinco días de tratamiento con vitamina C se realizó nuevamente Co-oximetría arterial.

Para la realización de esta investigación se contó con la aprobación del comité de ética e investigaciones médicas del Hospital Alemán Nicaragüense. El estudio fue catalogado sin riesgos y carece de conflicto de intereses.

Análisis de los datos

Para el análisis de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.0.

Para establecer las características sociodemográficas de la población en estudio se realizó un análisis univariado de las variables: edad, procedencia, estado civil, nivel educativo, de las cuales se calculó las distribuciones de frecuencia y de dispersión (media, desviación típica, frecuencias absolutas, porcentaje).

Para el cálculo de la prevalencia se dividió el número de casos de metahemoglobinemia, entre el total de la población. Además, se calculó la prevalencia de la enfermedad de acuerdo con la severidad de la metahemoglobinemia considerándose leve aquellos casos con concentraciones de MetHb de 2.0 a 7.9%, moderada de 8.0 a 20% y severa > 20%

Se realizó un análisis univariado, bivariado y estratificado para las variables edad, años laborales, antecedentes patológicos, entre otras. En asociación con la concentración de metahemoglobina, tratando de encontrar la posible asociación entre los factores que aumentan el riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Para calcular las razones de prevalencia crudas y ajustadas se utilizó el módulo de modelos lineales generalizados del software SPSS versión 25.0, utilizando el modelo de regresión logística para controlar los factores confesores.

Se utilizó correlación de Pearson, intervalos de confianza al 95%, para el cual se usó un nivel de significancia de 0.05. Posteriormente se usó el programa Microsoft Excel para realizar los gráficos usando la información procesada en SPSS 25.0.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 6. Operacionalización de Variables.

VARIABLES	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE: RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
Características sociodemográficas y laborales				
Sexo	Condición orgánica que distingue a machos de hembras	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento del llenado del cuestionario.	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años Cumplido
Procedencia	Lugar donde habita el participante en el momento del estudio.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	1. Rural 2. Urbano
Escolaridad	Nivel escolar alcanzado hasta el momento, o hasta que finalizó sus estudios.	Ordinal Politómica	Independiente Cualitativa	1. Ninguno 2. Primaria incompleta 3. Primaria completa 4. Secundaria incompleta 5. Secundaria completa 6. Educación superior
Estado civil actual	Relación marital que actualmente tiene el participante	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	1. Soltero 2. Casado 3. Unión estable 4. Viuda
Años de trabajar en la arrocera	Tiempo transcurrido desde el ingreso a la arrocera hasta el momento del llenado del cuestionario.	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años de trabajo

Exposición a sustancias agroquímicas	Trabajador que se ha expuesto a sustancias agroquímicas durante su actividad laboral en la arrocera el último mes	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	1. Si 1. No
Medios de protección	Uso de medios de protección durante o después de la exposición a agroquímicos	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	1. Si 2. No
Destino de los envases de los agroquímicos	Destino de los envases de los agroquímicos posterior a su uso	Nominal Politémica	Independiente Cualitativa	1. Botan en el plantillo 2. Almacena en un lugar especial 3. Queman 4. Reutilizan 5. Otro.
Prevalencia de Metahemoglobinemia				
Fracción de metahemoglobina	Concentración de MetHb determinado por Cooximetría arterial	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	MetHb medida en porcentaje
Caso de MetHba	Fracción de MetHb mayor del 2% determinado por cooximetría arterial	Nominal Dicotómica	Dependiente Cualitativa	1. Si 2. No
Clasificación de MetHba	Clasificación de MetHba de acuerdo con la concentración de la fracción de MetHb medida por cooximetría arterial	Ordinal Politémica	Independiente Cualitativa	1. Caso leve (2.0- 7.9%) 2. Caso Moderado (8.0 - 20.0%) 3. Caso Severo (> 20%)

Características Clínicas y de Laboratorio				
Síntomas y signos presentes	Síntoma o signo que ha presentado en el último mes	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cefalea 2. Nauseas o vómitos 3. Ansiedad 4. Fatiga 5. Mareos 6. Confusión 7. Palpitaciones 8. Cianosis 9. Ninguna 10. Otro.
SO2 por pulsioximetría	Saturación de oxígeno medido por pulsioximetría	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	SO2 medido en %
SO2 por gasometría arterial	Saturación de oxígeno medido en gasometría arterial	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	SO2 medido en %
GAP de SO2 > 5%	Diferencia de saturación de oxígeno entre pulsioximetría y saturación arterial	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Hiperlactatemia	Nivel de lactato mayor a 2,0 mmol/L medido por gasometría arterial	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
ctO2 disminuido	Contenido total de oxígeno menor de 18.8 – 22.3 Vol/dL medido en gasometría arterial	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

Afinidad de la Hb por el oxígeno	Afinidad de Hb por el oxígeno de acuerdo con p50 medido en gasometría arterial. Considerándose normal un valor de p50 de 24 - 28 mmHg	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminuida 2. Normal 3. Aumentada
Oxemia	Clasificación con relación a PaO ₂ . Se considera normal un valor de PaO ₂ de 80 – 100 mmHg medido en gasometría arterial.	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperoxemia 2. Normoxemia 3. Hipoxemia
Función renal	Función renal determinada de acuerdo con la tasa de filtración glomerular según la formula CKD -EPI. Se considera TFG normal entre 90 a 120 ml/min/1.73 m ²	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	TFG medida en ml/min/1.73 m ²
Trastorno de electrolitos	Presencia de algún trastorno de electrolitos encontrada en exámenes de laboratorio	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipokalemia 2. Hiponatremia 3. Hipocalcemia 4. Hipocloremia 5. Otro.
Trastorno ácido base	Presenta algún trastorno del estado ácido base identificado por gasometría arterial	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acidosis metabólica 2. Acidosis respiratoria 3. Alcalosis metabólica 4. Alcalosis respiratoria 5. Ninguno

Factores Asociados a Metahemoglobinemia				
Antecedentes Personales patológicos	Enfermedad diagnosticada en el paciente desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. HTA 2. DM 3. EPOC 4. ERC 5. Cardiopatía 6. Anemia 7. Enfermedad congénita 8. Deficiencia de G6PDA 9. Deficiencia de CB₅ reductasa 10. Ninguna 11. Otra.
Fármacos	Ha usado algún fármaco en el último mes	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dapsona 2. Cloroquina 3. Primaquina 4. Benzocaína 5. lidocaína 6. Fenazopiridina 7. Fenacetina 8. Otros
Nivel educativo	Nivel de educación más alto alcanzado. Se consideró bajo nivel los que son analfabetos o lograron concluir solo los estudios escolares de primaria.	Ordinal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bajo nivel 2. Alto nivel
Años laborales	Tiempo transcurrido desde el ingreso a la arrocera hasta el momento del llenado del cuestionario.	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 3 años 2. < 3 años
Exposición a Plaguicidas	Nombre del plaguicida al que se ha expuesto durante su actividad laboral en la arrocera el último mes	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Propanil 2. Glifosato 3. Quinclorac 4. Clomazone 5. Cipermetrina 6. Acetato de Dimetilamonio 7. Propanil + otro plaguicida.

Medios de protección	Medio de protección que utiliza durante o después de la exposición a agroquímicos	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Traje de protección química 2. Guantes 3. Gafas 4. Mascarillas 5. Ducha 6. Cambio de ropa 7. Ninguno 8. Otro
Tratamiento con Vitamina C				
Disminución de la [MetHb]	Descenso de la [MetHb] durante el tratamiento con relación a la MetHb inicial medido en porcentaje	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Porcentaje de descenso de la MetHb
Contraindicación para tomar Vitamina C	Presenta alguna condición que contraindique el uso de Vitamina C	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Reacción adversa	Presenta cualquier tipo de reacción adversa asociada a la ingesta de Vitamina C	Nominal Politómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas 2. Vómito 3. Diarrea 4. Dolor o ardor de estómago 5. Insomnio 6. Cefalea 7. Rubor 8. Otro
Abandono de terapia	Paciente el cual abandono el tratamiento C durante el estudio	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Hiperuricemia	Paciente con niveles de ácido úrico mayor de 7.2 mg/dL posterior a la ingesta de Vitamina C	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Deterioro de función renal	Disminución de la función renal con relación a la TFG previa a la terapia con Vitamina C	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

RESULTADOS

Se realizó análisis univariado que consiste en detallar cada una de las variables estudiadas. Se analiza como variable dependiente caso de metahemoglobinemia y las variables independientes la edad, sexo, procedencia, estado civil, nivel educativo, años laborales, exposición a agroquímicos, uso de medios de protección, anemia, etc.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y LABORALES

En cuanto a las características sociodemográficas y laborales se encontró que durante el estudio 42 trabajadores se dedicaron al área de fumigado, 50 trabajadores se dedicaron a siembra y aseadores que retiraban las malezas y cuidaban el cultivo de arroz.

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 estudiados se exponen de alguna manera a sustancias agroquímicas y el 41.1% de ellos no utiliza ningún medio de protección. (**Ver Tabla 7**).

Tabla 7. Características sociodemográficas y laborales de los trabajadores de arrozceras con exposición a agroquímicos.

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%
Nivel Educativo	Ninguno	10	8.9%
	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%

Tabla 7. Características sociodemográficas de los trabajadores de arrozceras del municipio de San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

MEDIOS DE PROTECCIÓN UTILIZADOS DURANTE LA EXPOSICIÓN A AGROQUÍMICOS

En el **gráfico 1** se puede observar los diferentes medios de protección utilizado por los trabajadores 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 uso el equipo personal completo.

Gráfico 1. Medios de protección utilizado por los trabajadores de arroceras durante la exposición a agroquímicos.

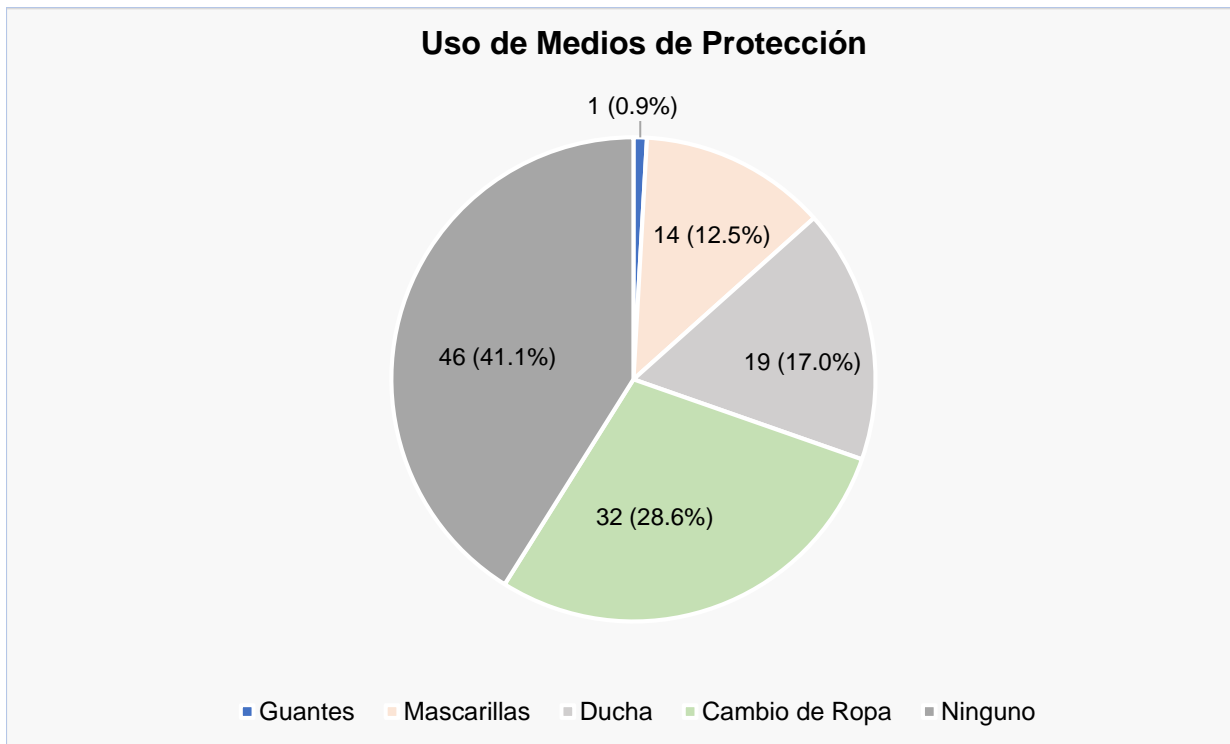


Gráfico 1. Medios de protección utilizado por los trabajadores de arroceras durante la exposición a agroquímicos, Municipio de San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

EXPOSICIÓN A AGROQUÍMICOS

El uso de agroquímicos es ampliamente utilizado en las arroceras y en este estudio se encontró que 112 (100%) trabajadores se exponían constantemente a estos. En el **gráfico 2** se observa que la mayoría de los trabajadores se exponen a Propanil (50%), seguido de Glifosato (14.3%) y Quinclorac (10.7%). También se exponen a otros agroquímicos que son 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 Quinclorac o Clomazone.

Gráfico 2. Frecuencia de uso de agroquímicos en trabajadores de arroceras.

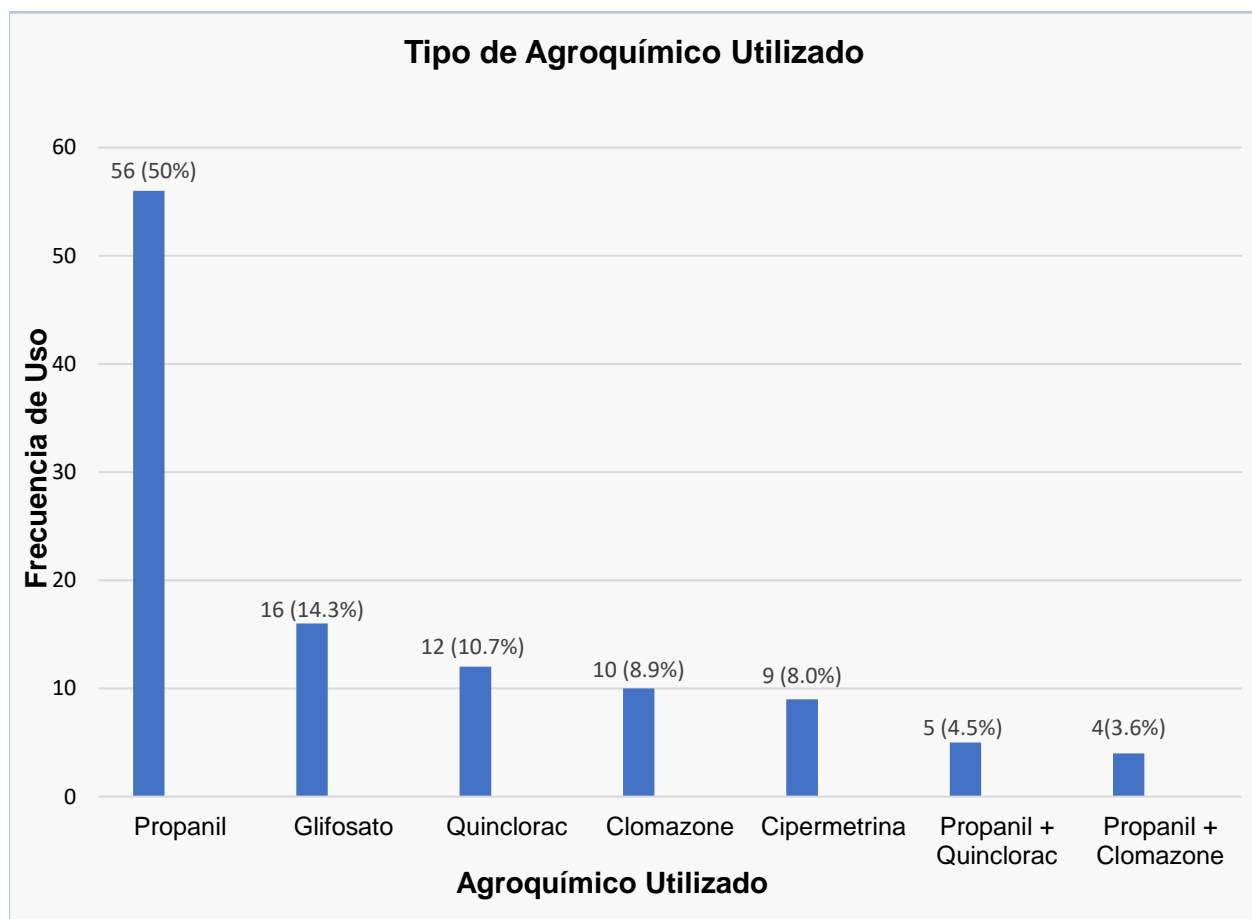


Gráfico 2. Frecuencia de Uso de Agroquímicos en trabajadores de arroceras, Municipio de San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

En la **Tabla 8** se evalúan los diferentes plaguicidas a los que están expuestos los trabajadores de arroceras. Se puede ver 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 utilizados. Por lo tanto, se infiere que aquellos trabajadores que se exponen al propanil tienen más probabilidad de presentar MetHba (p: 0.000).

Tabla 8. Exposición a plaguicidas y MetHba en trabajadores de arroceras.

Plaguicida	N (%)	Caso de Metahemoglobinemia				P Valor
		Si		No		
		N	%	N	%	
Propanil						
Si	56 (50%)	11	19.6%	45	80.4%	0.000
No	56 (50%)	-	-	-	-	-
Glifosato						
Si	16 (14.3)	0	0	16	100%	-
No	96 (85.7%)	-	-	-	-	-
Quinclorac						
Si	12 (10.7)	0	0	12	100%	-
No	100 (89.3)	-	-	-	-	-
Clomazone						
Si	10 (8.9%)	0	0	10	100%	-
No	102 (91.1%)	-	-	-	-	-
Cipermetrina						
Si	9 (8.0%)	0	0	9	100%	-
No	103 (92.0%)	-	-	-	-	-
Propanil + Quinclorac						
Si	5 (4.5%)	0	0	5	100%	-
No	107 (95.5%)	-	-	-	-	-
Propanil + Clomazone						
Si	4 (3.6%)	0	0	4	100%	-
No	108 (96.4%)	-	-	-	-	-

Tabla 8. Exposición de los plaguicidas asociados a metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras, San Francisco Libre, 2022 -2023.

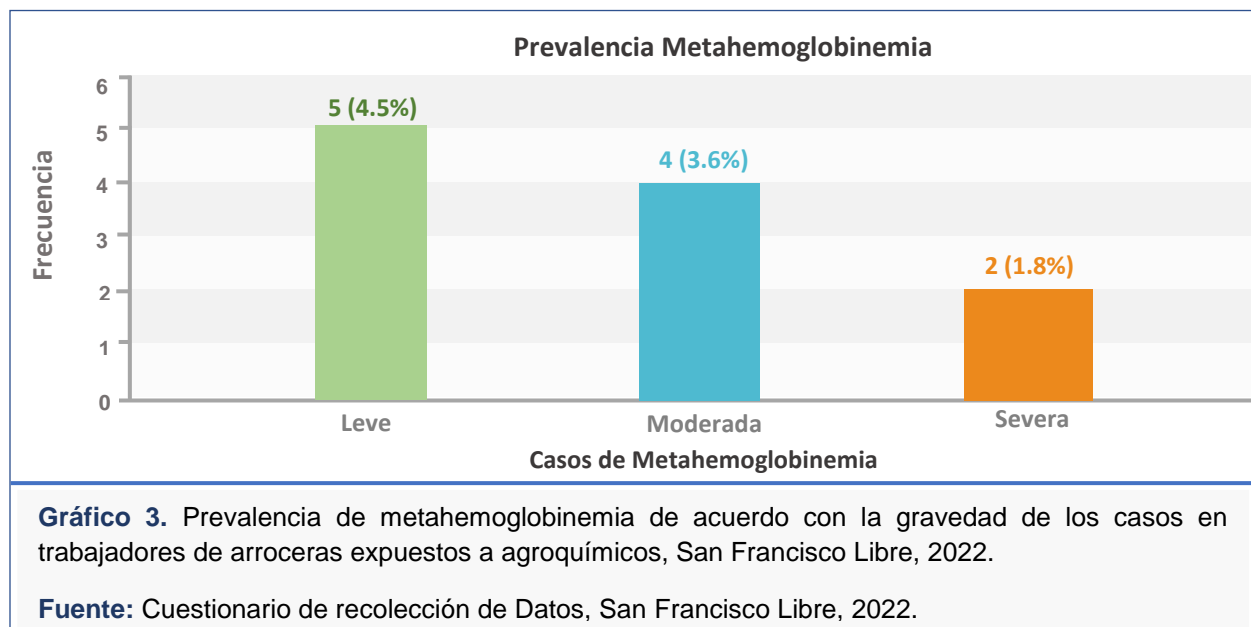
Fuente: Cuestionario de recolección de datos, San Francisco Libre, 2022 - 2023

PREVALENCIA DE METAHEMOGLOBINEMIA

Se confirmaron 11 casos de metahemoglobinemia, esto representa una prevalencia de 9.8% de la enfermedad. La concentración media de metahemoglobina 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.

En el **gráfico 3** se muestra la prevalencia de los casos de metahemoglobinemia clasificados de acuerdo con la severidad de la enfermedad. Se puede apreciar que el 4.5% presentó metahemoglobinemia leve, el 3.6% moderada, pero 2 pacientes (1.8%) presentaron metahemoglobinemia severa. 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. Se demostró que los que laboran en el área de fumigado tienen 5.2 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad (RP: 5.2; IC95% 1.309 – 21.089, p: 0.011). Además, los que laboran en siembras, retiro de malezas y cuidado de cultivo tienen mayor tendencia de presentar la enfermedad, pero no es estadísticamente significativo (RP 1.61; IC95% 0.392 – 6.680, P: 0.502).

Gráfico 3. Prevalencia de Metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras expuestos a agroquímicos.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En cuanto a las manifestaciones clínicas de los pacientes con metahemoglobinemia la mayoría de los pacientes presentan cefalea (81.8%), mareo (54.5%) y fatiga (45.5%). Sin embargo, los signos y síntomas están en relación con las concentraciones de metahemoglobina (**Ver Gráfico 4**).

En este estudio dos pacientes presentaron metahemoglobinemia severa con disnea y uno de ellos presentó concentración de metahemoglobina de 46% asociado a cianosis central con requerimiento de oxigenoterapia a alta concentración y no respondió adecuadamente al uso de oxígeno suplementario. La muestra de sangre arterial de este paciente mostró una coloración marrón chocolate, que es característico en metahemoglobinemia severa (**Ver figura 11**). Se ingreso a sala de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense para manejo médico con dosis altas de vitamina C. Este paciente se logró egresar de la unidad hospitalaria al cuarto día de estancia y se le dio seguimiento posteriormente por consulta externa.

Gráfico 4. Principales manifestaciones clínicas en trabajadores de arroceras con metahemoglobinemia adquirida.

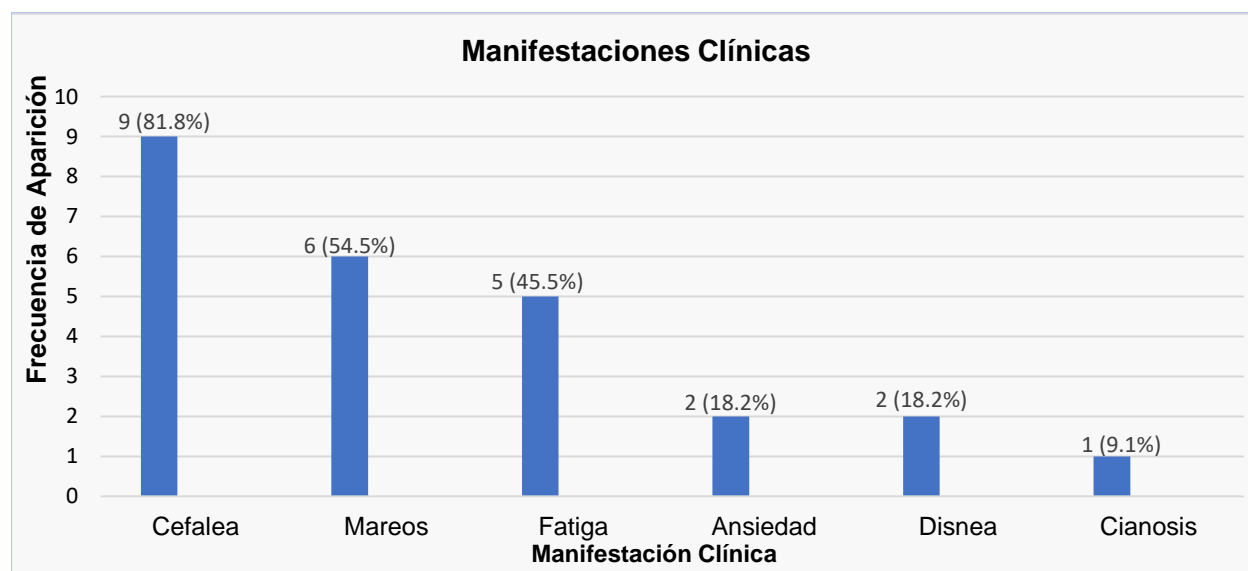


Gráfico 4. Principales Manifestaciones clínicas en trabajadores de arroceras con metahemoglobinemia adquirida, San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.



Figura 11. Sangre arterial normal vs sangre arterial con metahemoglobinemia. Se observa sangre arterial con concentración de MetHb de 1.5% (**A**), a diferencia de la sangre arterial con MetHb de 46.0% (**B**). En los casos de metahemoglobinemia severa es característico el color marrón chocolate. La muestra **B** fue tomada de uno de los casos de metahemoglobinemia incluido en el estudio.

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO

Se encontró que todos los pacientes con esta enfermedad presentan un Gradiente A-a O₂ menor de 20 mmHg lo que indica afectación extrapulmonar (ósea tanto la captación como la difusión del oxígeno a través de la membrana alveolo capilar esta normal) 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. Además, el 81.8% se encontró con hiperoxemia y el 18.2% con normoxemia y al calcular el índice PO₂ / FiO₂ todos los casos presento un índice mayor de 300 mmHg. 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%. Además, todos los pacientes presentaron hiperlactatemia (**Ver tabla 9**).

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

Tabla 9. Características gasométricas de los pacientes con metahemoglobinemia adquirida en trabajadores de arroceras expuestos a agroquímicos.

Variables		n (11)	Porcentaje
Gradiente A-aO₂	< 20 mmHg	11	100%
	≥ 20 mmHg	0	0
Oxemia	Hiperoxemia	9	81.8%
	Normoxemia	2	18.2%
SaO₂	Normal	9	81.8%
	Disminuido	2	18.2%
GAP Saturación > 5%	Si	11	100%
	No	0	0
ctO₂ Disminuido	Si	11	100%
	No	0	0
Afinidad de Hb por O₂	Disminuida	11	100%
	Normal	0	0
Hiperlactatemia	Si	11	100%
	No	0	0
Índice pO₂/FiO₂	≥ 300 mmHg	11	100%
	< 300 mmHg	0	0

Tabla 9. Características gasométricas de los pacientes con MetHba adquirida en trabajadores de arroceras, San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

ANÁLISIS BIVARIADO

En la **Tabla 2** se muestra el análisis bivariado entre la variable dependiente Caso de metahemoglobinemia y las variables independientes edad, sexo, procedencia, nivel educativo, exposición a propanil, medios de protección años laborales, anemia y enfermedad renal. Se evidencia que las variables que presentan significancias estadísticas son: **nivel educativo** ($p = 0.099$), **exposición a propanil** ($p = 0.001$), **medios de protección** ($p = 0.000$), **años laborales** (0.005), y anemia (0.002) (**Ver tabla 10**).

Tabla 10. Factores asociados a Metahemoglobinemia adquirida en trabajadores de arroceras expuestos a agroquímicos.

Variables		Caso de Metahemoglobinemia				P Valor
		Si		No		
		N	%	N	%	
Edad	≥ 30 años	4	36.4	57	56.4	0.204
	< 30 años	7	63.6	44	43.6	
Sexo	Masculino	11	100	93	92.1	0.333
	Femenino	0	0	8	7.9	
Procedencia	Rural	8	72.7	77	76.2	0.796
	Urbano	3	27.3	24	23.8	
Nivel Educativo	Bajo Nivel	8	72.7	47	46.5	0.099
	Alto Nivel	3	27.3	54	53.5	
Exposición a Propanil	Si	11	100%	46	45.4	0.001
	No	0	0	51	50.5	
Medios de Protección	No	11	100	26	25.7	0.000
	Si	0	0	75	74.3	
Años Laborales	≥ 3 años	10	90.9	47	46.5	0.005
	< 3 años	1	9.1	54	53.5	
Anemia	Si	4	36.4	0	0	0.002
	No	7	63.6	101	100	
Enfermedad Renal	Si	5	45.5	0	0	0.740
	No	6	54.5	101	100	

Tabla 10. Análisis bivariado de factores asociados a metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras, San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

En la **Tabla 11** se observa los resultados de las razones de prevalencia crudas de las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa. Se encontró que los trabajadores que tienen 3 años o más de laborar en la arrocera tienen 9.6 veces más probabilidad de desarrollar metahemoglobinemia (RPc = 9.6; IC 95%: 1.277 – 72.882).

Con relación al uso de agroquímicos la exposición a propanil aumenta 2.10 veces más probabilidad del desarrollo de enfermedad (RPc = 2.10; IC 95%: 1.710 – 2.600). Así mismo, exponerse a propanil sin ningún medio de protección aumenta 1.42 veces más la probabilidad de metahemoglobinemia (RPc = 1.42; IC 95%: 1.154 – 1.755). Con relación a las patologías encontradas los trabajadores que tienen anemia muestran 3.50 veces más probabilidad de desarrollar metahemoglobinemia (RPc = 3.50; IC 95: 1.985 – 11.292) (**Ver Tabla 11**).

Variables		Caso de MetHba n (%)	RP Crudo (IC 95%)	P Valor
Edad	≥ 30 años	4 (36.4)	0.47 (0.148 – 1.541)	0.204
	< 30 años	7 (63.6)	-	
Sexo	Masculino	11 (100)	1.11 (1.047 – 1.195)	0.333
	Femenino	0	-	
Procedencia	Rural	8 (72.7)	0.84 (0.242 – 2.969)	0.796
	Urbano	3 (27.3)	-	
Nivel Educativo	Bajo Nivel	8 (72.7)	2.76 (0.773 – 9.882)	0.099
	Alto Nivel	3 (27.3)	-	
Exposición a Propanil	Si	11 (100)	2.10 (1.710 – 2.600)	0.001
	No	0	-	
Medios de Protección	No	11 (100)	1.42 (1.154 – 1.755)	0.000
	Si	0	-	
Años Laborales	≥ 3 años	10 (90.9)	9.6 (1.277 – 72.882)	0.005
	< 3 años	1 (9.1)	-	
Anemia	Si	4 (36.4)	3.50 (1.985 – 11.292)	0.002
	No	7 (63.6)	-	
Enfermedad Renal	Si	5 (45.5)	1.50 (0.136 – 16.542)	0.740
	No	6 (54.5)	-	

Tabla 11. Factores Asociados a Metahemoglobinemia Adquirida en Trabajadores de Arroceras Expuestos a Plaguicidas en el Municipio de San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

En la **Figura 12** de análisis multivariado se calcularon las razones de prevalencia mediante una regresión logística con una varianza robusta e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). 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).

En cuanto al nivel educativo se encontró que aquellos trabajadores con bajo nivel de educación tienen más tendencia de presentar metahemoglobinemia, de igual manera los trabajadores con enfermedad renal. Sin embargo, no se considera estadísticamente significativo dado que el valor de p es mayor que 0.05.

Figura 12. Factores asociados a metahemoglobinemia adquirida en trabajadores de arrozceras con exposición a agroquímicos.

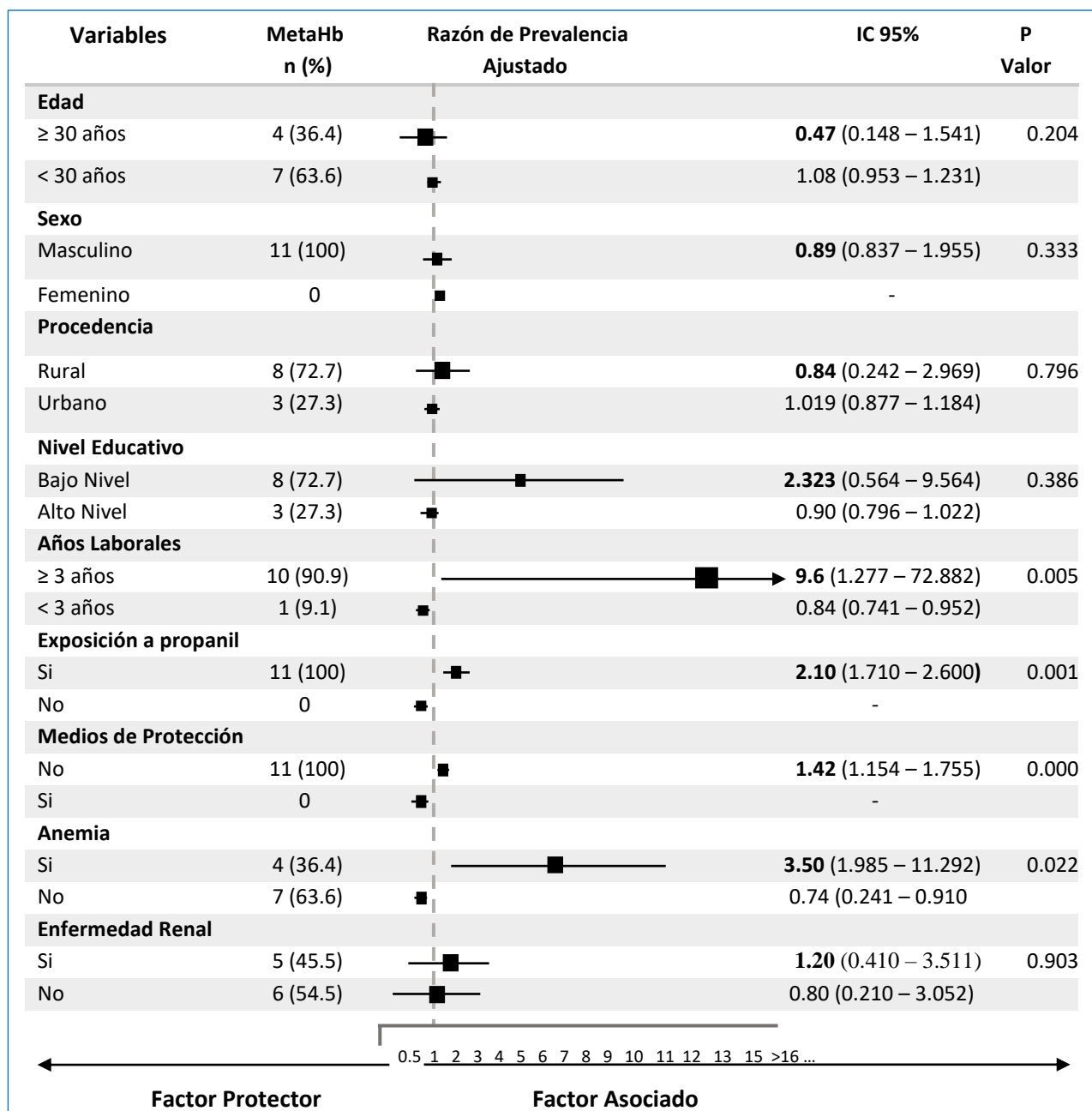


Figura 12. Diagrama de bosque de los factores asociado a metahemoglobinemia en trabajadores de arrozera, San Francisco Libre, 2022.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

RESPUESTA TERAPÉUTICA A LA VITAMINA C

Se encontró 11 casos de metahemoglobinemia, 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 por lo que se decidió usar el 50% de la dosis.

Se encontró que al tercer día de tratamiento con vitamina C a dosis altas hubo una reducción promedio del 50.16% de las concentraciones de metahemoglobina en relación con la metahemoglobina inicial, además todos los pacientes presentaron mejoría clínica notable. En el control de metahemoglobina por cooximetría arterial tomado al quinto día de haber iniciado el tratamiento se encontró que todos los pacientes presentaron concentraciones inferiores al 2%. Además, al finalizar el tratamiento a todos los pacientes se le realizó control de exámenes y no se encontró deterioro de la función renal ni aumento los niveles séricos de ácido úrico. ([Ver Gráfico 5](#)).

En la [Tabla 11](#) se muestran las concentraciones de metahemoglobina durante el tratamiento con Vitamina C.

Gráfico 5. Concentración de MetHb a durante el tratamiento con Vitamina C en MetHba Adquirida secundaria a la exposición a Propanil.

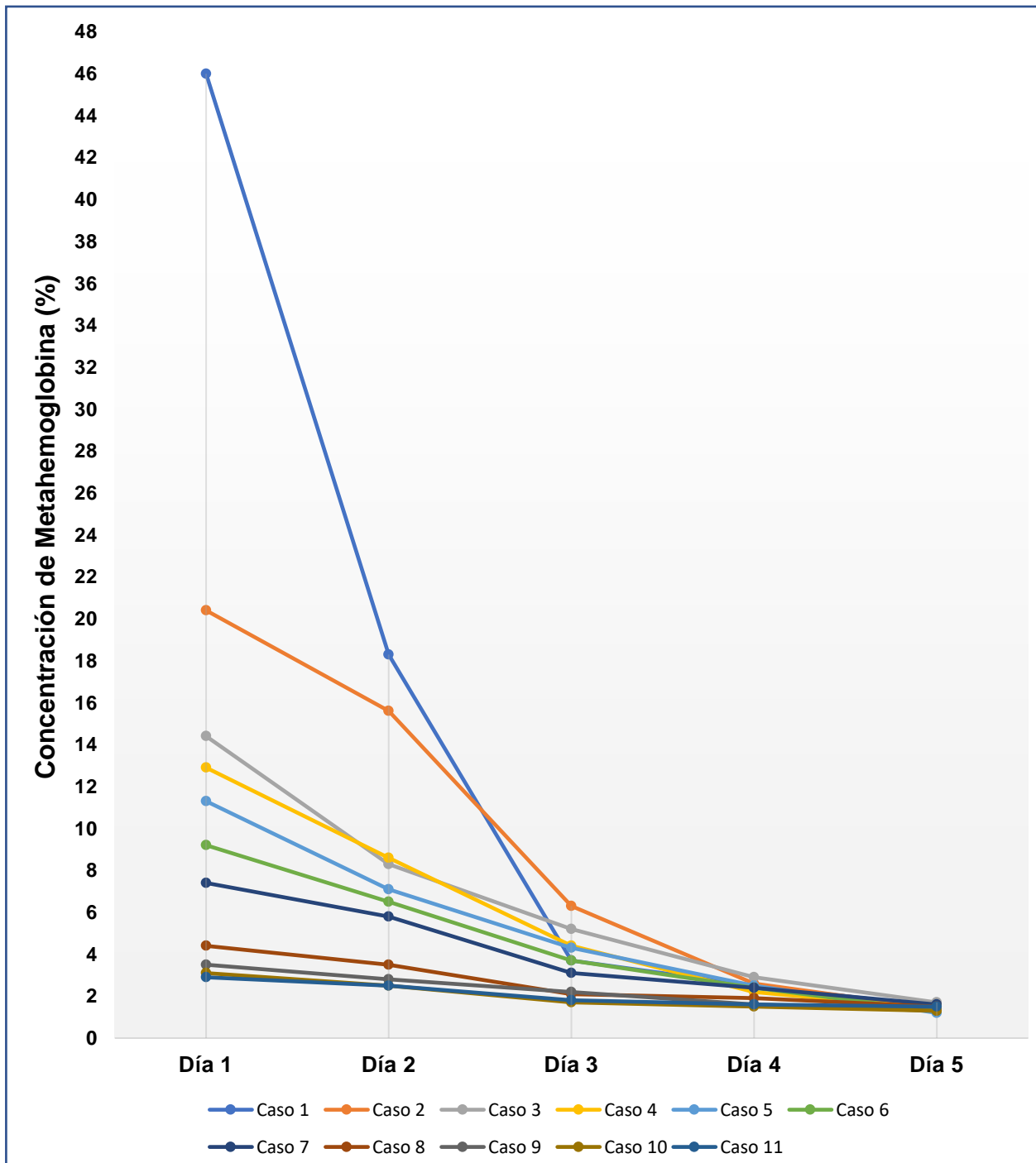


Gráfico 5. Representación semilogarítmica de la concentración de MetHb durante el tratamiento con Vitamina C en trabajadores de Arroceras con MetHba Adquirida secundaria a la exposición a Propanil.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

Tabla 11. Concentración de metahemoglobina durante el tratamiento con Vitamina C

Casos	Concentración de Metahemoglobina (%)				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Caso 1	46.0	18.3	3.7	2.5	1.5
Caso 2	20.4	15.6	6.3	2.6	1.4
Caso 3	14.4	8.3	5.2	2.9	1.7
Caso 4	12.9	8.6	4.4	2.2	1.4
Caso 5	11.3	7.1	4.3	2.5	1.2
Caso 6	9.2	6.5	3.7	2.4	1.3
Caso 7	7.4	5.8	3.1	2.4	1.6
Caso 8	4.4	3.5	2.1	1.9	1.5
Caso 9	3.5	2.8	2.2	1.6	1.3
Caso 10	3.1	2.5	1.7	1.5	1.3
Caso 11	2.9	2.5	1.8	1.6	1.5

Tabla 11. Concentración de Metahemoglobina durante los días de tratamiento con Vitamina C. Una vez confirmado el diagnóstico se inició tratamiento con Vitamina C. Los días 2,3 y 4 se realizó control de las concentraciones de metahemoglobina de forma no invasiva con Co-oxímetro Radical 7. Al día 5 de tratamiento se tomó muestra sanguínea para medir concentración de metahemoglobina por cooximetría arterial.

Fuente: Cuestionario de recolección de Datos, San Francisco Libre, 2022.

DISCUSIÓN

La metahemoglobinemia es una enfermedad poco común y de difícil diagnóstico, pero el reconocimiento oportuno es gratificante en la mayoría de los casos (Sahu et al, 2020). Las causas de la metahemoglobinemia son múltiples, entre ellos se encuentran la exposición a agroquímicos.

En cuanto a las opciones terapéuticas de esta enfermedad el azul de metileno representa la primera línea de tratamiento, siendo el antídoto más eficaz. Sin embargo, este fármaco está contraindicado en los pacientes con deficiencia de G6PD. Se conoce que en Nicaragua la prevalencia de deficiencia de G6PD es de 15% a 19.9%, siendo la más alta en todo el continente americano (Luzzatto et al, 2021), además que el azul de metileno no está disponible en todas las unidades hospitalarias.

En este estudio se incluyeron 112 trabajadores de arroceras con exposición a agroquímicos. A todos los trabajadores se les midió la concentración de metahemoglobina de forma no invasiva con Co-oxímetro radical 7. Se encontraron 13 casos de metahemoglobinemia, sin embargo, al realizar cooximetría arterial (gold estándar) solo se encontraron 11 casos de metahemoglobinemia. Se demostró que las lecturas de metahemoglobina del Co-oxímetro Radical 7 se vuelven más inexactas sobreestimando las concentraciones de metahemoglobina cuando la SO₂ disminuye por debajo del 90%. Esto es similar a lo encontrado por John R, et al (2010) que evaluaron la precisión de la metahemoglobinemia mediante cooximetría de pulso durante la hipoxia.

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 que encontró Ash-Bernal et al (2004) que analizó 2,167 pacientes en 28 meses y encontró 138 casos de metahemoglobinemia (prevalencia de 6.4%).

En cuanto al sexo la mayoría de los trabajadores de arroceras son del sexo masculino y no se encontró ningún caso de metahemoglobinemia en mujeres. Así mismo la edad promedio de los afectados fue de 37 años. Sin embargo, Ash-Bernal et al (2004)

demonstró que no hay predisposición de género y la enfermedad se presenta a cualquier edad.

En el cultivo de arroz se usan diversos agroquímicos, principalmente herbicidas. En este estudio se encontró que el propanil es el que está implicado en todos los casos de metahemoglobinemia. Esto se correlaciona con lo reportado por Fathima Shihana et al (2016) que ha considerado que el envenenamiento por propanil como un problema clínico importante alcanzando una mortalidad del 12% en Asia. Además, el propanil tiene la tasa de letalidad más alta de seguido del paraquat en Sri Lanka (Roberts et al, 2009).

La metahemoglobinemia 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 metahemoglobinemia (Roberts et al, 2009).

Se ha demostrado 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, el propanil puede inducir intoxicación en ausencia de metahemoglobinemia. 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 (Roberts et al, 2009).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad dependen de la gravedad en este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes presentaban cefalea, mareo y fatiga. Sin embargo, en los casos más graves ocurre disnea, cianosis. Esto ha sido demostrado también por otros autores como Kamal Kant et al (2020) y Ash-Bernal et al (2004). Otros autores reportan que a medida que aumentan los niveles de MetHb puede presentarse disnea, cefalea y mareos, pero con MetHb mayor del 50% puede aparecer arritmias,

acidosis, convulsiones, coma e incluso la muerte (Skold et al, 2011). Estos datos son semejantes a lo encontrado en este estudio.

Se ha demostrado que la exposición aguda de propanil en ratones genera la formación de metahemoglobina 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 metahemoglobina se debe a la dicloroanilina liberada por la acilamidasa (NCBI, 2004).

En este estudio se identifican las características encontradas en gasometría arterial de los pacientes con metahemoglobinemia. Se demuestra que todos los pacientes presentan 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 hiperoxemia y al calcular el índice PO₂ / FiO₂ todos los casos presentaron un índice ≥ 300 mmHg. 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%. Además, todos los pacientes presentaron hiperlactatemia. Datos similares fueron reportados por Cortazzo J, et al (2014) y Rodríguez et al (2019).

En el análisis multivariado se encuentra que los factores asociados a metahemoglobinemia adquirida en trabajadores de arroceras son: la exposición a propanil, tener tres o más años laborales, no usar medios de protección y anemia. Estos datos se correlacionan con lo reportado por Fathima Shihana et al (2016) en Asia que la exposición a propanil sin medios de protección es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Ash-Bernal et al (2004) también reporta que la anemia es un factor de riesgo para el desarrollo de metahemoglobinemia adquirida que está presente en el 94% de los pacientes. Además, los pacientes anémicos pueden ser más sensibles a los síntomas de la metahemoglobinemia debido a su menor reserva de la hemoglobina funcional.

En cuanto a las opciones terapéuticas de esta enfermedad el azul de metileno representa la primera línea de tratamiento, siendo el antídoto más eficaz. Sin embargo, este fármaco está contraindicado en los pacientes con deficiencia de G6PD. Se conoce que en Nicaragua la prevalencia de deficiencia de G6PD es más alta en todo el continente

americano (Luzzatto et al,2021), además que el azul de metileno no está disponible en todas las unidades hospitalarias.

En este estudio todos los pacientes con metahemoglobinemia fueron manejados con vitamina C a dosis alta. Ningún paciente reporto efectos adversos atribuidos a este fármaco, además ningún paciente abandono el tratamiento. Se demuestra que al tercer día de tratamiento con Vitamina C se logra disminuir las concentraciones de metahemoglobinemia en un 50.1% en relación con la metahemoglobina inicial y los pacientes presentan mejoría clínica significativa. Además, al quinto día de tratamiento las concentraciones de metahemoglobina disminuyen por debajo del 2%, sin presentar deterioro de la función renal ni hepática.

Dado que la prevalencia de esta enfermedad es baja solo se han publicado reporte de casos que valoran la respuesta de vitamina C. Castellano F, et al (2020) reportó un caso de metahemoglobinemia grave de origen desconocido que ante la falta de azul de metileno fue manejado con dosis altas de Vitamina C obteniendo una respuesta terapéutica favorable y mejoría clínica.

Rino P, et al (2014) reportó una serie de caso de metahemoglobinemia adquirida los cuales recibieron tratamiento con Vitamina C intravenosa y se obtuvo una adecuada respuesta terapéutica. Todos los pacientes se recuperaron por completo después de 24 horas. Además, se hace mención que la Vitamina C es una alternativa eficaz en el manejo de metahemoglobinemia adquirida si el azul de metileno no está disponible y sugiere que la infusión de Vitamina C puede estar indicada en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Lee & Park (2014) demostraron 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 mantuvo en rango normal durante seis días después de suspender el tratamiento.

Considerando que en la mayoría de las unidades hospitalarias de nuestro país no cuenta con azul de metileno para administración intravenosa, además no se dispone de la cuantificación de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa lo que limita su uso. En este

estudio se encontró buena respuesta terapéutica con la administración de vitamina C por vía oral considerándose 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 (normativa 026) disponibles en todas las unidades hospitalarias y en atención primaria de salud (MINSA, 2013).

CONCLUSIONES

- ❖ La mayoría de los trabajadores de arroceras son jóvenes del sexo masculino, y de procedencia rural. Además, la mayoría tienen tres o más años laborales, se exponen a plaguicidas principalmente a propanil y no usan el equipo de protección personal completo.
- ❖ La prevalencia de la MetHba adquirida en trabajadores de arroceras expuestos a agroquímicos es mayor a lo reportado en otros estudios.
- ❖ Las características clínicas predominante de los pacientes con MetHba son la cefalea, mareo y fatiga. Además, a mayor concentración de metahemoglobina se asocia a disnea y cianosis. Otros hallazgos fueron la hiperoxemia, GAP de saturación de oxígeno mayor del 5%, hiperlactatemia, bajo contenido arterial de oxígeno, baja afinidad de la Hb por el oxígeno y acidosis metabólica.
- ❖ Los factores asociados a metahemoglobinemia son: exposición a propanil, tener tres o más años laborales, no usar medios de protección y anemia.
- ❖ La respuesta terapéutica de la Vitamina C administrada por vía oral es similar a lo reportado en otros estudios que utilizaron vitamina C por vía intravenosa, considerándose eficaz y segura para el manejo de la MetHba adquirida secundaria a exposición a plaguicidas.
- ❖ Se rechaza la hipótesis nula y se aceptan las hipótesis alternas, dado que, si existe asociación entre la exposición a plaguicidas y MetHba en trabajadores de arroceras. Además, la Vitamina C administrada por vía oral si es efectiva y segura en el manejo de la MetHba adquirida.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones al Ministerio de Salud

- ❖ Al atender pacientes que laboran en arroceras con exposición a plaguicidas se debe en cuenta que existen causas laborales de metahemoglobinemia, por lo cual deben realizarse estudios complementarios para descartar esta enfermedad.
- ❖ Notificar los casos de metahemoglobinemia secundaria a exposición a plaguicidas al centro nacional de toxicología para el registro de esta enfermedad y a los responsable administrativo de la arrocera para fortalecer las medidas preventivas.
- ❖ Implementar equipos que permitan realizar cooximetría no invasiva para reducir costos.

Recomendaciones al Hospital Alemán Nicaragüense

- ❖ Realizar plan de intervención para capacitar a los responsables de arroceras y trabajadores sobre el uso, manipulación y aplicación de plaguicidas

Recomendaciones al Ministerio del Trabajo

- ❖ Asegurar el cumplimiento de la ley 618.
- ❖ Se sugiere incluir las concentraciones de metahemoglobina al menos una vez al año a todos los trabajadores de arroceras con exposición a plaguicidas.

Recomendaciones al empleador:

En base a la ley general de higiene y seguridad del trabajo (Ley 618) se recomienda:

- ❖ Ofrecer a los trabajadores equipo de protección personal completo al exponerse a plaguicidas.
- ❖ Acondicionar la arrocera con duchas y lavamanos con agua y jabón para el uso del aseo personal de los trabajadores durante y después de su jornada laboral.
- ❖ Realizar charlas educativas dirigidas a los trabajadores acerca de las precauciones que se deben de mantener durante la aplicación y uso de plaguicidas, así mismos advertirle de los riesgos a los que se encuentran expuestos en el manejo de las sustancias químicas.

- ❖ Regresar y/o almacenar en lugares especiales los envases usados y desechados para su pronta destrucción
- ❖ Garantizar una vigilancia adecuada de la salud de los trabajadores que se exponen a plaguicidas.
- ❖ Garantizar la realización de exámenes médicos preempleo y periódico a los trabajadores que se exponen a plaguicidas, que se incluyan los exámenes ya estipulados por la ley general de higiene y seguridad del trabajo además de solicitarse los niveles de metahemoglobina al finalizar el ciclo laboral.
- ❖ Garantizar atención médica a los trabajadores al menos una vez al año.

Recomendaciones al trabajador:

- ❖ Cumplir las órdenes e instrucciones brindadas por el empleador para garantizar su propia seguridad y salud y la de sus compañeros.
- ❖ Utilizar correctamente los medios y equipos de protección personal facilitados por el empleador, de acuerdo con las instrucciones recibidas de éste.
- ❖ Informar a su jefe inmediato cualquier situación que, a su juicio, pueda entrañar un peligro grave e inminente para la higiene y seguridad, así como los defectos que hubiera comprobado en los medios de protección.
- ❖ Asistir a los eventos de capacitación en materia de prevención de riesgos laborales. Además, seguir las enseñanzas en materia preventiva, tanto técnica como práctica que le brinde el empleador.

Recomendaciones a la Comunidad académica

- ❖ Se podría valorar el uso de vitamina C administrada por vía oral como profilaxis para metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras que se exponen a plaguicidas.
- ❖ En este estudio se encontró frecuente los trastornos de electrolitos principalmente hipokalemia e hiponatremia se sugiere ampliar la investigación científica en este grupo laboral para tratar de encontrar causas y crear medidas preventivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arva, K., & Sharma, A. (2022). A rare combination of methemoglobinemia and carboxyhemoglobinemia in pesticide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*, 62, 148.e5-148.e7. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.09.010>.
- Ash -Bernal, R., Wise, R., & Wright, S. (2004). Acquired Methemoglobinemia: A Retrospective Series of 138 Cases at 2 Teaching Hospitals. *Medicine*, 83(5), 265-273. doi:10.1016/j.annemergmed.2005.09.014
- Buchelli Ramirez, H., Fernández Alvarez, R., Rubinos Cuadrado, G., Martinez Gonzalez, C., Rodriguez Jerez, F., & Casan Clara, P. (2014). Niveles elevados de carboxihemoglobina: fuentes de exposición. *Arch Bronconeumol*, 50(11), 465-468. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.03.005>
- Chun Chan, H., Hei Hui, A., Graham, C., & Walline, J. (2019). My mother is looking blue. *World J Emerg Med*, 10(4), 251-252. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.04.011
- Carvalho, G., Marques, R., López, A., Faria, A., Noronha, J., Oehmen, A., . . . Reis, M. (2010). Biological treatment of propanil and 3,4-dichloroaniline: Kinetic and microbiological characterisation. *Water Research*, 44(17), 4980-4991. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.08.006>
- Castellano, FJ; Monges, LA; Martinez, MF; Aguirre Céliz, AI. (2020). Metahemoglobinemia Grave de Origen Desconocido: Respuesta al Tratamiento con Ácido Ascórbico. *Ludovica Pediátrica*, 23(1), 5-10. Retrieved from <https://digital.cic.gba.gob.ar/items/c78d4cba-1e60-4fbe-a3e4-6a676dbdeb45>
- CHE. (2002). *Collaborative for Health & Environment*. Retrieved from Toxicant and Disease Database: <https://www.healthandenvironment.org/our-work/toxicant-and-disease-database/>

- Chowdhary, S., Bukoye, B., Bhansali, A., Carbo, A., Adra, M., Barnett, S., . . . Leffler, D. (2013, April). Risk of Topical Anesthetic–Induced: A 10-Year Retrospective Case-Control Study. *JAMA Intern Med*, 173(9), 771-776. doi:10.1001/jamainternmed.2013.75
- CNRCST. (2022). *Libro de Registros de Herbicidas, Fungicidas, Insecticidas. Comisión Nacional de Registros y Control de Sustancias Tóxicas, Libro de Registro de Plaguicidas*. Managua, Nicaragua.
- Código del Trabajo. Ley No. 185. 05 de Septiembre de 1996 (Managua). (n.d.). Retrieved from <https://www.poderjudicial.gob.ni/cjnejava/image/codigo-trabajo.pdf>
- Cortazzo, J., & Lichtman, A. (2014). Methemoglobinemia: A Review and Recommendations for Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28(4), 1043-1047. doi:https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.02.005
- Cydulka , R., Fitch, M., Joing, S., Wang, V., Cline, D., & John, M. (2018). *Manual de Medicina de Urgencias* (8 ed.). México: McGraw-Hill: 646-648.
- Falkenhahn, M., Kannan, S., & O’kane, M. (2001). Unexplained acute severe methaemogloninaemia in a young adult. *Br J Anaesth*, 86(2), 278-280. doi:10.1093/bja/86.2.278
- Giraldo, J., Beltrán, E., Zaidiza, D., & Orjuela, C. (2019). Importancia de las rondas multidisciplinarias en unidades de cuidados intensivos direccionadas al cumplimiento de las metas internacionales de seguridad: al respecto de un caso de metahemoglobinemia en pacientes con sepsis genitourinaria. *Acta Colomb Cuid Intensivo*, 19(1), 54-58. doi:10.1016/j.acci.2018.10.001
- Hoffman, R., Howland, M., Lewin, N., Nelson, L., Goldfrank, L., & Flomenbaum, N. (2015). *Goldfrank’s Toxicologic Emergencias: Methemoglobin Inducers* (10 ed.). New York: McGraw-Hill: 1622-1630.
- INSS. (2021). *División General de Estudios Económicos: Anuario Estadístico 2020*. Instituto Nicaragüense de Seguridad Social, Managua: 1-382. Retrieved from <https://inss-princ.inss.gob.ni/estadisticas-38/393-anuario-estadistico-2020>

- Larios Ortiz, L., Ferrer Rangel, G., Himelis Fernández, L., & Gesén Peña, M. (2015). Metahemoglobinemia en un lactante por consumo de agua con alto contenido de nitratos en Camagüey. *Rev Cubana Higiene y epidem*, 53(3), 1-5. <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/50>
- Lee , K., & Park , S. (2014). High dose Vitamin C as treatment of methemoglobinemia. *American Journal of Emergency Medicine*, 1-4. doi:10.1016/j.ajem.2014.05.030
- Ley General de Higiene y Seguridad del Trabajo. (2007). *Ley No. 618. 19 de Abril de 2007 (Managua)*.
- Luzzatto, L., Ally, M., & Notaro, R. (2021). Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: American Society of Hematology. *Blood*, 1-42. doi:10.1182/sangre.2019000944
- Mansouri, A., & Lurie, A. (1993). Concise review: Methemoglobinemia. *Am J Hematol*, 42(1), 7-12. doi:10.1002/ajh.2830420104
- Munch Galindo, L., & Ángeles , E. (1996). *Métodos y técnicas de investigación*. Editorial Trillos. Tercera reimpresión.
- Ministerio de Salud (2013). Normativa 026: Lista Básica de Medicamentos esenciales (2da. ed). Managua, Nicaragua; 1 - 108.
- Nascimento, T., Lami Pereira, R., Dias de Mello, H., & Costa, J. (2008). Metemoglobinemia: do Diagnóstico ao Tratamento. *Rev Bras Anesthesiol*, 58(6), 651-664. doi:10.1590/S0034-70942008000600011
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). National Library of Medicine. (2004). Retrieved from PubChem. Data Base: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4933#section=Non-Human-Toxicity-Excerpts>

- John, R., Philip, B., & Mannheimer P. (2010). Accuracy of Methemoglobin Detection by Pulse CO-Oximetry During Hypoxia. *Anesthesia*, 111 (1), 143 -147. [10.1213/ANE.0b013e3181c91bb6](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c91bb6)
- Oanh, N., & Duc, H. D. (2021). Anaerobic Degradation of Propanil in Soil and Sediment Using Mixed Bacterial Culture. *Current Microbiology*, 78(4), 1499-1508. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00284-021-02419-7>
- Pascale, A., Echevarren, V., Pan, M., Forteza, C., & García, A. (2017). Metahemoglobinemia relacionada con ingesta de puré de acelgas. *Arch Pediatr Urug*, 88(6), 335-340. Retrieved from <https://doi.org/10.31134/ap.88.6.6>
- Pisciolaro, R., Martínez, G., Matielo, G., Barbosa, E., & Meirelles, J. (2021). Metahemoglobinemia adquirida secundária a intoxicação por nitrito de sódio: relato de caso. *JBMEDE*, 1(1), e21004. doi:<https://doi.org/10.54143/jbmede.v1i1.4>
- Rino, P., Scolnik, D., Fustiñana, A., Mitelpunkt, A., & Glatstein, M. (2014). Ascorbic Acid for the Treatment of Methemoglobinemia: The Experience of a Large Tertiary Care Pediatric Hospital. *American Journal of Therapeutics*, 21(4), 240-243. doi:[10.1097/MJT.000000000000028](https://doi.org/10.1097/MJT.000000000000028).
- Roberts, D. M., Heilmair, R., Buckley, N., Dawson, A., Fahim, M., Eddleston, M., & Eyer, P. (2009). Clinical outcomes and kinetics of propanil following acute self-poisoning: a prospective case series. *BMC Clinical Pharmacology*, 9(1), 1-13. doi:[10.1186/1472-6904-9-3](https://doi.org/10.1186/1472-6904-9-3)
- Rodríguez Chávez, Luis Ángel; Romero Díaz, Melissa Ysabel; Lozano Araujo, Víctor Alexander. (2019). Metahemoglobinemia Súbita. *Medicina Clínica Práctica*, 2(5), 96-97. doi:[10.1016/j.mcpsp.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2019.05.004)
- Sabatine, M. (2020). *Medicina de Bolsillo* (7 ed.). Barcelona, España: Wolkers Kluwer: 1-22.
- Sáez, P. O., Soto, B., Ortega, G., Díaz, R., Guevara, P., Guillén, E., . . . del Río, N. (2010). Recomendaciones para el estudio de la cooximetría: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. *SEQC*, 3(2), 1-6. Retrieved from <http://qualitat.cc/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/cooximetria.pdf>

- Sahu, K., Lal, A., Mishra, A., & George, S. (2020). Food poisoning associated methemoglobinemia: Time to wake up. *World J Emerg Med*, 11(2), 127-128. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.02.013
- Sahu, K., Mishra, A. K., Lal, A., George, S. V., & Siddiqui, A. D. (2020). Closing the saturation gap: a ten-year retrospective experience with methemoglobinemia. *Medicina Interna y de Emergencia*, 15(6), 1109-1112. doi:10.1007/s11739-020-02332-0
- Sepúlveda, R., Barnafi, E., Rojas, V., & Jara, A. (2020). Metahemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo. Reporte de un caso. *Rev Med Chile*, 148(12), 1838-1843. doi:10.4067/S0034-98872020001201838.
- Shihana, F., Dissanayake, D., Buckley, N., & Dawson, A. (2010, February). A Simple Quantitative Bedside Test to Determine Methemoglobin. *Ann Emerg Med*, 55(13), 184-189. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.07.022
- Skold, A., Cosco, D., & Klein, R. (2011). Methemoglobinemia: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *South Med J*, 104(11), 757-761. doi:10.1097/SMJ.0b013e318232139f
- Zúñiga, L., Saracini, C., Pancetti, F., Muñoz, M., Lucero, B., Foerster, C., & Cortés, S. (2021). Exposición a plaguicidas en Chile y salud poblacional: Urgencia para la toma de decisiones. *Gac Sanit*, 35(5), 480-487. doi:https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.020

Anexos

ANEXO NO. 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a los trabajadores de arroceras con exposición a agroquímicos y se les invita a participar en la investigación sobre prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemia.

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, UNAN-Managua
Facultad de Ciencias Médicas

Este Documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- Información sobre el estudio
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado.

PARTE I: Hoja de información para el participante de la investigación

Introducción:

Soy médico residente del III año de medicina interna del Hospital Alemán Nicaragüense. Estoy realizando una investigación sobre la prevalencia y factores asociados a metahemoglobinemia en trabajadores de arroceras que se exponen agroquímicos que son ampliamente utilizados en nuestro país. Le invito a participar de esta investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me informa si no entiende o tiene alguna duda para explicarle.

Propósito:

Se trata de una investigación que busca conocer la prevalencia de la metahemoglobinemia, además determinar si existe algún factor ocupacional asociado a esta enfermedad en los trabajadores de arroceras que se exponen a plaguicidas y crear medidas preventivas para disminuir la morbimortalidad. Para esto, se va a investigar a 112 trabajadores que se exponen a plaguicidas.

Esta investigación incluirá únicamente el llenado de un cuestionario, se tomará signos vitales a todos los trabajadores y se realizará un monitoreo no invasivo de los niveles de

metahemoglobina con un equipo radical 7. Si algún trabajador tiene un nivel mayor del 2% se le tomarán una muestra de sangre para confirmar el diagnóstico. Este examen se procesará en el Hospital Alemán Nicaragüense. La información que usted proporcione se mantendrá en **estricta confidencialidad**.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes. Usted recibirá el tratamiento de su condición encontrada bajo pautas nacionales. Esto significa que recibirá atención médica por especialista.

¿Su participación en la investigación tiene beneficios?

Si usted participa en esta investigación, tendrá los siguientes beneficios: cualquier enfermedad encontrada será tratada sin costo. Además, su participación ayudará a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien.

Confidencialidad:

Como esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en su comunidad. Es posible que, si otros miembros de la comunidad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. No se compartirá la identidad de aquellos que participen en la investigación. Toda la información encontrada por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial, solo los investigadores tendrán acceso a ella. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información protegida con contraseñas.

A quién contactar

Esta investigación durará aproximadamente tres meses. Se entregarán los resultados de sus exámenes personalmente. En caso de que necesitemos contactarnos, le dejaremos este documento que llamamos **Consentimiento informado**, en el cual está escrito lo que acabamos de explicarle.

Las firmas:

Formar parte en este estudio es su opción. Si usted firma este formulario significa que usted desea formar parte en esta investigación. Solo firme abajo si usted entiende la información dada a usted sobre la investigación y decide tomar parte. Asegúrese que cualquier pregunta se ha contestado y que usted entiende el estudio.

PARTE II: Formulario de Consentimiento para el participante

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____ **Fecha** ___/___/___

Día/mes/año

Si es analfabeto:

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado. El participante ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el participante ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____ **Y Huella dactilar del participante** _____

Firma del testigo _____ **Fecha** ___/___/___ **Día/mes/año:**

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado. El participante ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador _____ **Firma del investigador** _____

ANEXO 2. Instrumento de Recolección de Datos

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. de cuestionario: _____ Código del cuestionario _____

Fecha: ___/___/___ Hora: __: __ am [] pm []

Arrocera: _____ cuánto tiempo ha trabajado en la arrocera: _____

Cuántos días de la semana trabaja: _____ Hora de entrada: _____ Hora de salida: _____

❖ DATOS GENERALES

Nombres y Apellidos: _____

Dirección donde vive: _____

Procedencia: Urbana [] Rural []

Centro de Salud donde se atiende: _____

1. Edad: _____ [años]
2. Sabe leer: SI [] NO []
3. Sabe escribir: SI [] NO []
4. Último grado (año) aprobado: _____
5. Nivel educativo: Ninguno [] Primaria [] Secundaria [] Educación superior []
6. Estado civil: Soltero [] Casado [] Unión estable [] Viudo []

❖ HÁBITOS PERSONALES

7. Fuma actualmente: Si [] No [] (Si su respuesta es "NO", pase a la pregunta 11)
8. Cuántos cigarrillos fuma al día: _____ [cigarrillos/día]
9. Desde que edad comenzó a fumar: _____ [Edad en años]
10. Fumó anteriormente: Si [] No [] (Si su respuesta es "NO", pase a la pregunta 14)
11. Cuántos cigarrillos fumaba al día: _____ [cigarrillos/día]
12. Durante cuántos años fumó: _____
13. Convive o convivió con personas que fuman: Si [] No []
14. Cuántas personas fuman en su hogar _____ [Número de personas]
15. Consume algún tipo de bebida alcohólica actualmente: Si [] No []
16. ¿Qué cantidad consume? _____ Tragos [] Botellas [] Latas []
17. ¿Con qué frecuencia? Semanal [] Mensual [] Ocasional [] Anual []
18. Total de años de consumo: _____ [No. de años]

❖ ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

19. Ha padecido usted o padece, alguna de estas enfermedades (confirmado por un médico y bajo tratamiento):

- A. Hipertensión Arterial Si [] No []
B. Diabetes Mellitus : Si [] No []
C. EPOC Si [] No []
D. Enfermedad renal crónica Si [] No []
E. Cardiopatía Si [] No [] ¿qué tipo de cardiopatía? _____
F. Anemia Si [] No []
G. Transfusión sanguínea Si [] No [] ¿por qué? _____
H. Enfermedad congénita Si [] No [] ¿Cuál? _____
I. Deficiencia de G6PD Si [] No []
J. Deficiencia de CB₅ reductasa
K. Ninguna
L. Otras: _____

20. ¿Ha tomado algún fármaco en los últimos 7 días?

- A. Cloroquina Si [] No [] E. Primaquina Si [] No [] I. Dapsona Si [] No []
B. Sulfasalazina Si [] No [] F. Sulfanilamida Si [] No [] J. Sulfatiazida Si [] No []
C. Sulfametoxazol Si [] No [] G. Sulfapiridina Si [] No [] K. Fenazopiridina Si [] No []
D. Fenobarbital Si [] No [] H. Metoclopramida Si [] No []

Otros: diga cual _____

❖ ANTECEDENTES FAMILIARES PATOLÓGICOS

21. ¿Su papá, mamá o hermanos padecen de alguna enfermedad?

- A. Hipertensión Arterial: Si [] No []
B. Diabetes Mellitus: Si [] No []
C. EPOC Si [] No []
D. Enfermedad renal crónica: Si [] No []
E. Cardiopatía: Si [] No [] ¿qué tipo de cardiopatía? _____
F. Anemia Si [] No []
G. Enfermedad congénita Si [] No [] ¿Cuál? _____
H. Deficiencia de G6PD Si [] No []
I. Otras: _____

❖ EXPOSICIÓN LABORAL

A. ¿Se ha expuesto a plaguicidas en el último mes? Si [] No []
Desde cuando se expone a plaguicidas: _____ días

B. Señale que tipo de plaguicida utiliza:

- | | |
|-----------------------------|---------------|
| 1. Propanil | Si [] No [] |
| 2. Glifosato | Si [] No [] |
| 3. Quinclorac | Si [] No [] |
| 4. Clomazone | Si [] No [] |
| 5. Cipermetrina | Si [] No [] |
| 6. Acetato de dimetilamonio | Si [] No [] |
| 7. Otros: _____ | |

C. ¿Cuál es el destino de los envases usados y desechos?

- | | |
|---|---------------|
| 1. Los botan en el plantillo | Si [] No [] |
| 2. Se almacenan en lugar especial para su destrucción | Si [] No [] |
| 3. Los queman | Si [] No [] |
| 4. Reutilizan | Si [] No [] |
| 5. Otro _____ | |

D. ¿Usa Medios de Protección al exponerse a plaguicidas?: Si [] No []

E. Diga que medios de protección utiliza al exponerse a plaguicidas

- | | |
|--|---------------|
| 8. Traje de protección química | Si [] No [] |
| 9. Guantes | Si [] No [] |
| 10. Gafas | Si [] No [] |
| 11. Mascarillas | Si [] No [] |
| 12. Se baña después de fumigar | Si [] No [] |
| 13. Se cambia de ropa después de fumigar | Si [] No [] |
| 14. Otro: _____ | |

❖ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A. ¿Qué signos o signos ha presentado en el último mes?

- | | |
|----------------------|---------------|
| 3. Cefalea | Si [] No [] |
| 4. Nauseas o vómitos | Si [] No [] |
| 5. Ansiedad | Si [] No [] |
| 6. Fatiga | Si [] No [] |
| 7. Mareos | Si [] No [] |
| 8. Confusión | Si [] No [] |
| 9. Palpitaciones | Si [] No [] |
| 10. Cianosis | Si [] No [] |

Otros: _____

Signos vitales

PA: _____ mmHg FC: _____ lpm FR: _____ rpm Temp: _____ °C SO₂: _____%

B. Concentración de MetHb medida por equipo Radical 7: _____

❖ ESTUDIOS DE LABORATORIO

1. Concentración de MetHb medida por cooximetría arterial: _____
2. GAP de SO₂ > 5%: Si [] No []
3. Hiperlactatemia: Si [] No []
4. Contenido total de oxígeno disminuido: Si [] No []
5. Hiperuricemia Si [] No []
6. Tasa de Filtración Glomerular según formula CKD EPI (mL/min/1.73 m²): _____
7. Oxemia: Hiperoxemia _____ Normoxemia: _____ Hipoxemia: _____
8. Afinidad de la Hb por el O₂: Disminuida _____ normal: _____ Aumentada: _____
9. Presenta Trastorno de electrolitos: Si [] No []
Mencione que trastorno presenta: _____
10. Presenta Trastorno del Estado Ácido - Base: Si [] No []
Mencione que trastorno presenta: _____

❖ TERAPIA CON VITAMINA C

A. ¿Tiene contraindicaciones para iniciar terapia con Vitamina C? Si [] No []

1. Hipersensibilidad al fármaco: Si [] No []

2. Nefrolitiasis Si [] No []

3. Falla renal terminal Si [] No []

4. hemocromatosis Si [] No []

5. Úlcera gástrica: Si [] No []

6. Otro: _____

B. ¿Presenta reacción adversa a la Vitamina C?: Si [] No []

Indique que reacción adversa presenta:

1. Náusea Si [] No []

2. Vómito Si [] No []

3. Diarrea Si [] No []

4. Dolor o ardor de estómago: Si [] No []

5. Insomnio Si [] No []

6. Cefalea Si [] No []

7. Rubor Si [] No []

8. Otro _____

C. ¿Abandonó el tratamiento?: Si [] No []

Mencione la causa de abandono del tratamiento: _____

D. ¿Presento deterioro de la función renal al finalizar tratamiento? Si [] No []

E. ¿Presentó hiperuricemia al finalizar tratamiento? Si [] No []

Monitoreo de [MetHb] durante el tratamiento con Vitamina C				
Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
[MetHb] Inicial	[MetHb] / (% de Descenso)	[MetHb] / (% de Descenso)	[MetHb] / (% de Descenso)	[MetHb] / (% de Descenso)

EXÁMENES

Biometría Hemática completa

Biometría Hemática Completa	
Formula Roja	
Hb	gr/L
Hto:	%
VCM:	fL
CMH:	pg
Serie Plaquetaria	
Plaquetas	mm ³ x
Fórmula Blanca	
Leucocitos	mm ³ x
Neutrófilos	
Eosinófilos	
Basófilos	
Monocitos	
Linfocitos	
Química sanguínea	
Creatinina	
Ácido úrico	
Urea	
BUN	
TGO	
TGP	
CKP total	
Bilirrubinas	

Gasometría Arterial

GASOMETRIA ARTERIAL (FIO2 21%)	
Valores de Gases en Sangre	
pH	
pCO2	mmHg
pO2	mmHg
Valores de Oximetría	
ctHb	g/dL
Hctc	%
SO2	%
FO2Hb	%
FCOHb	%
FHHb	%
FMetHb	%
Valores de Electrolitos	
cK+	mmol/L
cNa+	mmol/L
cCa+	mmol/L
cCl-	mmol/L
Valores de Metabolitos	
cLact	mmol/L
ctBil	umol/L
Estado de Oxigenación	
ctO2c	%
P50c	mmHg
Estado Ácido Base	
cBase	mmol/L
chCO3	mmol/L

Radiografía de Tórax:

Electrocardiograma:
