
Intoxicación por nitratos y nitritos en pediatría: presentación de un caso y revisión

Nitrate and nitrite poisoning in children: case report and review

Raúl Ríos *
María Aráuz *
César Llanga *
Silvia Flores *

Resumen

Presentamos un paciente con metahemoglobinemia grave atendido en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), del hospital de niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de la ciudad de Guayaquil, por ingesta accidental de nitrito de sodio; además una revisión bibliográfica.

En nuestro medio no es frecuente la intoxicación por estas sustancias ya que la ingesta de agua de pozos subterráneos no es común; pero dado el aumento del consumo de embutidos (fiambres), carnes mantenidas en refrigeración y alimentos en conservas que utilizan nitratos y/o nitritos como conservantes y para mejorar las propiedades organolépticas de dichos productos, hay que tener siempre en mente esta modalidad de intoxicación, sobre todo en niños pequeños que tienen sus mecanismos de reducción de metahemoglobina (MHb) poco desarrollados, por lo que en casos graves, puede ser fatal, si no se instaura el tratamiento específico y a tiempo; de allí la importancia de contar con centros debidamente equipados en toxicología que atiendan las 24 horas y que orienten el tratamiento y ayuden a la obtención de ciertos antidotos.

Palabras clave: Nitratos. Nitritos. Metahemoglobina. Intoxicación.

Summary

We present a case of a patient with methemoglobinemia in the Intensive Care Unit due to the ingestion of sodium nitrite.

In our society the poisoning due to nitrate and nitrite is rare but due to meats maintained in refrigeration and canned foods the incidence has increased. In children methemoglobin process is not fully developed qualified medical professionals should treat this type of poisoning if the proper treatment is not given poisoning could be fatal. That is why it is very important to know that this type of poisoning exists.

Key words: Nitrate, Nitrite, Methemoglobin, Poisoning.

Introducción

En la actualidad el nitrato de sodio o de potasio se utiliza como aditivo alimentario para el “curado” de las carnes. En la industria láctea se emplea para evitar la hinchazón de algunos tipos de quesos provocada por los gases que producen los microorganismos y esto sólo cuando la leche no es de calidad microbiana excelente. La dosis de aplicación recomendada por el Comité FAO/OMS es de 200mg/l de leche empleada en la elaboración

de los quesos, la cual fue reducida en algunos países hasta 100mg/l, esperándose en el queso niveles de residuos inferiores a 50mg/kg¹².

Desde el punto de vista sanitario el nitrato es más importante como contaminante derivado de las prácticas de fertilización en la agricultura. Las hortalizas, tales como la remolacha, el rábano, la lechuga, las espinacas frescas, pueden alcanzar niveles de nitrato superiores a 3.000mg/kg^{2,12,22,24}.

En el curado de las carnes, el nitrito de sodio se usa como un aditivo alimentario multifuncional, pues actúa como agente antimicrobiano y sobre las propiedades organolépticas. La propiedad más importante del nitrito es su acción anticlostridial, particularmente contra el *Clostridium botulinum*. Los nitritos son reducidos a óxido nítrico (NO) el cual se une a la Hb y a la mioglobina para formar compuestos nitrosilados, los mismos que son los responsables de la conservación de las carnes¹⁴. En general hoy se considera que algo más de 100mg/kg son suficientes para la acción antimicrobiana, y los otros objetivos tecnológicos de los nitritos en los productos curados.

Existen algunas localidades donde se consume agua de pozos subterráneos, la misma que puede encontrarse contaminada con grandes cantidades de nitritos y/o nitratos, que al ser sometidas a hervor, aumentan su concentración; la OMS recomienda para el agua potable valores de nitritos menores a 45mg/l^{2,12,16,24}.

Otro de los usos que tienen los nitritos es que sirven como antídoto para las intoxicaciones por cianuro, generalmente se usa el amilnitrito inhalado o perlas y/o nitrito de sodio EV^{3,8,10,14}. También se lo está estudiando como protector de la barrera gástrica, para evitar la halitosis, como marcador sérico y urinario en infecciones sistémicas, etc.¹⁴.

Caso clínico

Paciente masculino de 3 años de edad, residente en área urbana cuya madre refiere que el niño presenta en forma súbita deterioro del sensorio. Al ingreso se lo observa pálido, mal patrón respiratorio, pulsos distales filiformes. Se realiza ABC; pasa a UCIP ingresando a ventilación mecánica (IPPV), administrándole expansiones con cristaloides hasta 160ml/kg, correcciones de potasio y bicarbonato de sodio EV, transfusión de glóbulos rojos concentrados (GRC), mejorando su hemodinamia, Sat: 70% por oximetría de pulso con FiO₂ de 100%.

Se reinterroga a la madre quien cree que su hijo ingirió nitrito de sodio en dosis no cuantificada que utilizan para "curado" de carne de pollo. Se realiza tratamiento con ácido ascórbico EV por no disponer de azul de metileno. El paciente se recupera en 16 horas y se realiza extubación electiva; egresa vivo a las 48 horas desde su ingreso. Los datos de

laboratorio constan en la siguiente tabla:

	04/Jul (14:00h)	04/Jul (17:00h)	05/Jul (06:00h)
pH	7,17	7,42	7,42
PaCO ₂	9,4	43,5	30,8
PaO ₂	35	207	112
Bic	11,2	14,5	21,8
EB	-18,5	-11	-3
Sat%	64,5	90,8	98,6
Hto%	27	31	31
MetaHb%	76	61,2	0,2
Na (mEq/l)	145	145	148
K	2,6	3,5	4,2
Cl	117	125	110
Lac	13,5	5,7	0,6
Glucemia (mg%)	279	118	84
/-i *+ Ca	1,05	1,66	1,2

Epidemiología

Los nitritos y nitratos son de distribución universal; sus reservorios suelen ser suelos tratados con fertilizantes, agua de pozo contaminada; se puede encontrar en conservas vegetales o embutidos de carne; accidentalmente por ingesta o contacto con preparados que los contienen, tales como anilinas, soluciones de limpieza¹¹ o por confundírselo con sal común^{12,24}; hay mayor riesgo de exposición en lactantes que viven en áreas suburbanas o rurales sin provisión de agua potable, que beben agua de pozo; drogas inhalatorias ("jack", "poppers", "aroma", "bullet")^{2,20}, no se transmite de una persona a otra.

Toxicocinética

De los nitritos ingeridos, una fracción es absorbida mediante transporte activo en la parte superior del intestino delgado, y otra puede ser biotransformada por la microflora en el conducto gastrointestinal. Los nitritos se absorben por difusión a través de la mucosa gástrica y la pared intestinal.

El nitrato puede ser fácilmente convertido *in vivo* en nitrito como resultado de la reducción bacteriana y enzimática. El 25% de los nitratos absorbidos se recicla parcialmente a nivel de las glándulas salivales y puede ser reducido a nitrito en la boca.

La transformación de nitratos a nitritos se efectúa por la acción de una enzima, la nitrato reductasa, que está presente en las plantas (como parte integrante de su metabolismo) y en las bacterias, pero totalmente ausentes en los tejidos animales.

Estas bacterias justamente están presentes en la flora de la cavidad bucal, con un pH entre 6 y 6,4 el cual es favorable para esta reacción; en el resto del tubo digestivo esta reducción a nitritos sólo es posible cuando coexisten condiciones patológicas tales como la aclorhidria gástrica, y algunas enteritis graves que ocasionan el desarrollo de una flora nitrogenada muy activa.

Los nitratos y nitritos son rápidamente distribuidos a través de los tejidos y no hay evidencias que demuestren que se bioacumulen en alguno de ellos. Los nitratos no son directamente biotransformados a otros compuestos en humanos.

El nitrato absorbido reacciona con la hemoglobina (Hb^{2+}) para formar metahemoglobina (Hb^{3+}). La MHb es la Hb cuyo átomo de hierro ha sido oxidado del estado ferroso al férrico, perdiendo la capacidad de fijar el oxígeno (O_2) necesario para la respiración tisular.

Normalmente los eritrocitos poseen MHb y el organismo con sus enzimas las reduce a Hb. Los valores normales en sangre son⁹:

Recién nacido prematuro: 2,8% (VN: 0,08 a 4,4%)
Recién nacido término: 1,5% (VN: 0,08 a 2,8%)
Adultos: 0,82% (VN: 0 a 1,9%)

La MHb además puede ser producida por los siguientes factores:

- 1) Exposición a agentes oxidantes (tóxicos y/o drogas):
 - a) Iones superóxidos
 - b) Anestésicos locales, Ej.: lidocaína, tetracaína, prilocaína, benzocaína.
 - c) Aminas aromáticas, Ej.: anilinas, tinta de sellos.
 - d) Cloratos.
 - e) Nitrobenzeno.
 - f) Fenazopiridina¹⁵.
 - g) Vasodilatadores coronarios clásicos, Ej.: nitroglicerina, nitroprusiato.
 - h) Nitritos y nitratos.
 - i) Análogos de la vitamina K⁷.
 - j) Oxido nítrico (NO)^{1,5,17,20}.

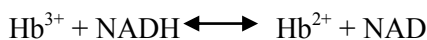
- k) Hidroxilamina.
- l) Dapsona^{5,6}.

- 2) Déficit de las enzimas necesarias para reducir la MHb o por inmadurez en el desarrollo, como en los menores de tres meses que tienen el 60% de estas enzimas con respecto al adulto.
- 3) Alteraciones congénitas de la Hb, Ej: Enfermedad de la Hb M y H^{9,19}.

Existen varios mecanismos que contrarrestan la oxidación de la Hb: enzimático y no enzimático.

Mecanismo enzimático: es el más importante, actualmente conocido como citocromo b5-MHb reductasa^{19,20}, tiene a cargo entre el 75 y 99% de la reducción de metaHb, utiliza NADH en el ciclo glucolítico^{9,12,16,19,20}, y es llevado a cabo por dos enzimas:

La más importante es la NADH deshidrogenasa I-MHb reductasa (diaforasa I o enzima de Kiese) y la diaforasa II:



En los eritrocitos de seres humanos y de casi todos los mamíferos, el segundo sistema de MHb reductasa puede activarse mediante azul de metileno, para lo cual requiere NADPH como cofactor¹⁹, por eso en pacientes con déficit de G-6-PD el azul de metileno no aumenta la tasa de reducción de la MHb. Los mecanismos por los cuales el azul de metileno logra reducir la MHb parecen ser más complejos de lo que se pensaba ya que estimula el shunt de hexosa monofosfato en los eritrocitos por diferentes vías, aún en ausencia de O_2 ²¹.

Mecanismo no enzimático: es realizado por sustancias presentes normalmente en la sangre, como el glutatión y el ácido ascórbico^{12,13,19}. Este mecanismo resulta importante cuando es excedida la capacidad del mecanismo enzimático.

Los nitratos absorbidos son excretados rápidamente por los riñones. La vida media para aclaración o depuración de nitratos a nitritos es de alrededor de 12 horas. Estudios de balance de nitrógeno indican que el 60-70% del nitrato ingerido es excretado por la orina dentro de las 24

horas. Existen evidencias de que una parte de los nitratos es eliminada a través de la leche humana.

Hay que tener en cuenta que la hemólisis suprime la actividad de la MHb reductasa y por consiguiente la capacidad reductora del azul de metileno^{4,19}.

Análisis

Para el análisis de los alimentos en general, se procede a muestras aleatorias. Existen varios métodos para la determinación del contenido de nitrato en los productos alimenticios:

- Nitración de un compuesto orgánico.
- Oxidación de un compuesto orgánico.
- Reducción del nitrato a nitrito o amoníaco.
- Determinación electroquímica.
- Espectrometría de masas.
- Dilución isotópica.
- Cromatografía iónica.
- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)¹².

Efectos biológicos

Los estudios clínicos en el hombre demuestran que la principal manifestación tóxica, debida a la ingesta de nitratos y nitritos, es la metahemoglobinemia que afecta fundamentalmente a los niños lactantes; aunque hay excepciones ocurridas por accidentes de intoxicación con nitrito en adultos. Otra de las manifestaciones especialmente en intoxicaciones agudas, es su potente acción vasodilatadora³. Esto se debe a varios factores, entre los cuales se destacan que:

- a) La Hb fetal se oxida fácilmente a MHb.
- b) Los lactantes no tienen desarrollado su sistema enzimático citocromo b5- MHb reductasa, capaz de impedir o dificultar la oxidación de la Hb.
- c) Mayor posibilidad de desarrollar acidosis metabólica por cuadros gastrointestinales (mayor formación de radical superóxido).
- d) La poca acidez del jugo gástrico, pH 4 o mayor, permite el desarrollo en el intestino delgado de bacterias (bacilos coliformes) reductoras de los nitritos a nitratos.
- e) Al incorporar grandes volúmenes de agua en sus biberones, si es que estos son preparados con agua de pozo contaminada con nitritos y/o nitratos^{9,12,16,19,20}.

La presencia de MHb provoca hipoxia por dos mecanismos:

- 1) No se transporta el O₂.
- 2) Hay un desplazamiento de la curva de disociación de la oxiHb hacia la izquierda y por lo tanto se dificulta la liberación del O₂ a los tejidos.

Dada la posibilidad de reducción de los nitratos a nitritos en el tracto digestivo en dependencia del contenido de nitrato del agua de beber, ésta, más que los alimentos a los que se ha adicionado nitrito, contribuye a la metahemoglobinemia en los lactantes.

Ha sido posible dosificar nitrato en la orina humana, por lo que su valor normal en orina es de 0,5g/día, el mismo que es derivado principalmente de los vegetales verdes².

Lo que determinó la preocupación por el consumo de nitrito y en particular por su empleo en la industria cárnica, y en menor extensión la de una alta ingestión de nitrato, ha sido la demostración de la formación de nitrosaminas en los compuestos cárnicos curados con nitrito, la síntesis de estos compuestos *in vivo* a partir de sus precursores (nitritos y nitratos entre ellos) y la potencialidad cancerígena elevada de estos compuestos N-nitrosos^{12,24}.

Clínica

Los signos y síntomas pueden aparecer de minutos a horas después de la ingesta, variando de acuerdo a la absorción de los nitratos y/o nitritos; por su acción irritante local pueden causar gastritis, náuseas y vómitos, cefalea; además desde cianosis hasta hemólisis y hemoglobinuria; hipotensión arterial, bradicardia refleja con fallo cardíaco^{2,7,9,19,20}. El cuadro puede ser agudo, por ingesta de cantidades excesivas de estas sustancias². Cuando los niveles de MHb son bajos o si se instaura el tratamiento adecuado a tiempo, la letalidad es baja entre el 2-4%.

Cuando el nivel de MHb alcanza entre 10 a 15% de la Hb el paciente presenta cianosis de mayor intensidad en mucosa oral, labios, nariz, mejillas, lecho ungueal; es de tinte gris pizarra o amarillada (cianosis periférica o acrocianosis); la sangre es achocolatada. La cianosis no mejora ni desaparece con O₂ al 100%.

Si los valores se elevan al 30 a 40% hay algunos signos de hipoxia con disnea, taquicardia, cefalea, vértigo, etc., siendo la cianosis más marcada.

Al alcanzar cifras del 50% hay depresión del SNC. Entre el 60 y 70% se producen arritmias cardíacas, fallo cardíaco, convulsiones y/o coma; cifras mayores del 70% pueden llevar a la muerte^{7,9,18,20,23}.

Diagnóstico diferencial

Intoxicaciones graves por CO, cardiopatía congénita cianótica, viremia, cuerpo extraño en vía aérea, neumopatías, sepsis^{16,23,24}.

Diagnóstico

Epidemiológico: ambiental, foco o brote accidental.

Examen clínico: cianosis (gris pizarra).

Sangre achocolatada: colocar una gota en un papel de filtro blanco y compararla con una de sangre normal, no se modifica el color al airearla, tampoco si es colocada en un tubo y la burbujeamos con O₂.

Dosaje de MHB sanguínea: por cooximetría.

Test de Brewer: si hay hemólisis conjuntamente con metahemoglobinemia, para evaluar G-6-PD²⁴.

Tratamiento

- Mantenimiento de signos vitales (ABC):
 - O₂ en alta concentración incluso ventilación mecánica (IPPV) si es necesario.
 - Estabilización cardiovascular: evitar en lo posible epinefrina y otros vasoconstrictores ya que el reflejo espontáneo usualmente genera y mantiene constricción arteriolar en la intoxicación por nitritos. Si hay bradicardia refleja se puede usar atropina. Usar sangre y expansores del plasma tanto como sea necesario².
- Si la vía de contaminación fue la cutánea, retirar la ropa y bañarle con abundante agua y jabón.
- Ingesta de leche, carbón activado, lavado gástrico y provocar catarsis.
- Azul de metileno: en metahemoglobinemias severas (mayor al 30%) o en pacientes con acidosis, anemias, trastornos

cardiorrespiratorios, lactantes con más del 20%²⁰. Se presenta en ampollas al 1%; se debe indicar 1mg/kg/dosis diluido en solución dextrosada al 10% y pasar en 15 minutos. Repetir a la hora si no hay mejoría^{9,20}.

Tener precaución de no sobrepasar de 2mg/kg/día ya que puede producir hemólisis y mayor MHB¹⁶, más aún en pacientes con antecedentes conocidos de déficit de G6PD, exposición a colorantes de anilina y uso previo de dapsona^{5,6}.

- Ácido ascórbico (vitamina C): su mecanismo de acción es más lento^{9,24} por lo cual se utiliza en casos leves, moderados o como primera elección en graves hasta conseguir azul de metileno, puede darse una dosis inicial de 500mg a 3g EV en bolo y luego 100 a 200mg/kg/día cada 4-6 horas por vía oral o EV, dosis máxima 8g/día^{9,16}.
- Oxígeno hiperbárico: el oxígeno a 4 atmósferas disminuyó la mortalidad y las concentraciones de MHB (estudio en ratones), junto con el azul de metileno parecen tener efectos aditivos en la prevención de intoxicación por nitrito¹⁹.
- Exanguinotransfusión: en pacientes que no responden al tratamiento con azul de metileno así como en pacientes que cursan con hemólisis^{4,19,20,23}.
- N-acetilcisteína: trabajos experimentales en ratones han mostrado que su uso es útil como coadyuvante al azul de metileno^{4,20}.
- Tocoferol (Vitamina E): como coadyuvante del azul de metileno, aún no se han confirmado sus beneficios⁴.

Indicaciones generales

- A la comunidad:
 - Educación para la salud mediante exposiciones, a través de los medios de comunicación.
 - Control químico del agua de consumo.
 - Correcta disposición de los pozos ciegos y los de agua de consumo.
 - Control de límites de nitratos en carnes, conservas de vegetales y agua recomendados por OMS y FAO.
- Vigilancia epidemiológica.
- Contar en nuestra ciudad con un Centro de Toxicología que funcione las 24 horas, para consultas y obtención de ciertos antidotos de

uso no habitual, esto último para todos los centros de emergencia.

Referencias bibliográficas

1. Adatia I, Cox P: Invasive and Noninvasive Monitoring. En Pediatric cardiac intensive care (Chang ed). 1a ed, Ed Williams and Wilkins, Baltimore-USA, 139, 1998
2. Arena J: Nitrites, nitrates, glyceril trinitrate. En Poisoning. Toxicology symptoms treatments (Arena ed). 4ª ed, Ed Charles C. Thomas, Illinois- USA, 449-450, 1978
3. Bettinsoli A: Manual de orientación en el diagnóstico toxicológico. 1ª ed, Ed Sanatorio Modelo Quilmes, Buenos Aires-Argentina, 267, 1997
4. Bradberry SM: Occupational methemoglobin. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. Toxicol Rev, Auckland-New Zelanda 22 (1): 13-27, 2003
5. Bucarechi y cols: Metemoglobinemia por exposição à dapsona: tratamento com carvão ativado e azul de metileno. J Pediatr, Rio de Janeiro-Brasil, 76 (4): 290-294, 2000
6. Clifton J 2nd, Leikin JB: Methylene blue. Am J Ther, Philadelphia-USA 10 (4): 289-91, 2003
7. Corrigan J Jr: Acquired methemoglobinemia. En Heart disease in infants, children and adolescents (Moss and Adams ed). 6ª ed, Ed Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-USA 2: 1452, 2001
8. Cummings TF: The treatment of cyanide poisoning. Occu Med, Londres-UK, Mar 54 (2): 82-85, 2004
9. Curci O: Metahemoglobinemia. En Toxicología (Curci ed). 1ª ed, Ed López libreros, Buenos Aires-Argentina 25-27, 1993
10. Ellenhorn M: Diagnosis and treatment of human poisoning. En Ellenhorn's medical toxicology. 2a ed, Ed Williams and Wilkins, Baltimore-USA, 1481-1482, 1997
11. Freeman L, Wolford R: Methemoglobin secondary to cleaning solution ingestion. J Emerg Med, New York-USA, Sep-Oct 14 (5): 559-601, 1996
12. García Roche M, Viduad Z, García Arteaga A: Nitritos y nitratos. En Toxicología de los alimentos (García Roche ed). 2ª ed, Ed Hemisferio Sur, Buenos Aires-Argentina 250-254, 1996
13. García Roig C: Cuidados intensivos pediátricos. 1ª ed, Ed McGraw Hill Interamericana, Santiago-Chile 111, 2001
14. Gladwin M: Haldane, hot dogs, halitosis and hipoxic vasodilation: the emerging biology of the nitrite anion. J Clin Invest, New Jersey-USA 113 (1): 19-21, Jan 2004
15. Gold NA, Bithoney WG: Methemoglobin due to ingestion of a most three pills of pyridium in a 2 years old: case report and review. J Emerg Med, New York-USA 25 (2): 143-8, Aug 2003
16. Gonzáles N, Cargnel E, Torolla J, Scrigni A: Intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes. Criterios de atención del Hospital de pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ed Fundación Hosp de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires-Argentina 2: 297-298, 2000
17. Hermon MM, et al: Methemoglobin formation in children with congenital heart disease treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery. Intensive Care Med, New York-USA 29 (3): 447-52, Mar 2003
18. Juárez A, Marquet L: Intoxicaciones en pediatría. En Manual de pediatría (Valenzuela ed). 11ª ed, Ed Interamericana McGraw-Hill, México DF 700-701, 1993
19. Klaassen C, Watkins III J: Respuestas tóxicas de la sangre. En Manual de toxicología (Casarett and Doull ed). 5ª ed, Ed McGraw Hill Interamericana, México DF 292-298, 2001
20. Matamoros M: Metahemoglobinemia. En Tratado de cuidados intensivos pediátricos (Ruza ed). 3ª ed, Ed Norma-Capitel, Madrid-España, 2: 1531-1537, 2003
21. Metz E, Balcerzak P, Sagone A Jr: Mechanisms of methylene blue stimulation of the hexose monophosphate shunt in erythrocytes. J Clin Invest, New Jersey-USA 58 (4): 797-802, 1976
22. Sánchez J, Benito J, Mintegui S: Methemoglobin and consumption of vegetables in infants. Pediatrics, Springfield-USA 107 (5): 1024-8, May 2001
23. Schwartsman S: Tratamento das intoxicações. En Intoxicações agudas (Schwartzman ed), Ed Sarvier, Sao Paulo-Brasil, 3: 33-35, 39-52, 1971
24. Talamoni M: Metahemoglobinemias. En Intoxicaciones más frecuentes en pediatría. Ed Héctor Macchi, Buenos Aires-Argentina 113-120, 1992

Dr. Raúl Ríos Méndez

Correo: riosmendez@intramed.net.ar

Fecha de presentación: 22 de diciembre de 2004

Fecha de publicación: 31 de octubre de 2005

Traducido por: Janet J. Moreno E.