**METAHEMOGLOBINEMIA, UNA ENTIDAD DE DIAGNÓSTICO COMPLEJO; REPORTE DE UN CASO.**

Título abreviado: Metahemoglobinemia, reporte de un caso.

Rodrigo A Sepúlveda1, Esteban Barnafi2, Vicente Rojas2, Aquiles Jara1.

1 Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

2 Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:

Dr. Rodrigo A. Sepúlveda

Departamento de Nefrología. Diagonal Paraguay 362, piso 4. Santiago, Chile

Fono: +56-2-3543229

Celular: 56-9-76608484

Email: rrsepulveda@uc.cl

Los autores declaran que no hubo aportes financieros externos en la realización de este trabajo, ni conflictos de interés.

Recuento de Palabras: 1499

Número de Tablas: 1

Número de Figuras: 1

**METHEMOGLOBINEMIA, A COMPLEX DIAGNOSTIC ENTITY; REPORT OF A CASE**

ABSTRACT

Methemoglobinemia is a rare condition that, if not diagnosed can lead to serious consequences. We present a case to show the clinical picture, diagnostic and therapeutic approachment of this pathology to the medical community.

A 64-year-old woman with history of allergy to sulfa drugs and a recent diagnosis of a small vessel vasculitis (ANCA-p) who started induction therapy with corticosteroids and rituximab. Due to the need for infectious prophylaxis, and taking into account its history, dapsone is administered instead of cotrimoxazole after G6PDH control, which is normal.

During the admission to the hospital for her second dose of rituximab, and asymptomatically, she persistently presented a pulse oximetry <90% despite the administration of O2. For this reason it is decided to cancel the infusion and study the patient. The arterial gasometric study by direct potentiometry reveals an O2 saturation of 98%, with a saturation gap> 5%. With the history of the use of dapsone, it was suspected a methemoglobinemia which is confirmed by co-oximetry (methemoglobinemia 9%).

The dapsone was suspended and one week later, was admitted to the hospital again for receive the dose of rituximab. Its methemoglobinemia was controlled, resulting in 0%.

Although in this case, the suspicion and handling were timely, it is important to explain when to suspect, what tests to do, what results make us suspect this condition, how the pathology is confirmed and how is the appropriate management; since failing to handle it can have serious consequences for patients.

Key Words: Methemoglobinemia, Dapsone, Oximetry, Methylene Blue

**RESUMEN**

La metahemoglobinemia es un cuadro raro que, de no ser diagnosticado, puede traer graves consecuencias. Presentamos este caso para dar a conocer el cuadro clínico, enfrentamiento diagnóstico y terapéutico de esta patología.

Mujer de 64 años con antecedente de alergia a sulfas y reciente diagnóstico de vasculitis de vaso pequeño (ANCA-p). Inicia tratamiento de inducción con corticoides más rituximab. Por necesidad de profilaxis infecciosa, y tomando en cuenta sus antecedentes, se administra dapsona en vez de cotrimoxazol posterior a control de G6PDH, que resulta normal.

En contexto de su segunda administración de rituximab, y en forma asintomática, se pesquisa una oximetría de pulso persistentemente <90% pese al aporte de O2. Por este motivo se decide suspender la infusión y estudiar a la paciente. El estudio gasométrico arterial por potenciometría directa revela una saturación de O2 de 98%, objetivándose un gap de saturación >5%. Con el antecedente de uso de dapsona, se plantea una metahemoglobinemia la cual es confirmada mediante co-oximetría (metahemoglobinemia 9%).

Se suspendió la dapsona y al re-hospitalizarse una semana más tarde para recibir la dosis de rituximab se controla su metahemoglobinemia que resulta 0%.

Si bien en este caso la sospecha fue oportuna y el manejo rápido, es importante explicitar cuándo sospechar, qué exámenes pedir, qué resultados nos hacen sospechar de esta condición, cómo se confirma la patología y cuál es el manejo apropiado; ya que de no manejarlo puede traer graves consecuencias para los pacientes.

Palabras clave: Metahemoglobinemia, Dapsona, Oximetría, Azul de Metileno.

**INTRODUCCIÓN**

La metahemoglobinemia es una alteración en la hemoglobina que afecta su función de transporte de oxígeno (O2) hacia las células. Si bien, este cuadro es raro puede tener graves consecuencias, incluso mortalidad, motivo por el cual debe ser conocido por todo médico.

Al desconocimiento de esta entidad clínica se agrega otro factor que dificulta el diagnóstico, y es que los exámenes de uso habitual no permiten reconocer esta patología. Además de sospechar una metahemoglobinemia, se necesita estudiarla dirigidamente para poder diagnosticarla.

Presentamos un caso, en donde se logró sospechar, diagnosticar y tratar satisfactoriamente un cuadro de metahemoglobina, que si bien, no comprometía la vida del paciente; pudo hacer incurrir en prácticas médicas, que asociadas a esta condición, pusieran en riesgo la integridad del paciente.

**CASO CLÍNICO**

Mujer de 64 años con antecedentes de hipotiroidismo, alergia a sulfas y vasculitis de vaso pequeño (ANCA-p). Este diagnóstico se había realizado recientemente en contexto de rinorrea mucopurulenta, compromiso del estado general, elevación de parámetros inflamatorios con exámenes reumatológicos compatibles y alteraciones urinarias persistentes (hematuria y proteinuria, sin deterioro de función renal). Destaca una enfermedad pulmonar intersticial difusa incipiente en un control tomográfico y una biopsia renal que objetivó glomerulonefritis crescéntica necrotizante.

Se inició tratamiento con corticoides más rituximab. Evoluciona favorablemente, clínicamente asintomática y con normalización de los parámetros inflamatorios. Por la inmunosupresión más corticoterapia se agregó omeprazol, calcio-vitamina D y dapsona. Este último en reemplazo de cotrimoxazol por antecedente de alergia a sulfas. Previo a iniciar dapsona se evaluó la actividad de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) que resultó en 18 minutos (normal: 10-20 minutos).

La paciente ingresa estable y clínicamente asintomática para su segunda dosis de rituximab. Bien perfundida, sin palidez, con piel y mucosas rosadas, sin alteraciones respiratorias y sin infecciones intercurrentes. En el control de signos vitales se objetiva: temperatura 36ºC, presión arterial 116/76 mmHg, frecuencia cardiaca 74 lpm, frecuencia respiratoria 18 rpm y oximetría de pulso con saturación de 86%. Se administra O2 por naricera a 3 L/m. Pese a registrar oximetría de pulso en varios sitios y con distintas máquinas el valor siempre resulta alterado (<90%).

Por los antecedentes de la paciente se decide postergar la infusión de rituximab y estudiar con una nueva tomografía computada de tórax que no muestra cambios respecto a estudios previos. Gases arteriales mediante potenciometría directa: pH 7,46, HCO3- 27 mEq/L, PaCO2 38 mmHg, PaO2 101 mmHg, saturación arterial de O2 (SaO2) 99%.

Por el uso de dapsona y gap de saturación se sospecha presencia de metahemoglobinemia la cual es confirmada mediante Co-oximetría por espectofotometría; resultando metahemoglobina 9% (normal 0 – 1,5) y carboxihemoglobina 1,7% (normal <5%).

Con estos hallazgos, se suspende la dapsona y la paciente es hospitalizada 1 semana después para recibir la dosis de rituximab. En esta oportunidad se controla la metahemoglobinemia que resulta 0%.

**DISCUSIÓN**

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 incrementará el contenido de oxígeno.

La hemoglobina se une al oxígeno gracias a que posee 4 moléculas de fierro. Para que esta unión se lleve a cabo, el fierro 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 fierro en estado Fe+3, el resto (Fe+2) aumenta su afinidad por el O21. Es decir, la hemoglobina con fierro oxidado, transporta menos oxígeno y no lo entrega a los tejidos2,3.

La hemoglobina que porta fierro oxidado se denomina metahemoglobina (metaHb). Normalmente, se produce espontáneamente a velocidad de 3% de la Hb circulante al día1. Afortunadamente, el eritrocito tiene una maquinaria enzimática que reduce la Hb oxidada manteniendo los niveles normales de metaHb en sangre <1%3.

Quien reduce la metaHb para devolver el fierro a su estado ferroso es el Glutatión reducido. A su vez, 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 1). La glicólisis anaeróbica también genera moléculas de alto poder reductor (NADH). Normalmente, éstas 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. La reducción de metaHb a partir de NADH se realiza mediante la enzima Citocromo-b5 reductasa (Cb5R) (Figura 1).

Para que exista un exceso de metahemoglobina en sangre, debe estar alterada su reducción y/o existir una sobreproducción de ésta. Los defectos en la reducción de metaHb generalmente son trastornos genéticos: como déficit de enzimas G6PDH y Cb5R. La sobreproducción de metaHb se observa cuando existen condiciones “oxidantes” (Tabla 1)3-6.

Clínicamente, la cianosis se hace evidente con una metahemoglobinemia de 8-12%, pero genera síntomas recién con niveles >15%4. Los primeros síntomas son cefalea, debilidad, fatiga, aturdimiento, mareo, ansiedad. Posteriormente aparecen alteraciones derivadas de hipoxia: taquicardia, taquipnea, disnea, compromiso de conciencia, síncope, arritmias, disfunción orgánica, insuficiencia respiratoria y acidosis láctica7. Una metahemoglobinemia severa (>60%) se asocia a coma, convulsiones y muerte1,3,8.

Además del cuadro clínico, el primer acercamiento a un paciente con metahemoglobinemia será una oximetría de pulso alterada. Este equipo emite 2 longitudes de onda (660 y 940 nm) que atravesarán 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”. 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 indicará más oxihemoglobina. Así, esta razón es proporcional a la saturación de oxígeno de la hemoglobina (sin indicar cuál es su concentración)9. La metahemoglobina 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 metahemoglobina3,10.

La Co-oximetría en sangre es una técnica que permite detectar directamente metahemoglobina ya que emite varias longitudes de onda pudiendo reconocer: oxihemoglobina, desoxihemoglobina, metahemoglobina y carboxihemoglobina11.

La medición tradicional de gases arteriales en sangre cuantifica directamente pH, PaO2, PaCO2 y concentración de Hb. El bicarbonato, exceso de base y SaO2 corresponden a estimaciones a partir de los parámetros medidos. Para la SaO2 se asume un estado “normal” de la hemoglobina y su capacidad de unión a O2, calculándolo según el O2 disuelto en sangre (PaO2) y concentración de Hb. Por este motivo, la oxihemoglobina resulta “falsamente normalizada”. Un gap de saturación >5%, entre la SaO2 obtenida desde gases arteriales versus la SaO2 entregada por oximetría de pulso; es sugerente de una metahemoglobinemia3,10.

El tratamiento en metahemoglobinemia inducida por drogas debe ser la suspensión del agente causal. Sin embargo, se debe administrar azul de metileno 1% en infusión IV a pacientes con niveles >30% o >20% si presentan síntomas (considerar valores más bajos en casos de anemia o enfermedad cardiopulmonar concomitante). Su acción permite convertir prontamente toda la hemoglobina oxidada a reducida por reacciones dependientes de NADPH12. Se administra 1-2 mg/kg durante 5 minutos, disminuye significativamente los niveles en una hora y es posible repetir la dosis en 30 minutos3. Sin embargo, el azul de metileno puede ser deletéreo en déficit de G6PDH, ya que favorece la aparición de hemólisis13. Otro tratamiento es el ácido ascórbico pero requiere altas dosis IV o tratamientos prolongados VO14. El azul de metileno es más útil en metahemoglobinemias agudas adquiridas, mientras el ácido ascórbico VO puede emplearse en cuadros crónicos y genéticos.

En nuestra paciente, la causa de metahemoglobinemia fue la dapsona. Este fármaco oxidante, tiene una capacidad de inducir metahemoglobinemia en forma dosis dependiente, siendo más vulnerables aquellos pacientes que tienen déficit en la actividad de la enzima G6PDH y/o anemia1,15. También puede producir hemólisis extravascular por estrés oxidativo eritrocitario severo16.

La dapsona se utiliza para el tratamiento y profilaxis de lepra, malaria, neumonía por P. jiroveci y dermatitis herpetiforme, entre otros cuadros17. Tiene una vida media prolongada gracias a su circulación enterohepática, por lo que continúa presente en la sangre luego de su suspensión y sus niveles rebotan luego del tratamiento con azul de metileno3. Es la causa más frecuente de metahemoglobinemia adquirida, con un 42% de los casos18. La asociación de cimetidina al tratamiento con dapsona podría evitar la aparición de metahemoglobinemia15,17.

Nuestra paciente se encontraba asintomática, en otras series se describe al menos cianosis y/o disnea17,19. Fue el gap de saturación lo que permitió sospechar el diagnóstico. Como la metaHb era <30%; sólo fue necesario suspender el fármaco para tratarla adecuadamente. No se utilizó azul de metileno ni ácido ascórbico. Algunos de los casos descritos en la literatura se complican con hemólisis17, daño macular, falla renal aguda20 y neuropatía periférica21. Afortunadamente, ninguna de estas complicaciones ocurrió en nuestra paciente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Umbreit J. Methemoglobin--it's not just blue: a concise review. *Am J Hematol* 2007;82 (2): 134-44.
2. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993;42 (1): 7-12.
3. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999;34 (5): 646-56.
4. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: Part II: specific poisonings. *Chest* 2003;123 (3): 897-922.
5. Kaushik P, Zuckerman SJ, Campo NJ, Banda VR, Hayes SD, Kaushik R. Celecoxib-induced methemoglobinemia. *Ann Pharmacother* 2004;38 (10): 1635-8.
6. Fung HT, Lai CH, Wong OF, Lam KK, Kam CW. Two cases of methemoglobinemia following zopiclone ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46 (2): 167-70.
7. Margulies DR, Manookian CM. Methemoglobinemia as a cause of respiratory failure. *J Trauma* 2002;52 (4): 796-7.
8. Jaffé ER. Methemoglobin pathophysiology. *Prog Clin Biol Res* 1981;51: 133-51.
9. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015;19 (1): 272.
10. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003;123 (2): 577-92.
11. Mathews PJ. Co-oximetry. *Respir Care Clin N Am* 1995;1 (1): 47-68.
12. Jaffé ER, Neurmann G. A comparision of the effect of menadione, methylene blue and ascorbic acid on the reduction of methemoglobin in vivo. *Nature* 1964;202: 607-8.
13. Rosen PJ, Johnson C, McGehee WG, Beutler E. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 1971;75 (1): 83-6.
14. Eder HA, Finch C, McKee RW. Congenital methemoglobinemia. A clinical and biochemical study of a case. *J Clin Invest* 1949;28 (2): 265-72.
15. Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993;129 (5): 507-13.
16. Castillo RA, Hernández B, Sierra E, Rodríguez E, Arreguin R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. *Int J Mol Sci* 2016;17 (12): 2069.
17. Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB. Dapsone-induced methemoglobinemia: a primer for clinicians. *Ann Pharmacother* 2011;45 (9): 1103-15.
18. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004;83 (5): 265-73.
19. Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia: case of the blue lady. *Can Fam Physician* 2013;59 (9): 958-61.
20. Kenner DJ, Holt K, Agnello R, Chester GH. Permanent retinal damage following massive dapsone overdose. *Br J Ophthalmol* 1980;64 (10): 741-4.
21. Abhayambika K, Chacko A, Mahadevan K, Najeeb OM. Peripheral neuropathy and haemolytic anaemia with cherry red spot on macula in dapsone poisoning. *J Assoc Physicians India* 1990;38 (8): 564-5.

**TABLAS**

Tabla 1. Condiciones oxidantes inductoras de Metahemoglobinemia

|  |  |
| --- | --- |
| Drogas | Azul de metileno (en deficiencia de G6PDH)  Benzocaína  Bupivacaína  Celecoxib  Cloroquina  Dapsona  Dinitrato de isosorbide  Fenacetina  Fenazopiridina  Fenitoína  Flutamida  Lidocaína  Menadiona  Metoclorpramida  Nitrato de plata  Nitroglicerina  Nitroprusiato  Popper (nitratos)  Prilocaína  Primaquina  Sulfas (sulfametoxazol)  Sulfonamidas  Zopiclona |
| Tóxicos y contaminantes ambientales | Acetanilida  Aguas o alimentos contaminados con nitratos  Aloxana  Anilinas  Arsano  Benceno y derivados  Bromatos  Cloratos  Fenilhidrazina  Fenol  Ferricianuro de potasio  Herbicidas (Diquat, Paraquat)  Hidroxilamina  Lubricantes para aumentar octanaje en gasolinas  Naftalina  Nitratos (nitroalcano, nitrofurano, nitrato de metilo, óxido nítrico, nitroetano, nitrobenceno, nitrato de amilo, nitrato de butilo, nitrato isobutílico, nitrato de sodio, nitrato de plata, dinitrofenol, dinitrotolueno)  Pesticidas  Sales de cobre  Trinitrotolueno  Veneno de *Loxosceles gaucho* |
| Alimentos | Habas (vicina) |
| Enfermedades sistémicas | Acidosis metabólica severa  Infección intestinal por bacterias productoras de nitritos  Infección severa |

**FIGURAS**

FIGURA 1

