

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

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

³Interno de Medicina.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Dr. Rodrigo A. Sepúlveda
Departamento de Nefrología,
Diagonal Paraguay 362, piso 4.
Santiago, Chile.
rrsepulveda@uc.cl

Metahemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo. Reporte de un caso

RODRIGO A. SEPÚLVEDA¹, ESTEBAN BARNAFI^{2,a},
VICENTE ROJAS^{2,a}, AQUILES JARA¹

Methemoglobinemia caused by dapsone. Report of one case

Methemoglobinemia is a rare condition with serious consequences if not diagnosed. We report the case of a 64-year-old woman with a 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 considering her history, dapsone was administered instead of cotrimoxazole after ruling out glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. During the admission to the hospital for her second dose of rituximab, and while being asymptomatic, she persistently presented a pulse oximetry < 90% despite the administration of O₂. Therefore, the infusion was postponed to study the patient. The arterial gasometric study by direct potentiometry revealed an O₂ saturation of 98%, with a saturation gap > 5%. Considering the use of dapsone, a methemoglobinemia was suspected and confirmed by co-oximetry (methemoglobinemia 9%). Dapsone was suspended and one week later, her methemoglobinemia was absent.

(Rev Med Chile 2020; 148: 1838-1843)

Key words: Blood Gas Analysis; Dapsone; Methemoglobinemia; Methylene Blue.

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). Destacaba una enfermedad pulmonar intersticial difusa incipiente en un control tomográfico y una biopsia renal que objetivó glomerulonefritis crescética necrotizante.

Se inició tratamiento con corticoides más rituximab. Evolucionó de manera favorable, clínicamente asintomática y con normalización de los parámetros inflamatorios. Por la inmunosupresión más corticoterapia se agregó omeprazol, calcio-vitamina D y dapsona. Esta última 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 min).

La paciente ingresó 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 objetivó: temperatura 36°C, presión arterial 116/76 mmHg, frecuencia cardíaca 74 lpm, frecuencia respiratoria 18 rpm y oximetría de pulso con saturación de 86%. Se administró O₂ por naricera a 3 L/m. Pese a registrar oximetría de pulso en varios sitios y con distintas máquinas, el valor siempre resultaba alterado (< 90%).

Por los antecedentes de la paciente se decidió postergar la infusión de rituximab y estudiar con una nueva tomografía computada de tórax, que no mostraba 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 espectrofotometría; resultando metahemoglobina 9% (normal 0-1,5%) y carboxihemoglobina 1,7% (normal < 5%).

Con estos hallazgos, se suspendió la dapsona y la paciente fue hospitalizada 1 semana después para recibir la dosis de rituximab. En esa oportunidad se controló la metahemoglobinemia que resultó 0%.

Se obtuvo el consentimiento de la paciente para reportar el caso.

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 (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 O₂¹. Es decir, la hemoglobina con hierro oxidado transporta menos oxígeno y no lo entrega a los tejidos^{2,3}.

La hemoglobina que porta hierro oxidado se denomina metahemoglobina (metaHb). Normalmente, se produce de manera espontánea 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 hierro 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, 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. 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 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 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,

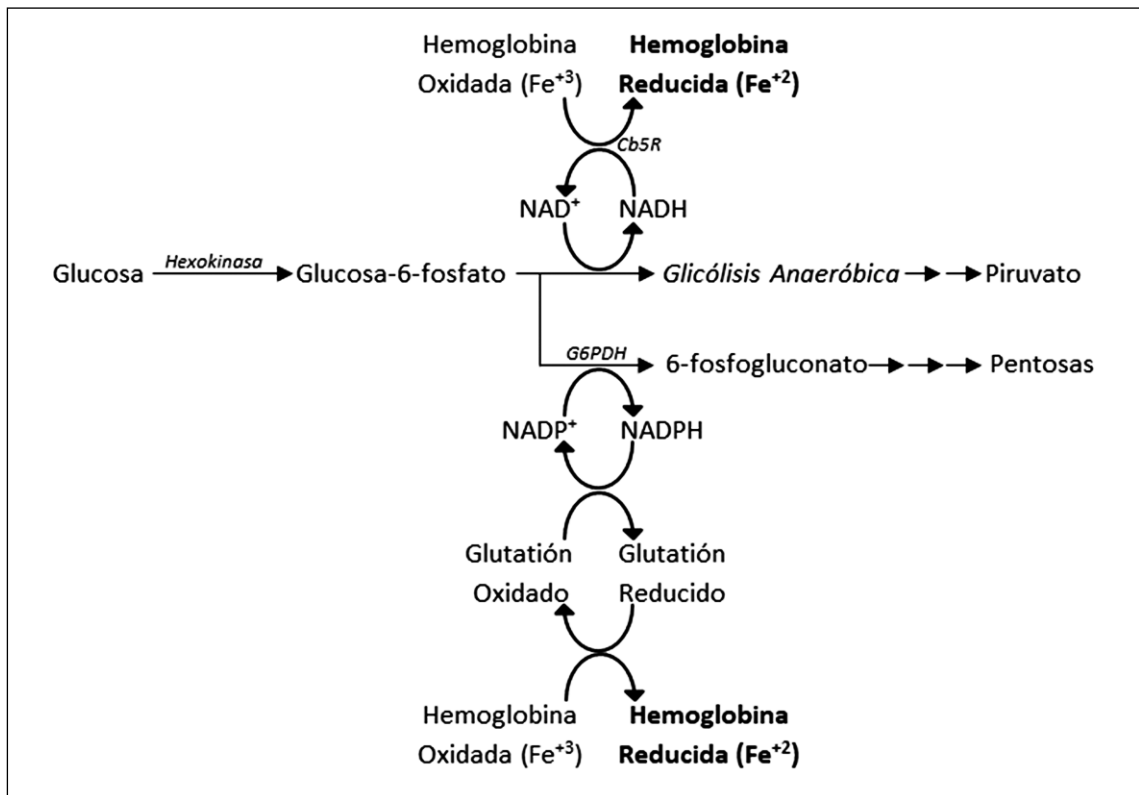


Figura 1.

aparecen alteraciones derivadas de hipoxia: taquicardia, taquipnea, disnea, compromiso de conciencia, síncope, arritmias, disfunción orgánica, insuficiencia respiratoria y acidosis láctica⁷. Una metahemoglobinemia grave (> 60%) se asocia a coma, convulsiones y muerte^{1,3,8}.

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 metahemoglobina^{3,10}.

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

Tabla 1. Condiciones oxidantes inductoras de metahemoglobinemia

Drogas	<ul style="list-style-type: none"> 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) Prilocaina Primaquina Sulfas (sulfametoxazol) Sulfonamidas Zopiclona
Tóxicos y contaminantes ambientales	<ul style="list-style-type: none"> 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 <i>Loxosceles gaucho</i>
Alimentos	<ul style="list-style-type: none"> Habas (vicina)
Enfermedades sistémicas	<ul style="list-style-type: none"> Acidosis metabólica grave Infección intestinal por bacterias productoras de nitritos Infección grave

versus la SaO₂ entregada por oximetría de pulso, es sugerente de una metahemoglobinemia^{3,10}.

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, disminuyendo significativamente los niveles en una hora, siendo 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 prolongados¹⁴. El azul de metileno es más útil en metahemoglobinemias agudas adquiridas, mientras que el ácido ascórbico 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 o anemia^{1,15}. También puede producir hemólisis extravascular por estrés oxidativo eritrocitario grave¹⁶.

La dapsona se utiliza para el tratamiento y profilaxis de lepra, malaria, neumonía por *P. jirovecii* 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 42% de los casos¹⁸. La asociación de cimetidina al tratamiento con dapsona podría evitar la aparición de metahemoglobinemia^{15,17}.

Nuestra paciente se encontraba asintomática, en otras series se describe al menos cianosis o disnea^{17,19}. Fue el gap de saturación lo que permitió sospechar el diagnóstico. Como la metaHb era < 30%, solo 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.

Referencias

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, Leikin 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, Neumann G. A comparison 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.