

Importancia clínica del diagnóstico de la metahemoglobinemia

Clinical importance of the diagnosis of methemoglobinemia

Yadira Tamayo Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2416-809X>

Olga Margarita Agramonte Llánes¹ <https://orcid.org/0000-0003-0880-9149>

Maydelin Miguel Morales¹ <https://orcid.org/0000-0003-2992-1447>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La metahemoglobina es una forma de hemoglobina en la que el grupo hemo, usualmente en forma ferrosa, es oxidado a forma férrica, lo que afecta el transporte de oxígeno. El incremento por encima de los valores de referencia se denomina metahemoglobinemia.

Objetivo: Actualizar conceptos como prevención, manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio y tratamiento de elección de esta enfermedad, con la información disponible de la última década.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web PubMed, el motor de búsqueda Google académico y SciELO, de artículos publicados en los últimos 10 años. Los términos de búsqueda usados incluyeron metahemoglobinemia, déficit de citocromo b5 reductasa, cianosis y cooximetría.

Análisis y síntesis de la información: La metahemoglobinemia se puede clasificar en congénita y adquirida, esta última es la más frecuente. Es importante el diagnóstico de esta enfermedad que aunque es un padecimiento poco común, puede cursar con complicaciones graves e incluso la muerte. Puede ser evitable con diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para reducir las complicaciones asociadas a este cuadro.

Conclusiones: El diagnóstico y el tratamiento, profiláctico y terapéutico de la metahemoglobinemia en su etapa aguda o de mantenimiento, requieren la adecuada actualización del profesional de la salud.

Palabras clave: metahemoglobinemia; déficit de citocromo b5 reductasa; cianosis; cooximetría.

ABSTRACT

Introduction: Methemoglobin is a form of hemoglobin in which the heme group, usually in the ferrous form, is oxidized to the ferric form, which affects oxygen transport. The increase above the reference values is called methemoglobinemia.

Objective: To update concepts such as prevention, clinical manifestations, laboratory diagnosis and treatment of choice for this disease, with the information available from the last decade.

Methods: A review of the literature in English and Spanish was carried out, through the PubMed website, the academic Google search engine and SciELO database, of articles published in the last 10 years. Search terms used included methemoglobinemia, cytochrome b5 reductase deficiency, cyanosis, and co-oximetry.

Analysis and synthesis of information: Methemoglobinemia can be classified into congenital and acquired, the latter being the most common. It is important to diagnose this disease, which, although it is a rare condition, can cause serious complications, and even death, which are avoidable with early diagnosis and timely treatment that reduce the complications associated with this condition.

Conclusions: The diagnosis and treatment, prophylactic and therapeutic, of methemoglobinemia, in its acute or maintenance stage, require adequate updating of the health professional

Keywords: methemoglobinemia; cytochrome b5 reductase deficiency; cyanosis; CO-oximetry.

Recibido: 17/02/2022

Aceptado: 18/05/2022

Introducción

La metahemoglobinemia se define como la presencia en sangre de un nivel de metahemoglobina por encima de sus valores de referencia.⁽¹⁾ La metahemoglobina (metHb) es un tipo anormal de hemoglobina que contiene átomos de hierro oxidados en estado férrico (Fe^{3+}) por lo que es incapaz de transportar oxígeno a los tejidos corporales; se produce cuando se rompe el equilibrio entre la producción y la reducción de la metHb.^(1,2) El hemo férrico se une al oxígeno de forma irreversible, lo que da como resultado un desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina.⁽³⁾

La hemoglobina es una proteína especializada que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Cuando los eritrocitos transportan oxígeno a los tejidos con bajas presiones parciales de oxígeno, liberan el oxígeno en su forma molecular (O_2), lo que reduce el hierro a su forma ferrosa (Fe^{2+}). Sin embargo, un pequeño porcentaje de oxígeno retiene un electrón extra, creando un anión superóxido (O^-) y oxidando el hierro aún más a su forma Fe^{3+} , también conocida como metahemoglobina. Esta forma Fe^{3+} no puede unirse al O_2 ; esta nueva configuración provoca un cambio de conformación en la molécula de hemoglobina que resulta en una mayor afinidad del O_2 , ya unido a las otras moléculas de hierro. Esto desplaza la curva de disociación de O_2 hacia la izquierda, disminuyendo la capacidad de descargarlo a los tejidos. Esto explica por qué, aunque el oxígeno disuelto (PaO_2) puede ser normal o alto, el O_2 total unido a la molécula de hemoglobina será bajo, cuando se desarrolle la metHb, lo que provocará cianosis. Por lo tanto, los medicamentos que pueden oxidar el hierro Fe^{2+} a su forma Fe^{3+} y O^- producen exponencialmente más metHb, superando la capacidad del cuerpo para reducirla.⁽⁴⁾

En circunstancias normales, la metHb se forma espontáneamente dentro de los glóbulos rojos a partir de reacciones intracelulares imperfectas a través del proceso de autoxidación y disociación de electrones.⁽⁵⁾

Existen dos vías para la reducción de la metHb a hemoglobina: la vía que fisiológicamente es importante es la reacción NADH-dependiente catalizada por la enzima citocromo b5 reductasa (cb5r) y la vía alternativa, que no está fisiológicamente activa, es a través de la reductasa de metHb-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), que requiere un aceptor de electrones exógeno, como el azul de metileno o la riboflavina para la activación. Ambas reducen la metHb y la mantienen en un nivel homeostático insignificante de aproximadamente inferior al 2 %. La vía no fisiológica se vuelve clínicamente importante para el tratamiento de la metahemoglobinemia.^(5,6)

La consecuencia funcional de este cambio es que la hemoglobina se transforma en metHb y no puede oxigenar los tejidos adecuadamente, ya que tiene una mayor afinidad por el oxígeno, lo que hace que sea ineficaz liberarlo y administrarlo a los tejidos, causando hipoxia y cianosis.

Los recién nacidos tienen una fisiología única que aumenta el riesgo de desarrollar metahemoglobinemia porque tienen una menor actividad de la cb5r que además de tener un mayor porcentaje de hemoglobina fetal, que es más fácil de convertir en metHb.⁽⁷⁾

Nuestro objetivo fue actualizar los conceptos; prevención, manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio y tratamiento de elección de esta enfermedad con la información disponible de la última década.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español, a través del sitio web PubMed, el motor de búsqueda Google académico y base de datos SciELO, de artículos publicados en los últimos 10 años. Los términos de búsqueda incluyeron metahemoglobinemia, déficit de citocromo b5 reductasa, cianosis y cooximetría. Se hizo un análisis de la bibliografía teniendo en cuenta los aspectos más relevantes del tema.

Análisis y síntesis de la información

Clasificación

La metahemoglobinemia se clasifica en congénita y adquirida. Se describen a continuación;

Metahemoglobinemia congénita

Descrita por primera vez en 1943 por *Deeny J* y otros, quienes hicieron la descripción de dos hermanos que padecían metahemoglobinemia idiopática familiar, en “*Familial idiopathic methaemoglobinaemia*”.^(8,9)

La forma congénita puede deberse a la alteración de las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina M (Hb M), que se hereda de manera autosómica dominante o, a la deficiencia de la enzima cb5r de herencia autosómica recesiva, debido a mutaciones en el gen CYB5R3, situado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.2) que es el gen regulador de la síntesis del cb5r.^(10,11)

Enfermedad de la Hb M

La enfermedad de Hb M es un tipo de metahemoglobinemia congénita caracterizada por cianosis que no responde a la oxigenoterapia. La Hb M es causada por una mutación en α -, β - o γ -globina que conduce a la oxidación espontánea del ion Fe^{2+} en el hemo por lo que conlleva a que el hierro se oxide más fácilmente al estado Fe^{3+} que no puede transportar o liberar oxígeno en los tejidos.⁽¹²⁾

Se ha descrito múltiples variantes de Hb M (*Boston, Fort Ripley, Hyde Park, Iwate, Kankakee, Osaka, Saskatoon*). Entre estas variantes, las mutaciones de la cadena de α -globina como la Hb M Boston presentan cianosis desde el nacimiento, mientras que otras se manifiestan más tarde en la vida.⁽¹³⁾

La variante de HbF-M-Fort Ripley es una mutación en la cadena γ (HBG2: c.227 C> T), que conduce a la sustitución del residuo de la histidina en el codón 92 con tirosina. Como resultado,

el hierro permanece estabilizado en el estado Fe^{3+} y es relativamente resistente a la reducción por la cb5r. En estos casos la cianosis es transitoria y se resuelve con el paso de hemoglobina fetal a adulta. Para estos pacientes la cooximetría no es un método de diagnóstico ya que la HbF-M-Fort Ripley es inestable. La electroforesis de hemoglobina puede identificar las Hb M derivadas de los genes α y β , esta variante del gen γ no se separa por electroforesis o cromatografía por lo que se confirma el diagnóstico con un examen genético. La historia familiar también es de gran apoyo ya que la enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia variable.⁽¹⁴⁾

Las variantes de hemoglobina por una mutación genética son diferentes de la metahemoglobinemia congénita o adquirida en el espectro de absorción. Por lo que la medición cooximétrica puede ser inexacta en casos de Hb M. Los pacientes con enfermedad de la Hb M generalmente tienen niveles de metHb entre 15-30 % y permanecen asintomáticos.⁽¹³⁾ A diferencia de otros tipos de metahemoglobinemia esta es una enfermedad benigna y no requiere ningún tratamiento, aunque revela antecedentes de cianosis durante toda la vida. La sospecha clínica y el diagnóstico precoz podrían evitar investigaciones innecesarias y el manejo invasivo de los pacientes y así aliviar la preocupación por su familia. La Hb M debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la cianosis en el período neonatal, incluso si no se detectan casos familiares.⁽¹²⁾

Déficit de citocromo b5 reductasa (cb5r)

La metahemoglobinemia congénita hereditaria debido a la deficiencia de la enzima cb5r es un trastorno extremadamente raro. La mayor parte de la reducción de metHb (99 %) ocurre a través del sistema de cb5r, también conocido como la vía de la metHb reductasa.

Hay dos fenotipos de mutaciones del gen CYB5R3 que involucran isoformas del mismo gen, ya sea restringidas a los eritrocitos (tipo I, forma soluble) o que afectan a todas las células (tipo II, forma unida a la membrana).

- **Tipo 1:** Es la más común y menos grave. Consiste en la deficiencia de cb5r limitada a los eritrocitos. Predomina la cianosis y sus síntomas aparecen cuando los niveles de metahemoglobina exceden 25 % de la hemoglobina total.

Los individuos heterocigotos tienen riesgo de desarrollar síntomas agudos tras la exposición a agentes externos que favorezcan la formación de metHb, la mayoría de los pacientes se adaptan al aumento de los niveles de metHb y tienen una policitemia por compensación. Los síntomas más frecuentes son cefalea, fatiga y disnea.

- **Tipo 2:** Es mucho menos frecuente y más grave. Constituye aproximadamente el 10 % de todos los casos y se debe a una acentuada deficiencia enzimática de cb5r, tanto de sus isoformas solubles como las unidas a membrana, que afecta a una multitud de tejidos, especialmente el sistema nervioso central. La expectativa de vida suele ser menor en los primeros años: la mayoría de los pacientes mueren en la infancia. Se caracteriza sobre todo por deterioro neurológico progresivo; se acompaña de retraso mental, microcefalia, opistótonos, movimientos atetósicos e hipertonía generalizada. La cianosis al nacer se asocia a trastorno neurológico y retraso mental.^(15,16,17)

La deficiencia de la enzima cb5r puede ocurrir como resultado de mutaciones en el gen CYB5R3. La forma soluble de este gen se expresa específicamente en eritrocitos para la reducción de la metHb y su deficiencia es responsable de la metahemoglobinemia hereditaria recesiva (MHR) tipo I, que es una condición benigna con cianosis leve. Las isoformas del gen CYB5R3 unida a la membrana está anclada a la membrana mitocondrial externa, el retículo endoplásmico y la membrana plasmática de todas las células, y su deficiencia causa la MHR tipo II, una encefalopatía incurable con cianosis leve permanente.

En los eritrocitos, la enzima soluble reduce la metHb mientras que la forma unida a la membrana participa en el metabolismo de los ácidos grasos, el colesterol y los fármacos.

Los pacientes con MHR tipo I o II presentan cianosis al nacer, mientras que el fenotipo neurológico clínico se manifiesta más tarde después de 4 a 6 meses de vida en caso de los pacientes que padecen MHR tipo II. Por lo tanto, el diagnóstico temprano solo se basa en los síntomas de cianosis, como la piel azul grisáceo o la sangre marrón chocolate.^(16,18)

Metahemoglobinemia adquirida

La forma adquirida o tóxica se produce cuando los hematíes son expuestos a sustancias químicas oxidantes que aumentan la producción de metHb, sobrepasando los mecanismos reductores de protección que actúan normalmente. Esto da como resultado niveles de metHb en sangre más altos de lo normal, lo que causa la afección conocida como metahemoglobinemia adquirida.^(17,19)

Los casos adquiridos son más frecuentes y están asociados con la ingesta o contacto con una variedad de agentes químicos oxidantes, ya sea de la industria química, alimenticia, agrícola, farmacéutica o presentes en el ambiente en forma natural.^(20,21)

La metahemoglobinemia adquirida es causada con mayor frecuencia por diferentes vías de intoxicación, por ejemplo la vía oral con la ingestión de potentes agentes oxidantes como los nitratos en agua de pozo contaminada por desechos nitrogenados de origen humano y animal, así

como por fertilizantes a base de nitrógeno; los embutidos con dosis elevadas de nitritos y nitratos como aditivos, en los cuales la metahemoglobinemia es la complicación de una intoxicación alimentaria.

La ingesta de verduras con alto contenido en nitratos (acelgas, espinacas, zanahoria, brócoli) ha sido reportada como causa de metahemoglobinemia en lactantes, particularmente en menores de 6 meses, debido a una mayor inmadurez de los sistemas enzimáticos y a una mayor susceptibilidad de la hemoglobina fetal a la oxidación.^(22,23,24)

Los lactantes menores de 6 meses alimentados con biberones preparados con aguas de pozos contaminadas con nitratos o alimentos de origen vegetal obtenidos de suelos ricos en fertilizantes tienen mayor riesgo de padecer metahemoglobinemia. Hervir el agua no elimina los nitratos; por el contrario, aumenta su concentración.⁽¹¹⁾

Los casos de metahemoglobinemia adquirida en recién nacidos fueron, en algún tiempo, relativamente frecuentes y estaban asociados con el empleo de agua de pozo (con exceso de nitratos) en la preparación de su alimento. Una vez reconocida dicha fuente, los casos adquiridos en recién nacidos dejaron de ser frecuentes y en la actualidad son muy raros.⁽²⁰⁾

En Cuba se han establecido normas estrictas, según las Normas Cubanas, para agua potable el límite máximo admisible del agua potable de nitratos es de 45 mg/L y de nitritos es de 0,01 mg/L o preferiblemente 0 mg/L, es decir, este compuesto debe estar ausente en el agua para consumo humano.⁽²⁵⁾

Los estudios realizados en fármacos han demostrado que el curso clínico de la metahemoglobinemia inducida por dapsona ha sido peor que el de otras metahemoglobinemia inducida por agentes tóxicos a pesar de no haber diferencias significativas en su presentación clínica inicial. En la vía parenteral están los anestésicos, en la vía tópica la absorción a través de las superficies cutáneo-mucosas: anilinas utilizadas en el tinte de vestidos y calzados o el permanganato potásico y también por la inhalación de compuestos volátiles como nitrobenzono, nitrofenol, arsenamida, tetralina.^(26,27)

En la metHb tóxica el cuadro es más complicado y muy difícil establecer relaciones entre determinados porcentajes de metHb y la gravedad de la enfermedad clínica resultante.

La principal manifestación clínica de la metahemoglobinemia adquirida es la cianosis que no responde a suplementos de oxígeno a alto flujo, a pesar de confirmar una baja saturación en sangre arterial. La gravedad de los síntomas se relaciona con los niveles séricos de metHb que pueden llegar al 40 % y aun así tolerarse bien con cianosis, según la clasificación (Tabla).^(28,29,30)

Tabla - Porcentaje de metahemoglobina y su correlación clínica

Nivel de metahemoglobina (%)	Signos y síntomas
0,5 - 3	Normal, asintomático.
3 - 15	Posiblemente ninguno, SaO ₂ disminuida coloración grisácea de la piel.
15 - 20	Sangre marrón (color chocolate) cianosis.
20 - 50	Confusión, mareo, fatiga, debilidad, disnea de pequeños esfuerzos o en reposo, cefalea, náusea, taquicardia, síncope y dolor precordial.
50 - 70	Depresión de conciencia, coma, arritmias, acidosis metabólica, convulsiones, polipnea.
> 70	Hipoxia severa: infarto cerebral, miocárdico, intestinal, muerte.

Los síntomas de la metahemoglobinemia se relacionan con el nivel de metHb en la sangre. La disnea, las náuseas y la taquicardia se producen a niveles de metHb, generalmente superiores al 30 %, mientras que el letargo, el estupor y el deterioro de la conciencia se producen cuando los niveles de metHb alcanzan el 50 %.

Es importante señalar que en pacientes con metahemoglobinemia congénita o con antecedentes de metahemoglobinemia crónica secundaria a exposición crónica a fármacos o toxinas, los niveles de metHb pueden ser tan altos como 40 % y aun así ser bien tolerados con cianosis siendo la única manifestación de presentación.⁽³¹⁾

La presentación clínica de la metahemoglobinemia se basa en un espectro de enfermedades que se asocia con cianosis, palidez, fatiga, debilidad, cefalea, depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, convulsiones, arritmias, coma y muerte.

El nivel de gravedad de los síntomas es multifactorial y depende del porcentaje de metHb del paciente, la velocidad a la que se acumuló la metHb, la capacidad del individuo para eliminarla intrínsecamente y el estado de salud subyacente del paciente.

La metHb se expresa como una concentración o un porcentaje. El porcentaje de metHb se calcula dividiendo la concentración de metHb por la concentración de hemoglobina total. Este porcentaje es probablemente un mejor indicador de la gravedad de la enfermedad que la concentración general. La anemia, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y prácticamente cualquier enfermedad que afecte la capacidad de suministrar oxígeno pueden empeorar los síntomas de la enfermedad.⁽¹³⁾

Diagnóstico diferencial

Dada la diferente base patogénica de este grupo de enfermedades, una historia personal y familiar precisa además de la evaluación de la consanguinidad, así como la revisión de la exposición ambiental y de fármacos, es fundamental para hacer el diagnóstico y diferenciar las formas hereditarias y adquiridas.

En las formas adquiridas, la evidencia de cianosis suele ser de origen reciente y se debe investigar rápidamente el antecedente de exposición a fármacos o toxinas; una historia de larga vida de cianosis o un informe de piel oscura o esclerótica azul en la familia sugeriría formas congénitas. También es válido tener en cuenta el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que provocan cianosis como las enfermedades respiratorias y cardiopatías congénitas cianóticas, en el periodo neonatal que al igual que la metahemoglobinemia, presentan cianosis que no mejoran con el oxígeno, así como otras alteraciones de la hemoglobina como la sulfhemoglobinemia.⁽³²⁾ La sospecha clínica se basa en la aparición súbita de cianosis con síntomas de hipoxia que no mejora con oxigenoterapia. La coloración anormal de la sangre observada durante la flebotomía, descrita como de color rojo oscuro, chocolate o marrón y a diferencia de la oxihemoglobina, el color no cambia cuando la sangre se expone al oxígeno.⁽³³⁾

Diagnóstico

Debido a la inestabilidad de la metHb después de extraída la muestra de sangre, la recomendación es realizar el ensayo lo más rápidamente posible ya que tanto la formación como la reducción de esta pueden ocurrir incluso después de extraída la muestra del paciente, pues los niveles de metHb en sangre aumentan con el tiempo.⁽³⁴⁾

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica junto con la realización de pruebas complementarias que se comentan a continuación.⁽³⁵⁾

La cooximetría se ha descrito como el estándar de oro para el diagnóstico de la metahemoglobinemia, se basa en una técnica espectrofotométrica que utiliza múltiples longitudes de onda específicas y por tanto tiene un espectro característico que funciona según el principio de la ley de Lambert-Beer, en la cual la hemoglobina y sus fracciones presentan diferentes picos de absorbancia.

Para cuantificar la concentración de metHb se lee con una absorbancia máxima de 630 nm.

La especificidad de la cooximetría para la detección de metHb puede mejorarse aún más mediante la adición del ensayo Evelyn-Malloy, que es la reacción industrial más utilizada en la producción de tintes, ayuda a eliminar el azul de metileno y la sulfhemoglobina como sea posible.

En caso de que se necesite distinguir entre sulfhemoglobina y la metHb, hay que realizar la prueba de cianuro de potasio, que reacciona con la metHb para formar ciano-metahemoglobina, de color rojo brillante, a diferencia del color marrón chocolate de la metHb. Aunque la sulfhemoglobina es similar en apariencia a la metHb, esta dishemoglobina es inerte y no se une al cianuro. Después de la adición de unas gotas de cianuro potasio, la metHb se vuelve rojo brillante y este cambio resultante en la densidad óptica es directamente proporcional a la concentración de la metHb, la sulfhemoglobina permanece de color marrón oscuro.

También existen importantes limitaciones de la cooximetría que deben tenerse en cuenta. Dado que las características de absorbancia del azul de metileno son similares a las de la metHb, el cooxímetro puede interpretarlo como metHb y sobrestimar su concentración después del tratamiento con azul de metileno. Por lo tanto, la metHb detectada por el cooxímetro debe ser confirmada por el método espectrofotométrico de Evelyn-Malloy.⁽³⁶⁾

La actividad de la enzima cb5r se mide mejor usando ferrocianuro como receptor, midiendo la tasa de oxidación de NADH. En la deficiencia congénita de la enzima cb5r, la actividad enzimática residual suele ser inferior al 20 % de lo normal. La secuenciación del ADN del gen CYB5R3 permite la caracterización del defecto y la confirmación del diagnóstico.⁽³²⁾

Otros estudios a realizar son el análisis visual de la sangre, que cuando tiene una alta concentración de metHb aparece coloración marrón chocolate en oposición a rojo oscuro/violeta de sangre desoxigenada; la comparación de la muestra de sangre del paciente con un control negativo que consiste en colocar 1-2 gotas de sangre del paciente en papel de filtro blanco y exponerlo a la atmósfera; si la sangre se ilumina con la exposición al oxígeno el resultado es negativo, porque en los pacientes con metahemoglobinemia no se producen cambios.

Sin embargo, todas estas pruebas dependen considerablemente de la percepción del profesional que la realice y del color de la muestra de sangre del paciente, por lo tanto son propensos a interpretación interpersonal variable.

Para el diagnóstico de la metahemoglobinemia hereditaria se requieren, además, otros estudios adicionales. La prueba de actividad de la enzima cb5r es importante para establecer un diagnóstico preciso. La actividad enzimática se determina midiendo la oxidación de NADH a una longitud de onda de 340 nm mediante espectrofotometría. El resultado de la actividad reducida de la enzima cb5r en leucocitos, así como en los eritrocitos confirma el diagnóstico de metahemoglobinemia tipo II.

Es necesaria la electroforesis de hemoglobina para excluir hemoglobinopatías como enfermedad de la hemoglobina M^(35,37) derivada de los genes β y α , la variante del gen γ no se separa por electroforesis o cromatografía, por lo tanto, la detección del recién nacidos para la

hemoglobinopatía puede no ser diagnóstica en tal caso. Los antecedentes familiares y las pruebas genéticas pueden ser diagnósticos de metahemoglobinemia congénita, cuando los resultados de la cooximetría no son concluyentes.⁽¹⁴⁾

Tratamiento

El antídoto de elección para la metahemoglobinemia es el azul de metileno que se convierte en azul de leucometileno por la NADPH metHb reductasa, que a su vez reduce la metHb a hemoglobina.

Sin embargo, se debe evitar el azul de metileno en pacientes deficientes de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) ya que la reducción de metHb por el azul de metileno depende del NADPH generado por G6PD. Además, también podría ser potencialmente peligroso porque tiene un potencial oxidante que puede inducir hemólisis en sujetos con deficiencia de G6PD.⁽³⁸⁾

Otro tratamiento es el ácido ascórbico, pero requiere altas dosis o tratamientos prolongados. El azul de metileno es más útil en metahemoglobinemias agudas adquiridas, mientras que el ácido ascórbico puede emplearse en cuadros crónicos y genéticos.⁽³⁹⁾

El uso de ácido ascórbico es recomendado en pacientes con una deficiencia conocida de G6PD. El mecanismo del tratamiento con altas dosis de vitamina C para metahemoglobinemia es la reducción de metHb a través de su efecto antioxidante mediante una vía no enzimática. Esta alternativa es una opción rápida, segura y eficaz; sin embargo, la administración de altas dosis de ácido ascórbico se asocia con un aumento de la excreción urinaria de oxalato. En presencia de insuficiencia renal, las dosis altas de ácido ascórbico pueden predisponer a nefropatía por hiperoxaluria. Por lo que se recomienda usar dosis altas a corto plazo en pacientes sin antecedentes de insuficiencia renal. También puede usarse por vía oral durante períodos prolongados para tratar la metahemoglobinemia congénita.⁽⁴⁰⁾

Otras estrategias de tratamiento actuales incluyen exanguinotransfusión y oxigenoterapia hiperbárica. Los métodos alternativos, como la riboflavina, son efectivos a través de la flavina reductasa en los eritrocitos humanos y la reducción de la metahemoglobina. El ácido ascórbico es un agente reductor soluble en agua y un donante antioxidante.⁽³¹⁾

Como enfermedad potencialmente mortal pero prevenible, se hace necesario estrategias educativas en la atención primaria de salud, promoviendo la lactancia materna, la eliminación de las posibles fuentes de contaminación y un diagnóstico certero de las complicaciones. Evitar intervenciones o procedimientos invasivos innecesarios resulta satisfactorio para pacientes y familiares. La cuantificación del porcentaje de metahemoglobina por cooximetría es la prueba de

elección para el diagnóstico, además del análisis de la actividad de la enzima y las pruebas genéticas.

Referencias bibliográficas

1. Paul A, Chacko ST. Congenital methaemoglobinaemia diagnosed in an adolescent boy. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3):e228470. DOI: <https://10.1136/bcr-2018-228470>
2. Tang M, Zhou Y, Zhang R, Wang LV. Noninvasive photoacoustic microscopy of methemoglobin in vivo. *J Biomed Opt.* 2015;20(3):036007. DOI: <https://10.1117/1.JBO.20.3.036007>
3. Naymagon L, Berwick S, Kessler A, Lancman G, Gidwani U, Troy K. The emergence of methemoglobinemia amidst the COVID-19 pandemic. *Am J Hematol.* 2020;95(8):E196-E197. DOI: <https://10.1002/ajh.25868>
4. Khan K, White-Gittens I, Saeed S, Ahmed L. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia in a Postoperative Bariatric Patient following Esophagogastroduodenoscopy. *Case Rep Crit Care.* 2019;1571423. DOI: <https://10.1155/2019/1571423>
5. Grillo M, Hong J, Kosuri S, Verma R. Cetirizine as a Causative Agent for Drug Induced Methemoglobinemia: A Case Report and Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019; 24(6):538-41. DOI: <https://10.5863/1551-6776-24.6.538>
6. Mahmood N, Khan MU, Haq IUL, Jelani FA, Tariq A. A case of dapsone induced methemoglobinemia. *J Pharm Policy Pract.* 2019;12:22. DOI: <https://10.1186/s40545-019-0185-y>
7. Carreira R, Palaré MJ, Prior AR, Garcia P, Abrantes M. An unusual cause of neonatal cyanosis. *BMJ Case Rep.* 2015;bcr2014208371. DOI: <https://10.1136/bcr-2014-208371>
8. Deeny J, Murdock ET, Rogan JJ. Familial Idiopathic Methaemoglobinaemia: Treatment with Ascorbic Acid. *Br Med J.* 1943;1(4301):721-3. DOI: <https://10.1136/bmj.1.4301.721>
9. Moloney C, Long A, Pastores GM, Plant BJ, Murphy DM. A bolt from the blue; A case report of an unusual asthma exacerbation. *Respir Med Case Rep.* 2019;29:100983. DOI: <https://10.1016/j.rmcr.2019.100983>
10. Al-Khafaji JF, Sharma M, Nayeemuddin K, Al-Qaysi IA, Al-Mashhadani AA, Taha ME, *et al.* Acuteleukemia in congenital methemoglobinemia - an enigma to explore. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018; 9(1):55-8. DOI: <https://10.1080/20009666.2018.1555431>

11. Orlandi M, Amadi MA, Goldaracena PX, Péreza FE. Cianosis en un paciente de 14 años. Presentación de un caso de metahemoglobinemia. Arch Argent Pediatr. 2018;116(3):e429-32. Spanish. DOI: <https://10.5546/aap.2018.e429>
12. Shin C, Hong M, Kim M, Lee JH. Exon sequencing of the alpha-2-globin gene for the differential diagnosis of central cyanosis in newborns: a case report. BMC Pediatr. 2019;19(1):221. DOI: <https://10.1186/s12887-019-1601-9>
13. Kim DS, Baek HJ, Kim BR, Yoon BA, Lee JH, Kook H. The First Korean Family with Hemoglobin-M Milwaukee-2 Leading to Hereditary Methemoglobinemia. Yonsei Med J. 2020; 61(12):1064-1067. DOI: <https://10.3349/ymj.2020.61.12.1064>
14. Ghotra S, Jangaard K, Pambrun C, Fernandez CV. Congenital methemoglobinaemia due to Hb F-M-Fort Ripley in a preterm newborn. BMJ Case Rep. 2016;bcr2016214381. DOI: <https://10.1136/bcr-2016-214381>
15. Soliman DS, Yassin M. Congenital methemoglobinemia misdiagnosed as polycythemia vera: Case report and review of literature. Hematol Rep. 2018;10(1):7221. DOI: <https://10.4081/hr.2018.7221>
16. McNally JS, Jaffey JA, Kim SE, Alexander MD, Shumway KL, Cohn LA, *et al.* Methemoglobin Modulation as an Intravascular Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging: Proof of Concept. Front VetSci. 2019;6:416. DOI: <https://10.3389/fvets.2019.00416>
17. Guedri R, Missaoui N, Essaddam L, Ben Becher S. A rare cause of cyanosis: Congenital methemoglobinemia. Clin Case Rep. 2021;9(7):e04422. DOI: <https://10.1002/ccr3.4422>
18. Siendones E, Ballesteros M, Navas P. Cellular and Molecular Mechanisms of Recessive Hereditary Methaemoglobinaemia Type II. J Clin Med. 2018;7(10):341. DOI: <https://10.3390/jcm7100341>
19. Gutenberg LL, Chen JW, Trapp L. Methemoglobin levels in generally anesthetized pediatric dental patients receiving prilocaine versus lidocaine. Anesth Prog. 2013;60(3):99-108. DOI: <https://10.2344/0003-3006-60.3.99>
20. Lepe-Zúñiga JL, Aguilar-Gómez LE, Godínez-Téllez NC. Metahemoglobinemia adquirida en el recién nacido asociada con benzocaína y paracetamol. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(4):271-5. DOI: <https://10.1016/j.bmhix.2015.07.005>
21. Paccor A, Matsuda M, Capurso C, Rizzo E, Larroca MC. Metahemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr. 2018;116(4):e612-5. DOI: <https://10.5546/aap.2018.e612>

22. Pascale A, Echevarren V, Pan M, Forteza C, García A. Metahemoglobinemia relacionada con ingesta de puré de acelgas. *Arch Pediatr Uruguay*. 2017;88(6):335-40. DOI: <https://org/10.31134/ap.88.66>.
23. Hakeem KR, Sabir M, Ozturk M, Akhtar MS, Ibrahim FH. Nitrate and Nitrogen Oxides: Sources, Health Effects and Their Remediation. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2017;242:183-217. DOI: https://10.1007/398_2016_11
24. Ward MH, Jones RR, Brender JD, de Kok TM, Weyer PJ, Nolan BT, *et al*. Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1557. DOI: <https://10.3390/ijerph15071557>
25. Laiz Averhoff OR. Caracterización de la calidad de las aguas del embalse Maurín, para su uso sostenible. Municipio Bauta, provincia Artemisa, Cuba. *Aqua-LAC*. 2016;8(2):55-70. DOI: <https://doi.org/10.29104/phi-aqualac/2016-v8-2-06>
26. Kim YJ, Sohn CH, Ryoo SM, Ahn S, Seo DW, Lee YS, *et al*. Difference of the clinical course and outcome between dapsone-induced methemoglobinemia and other toxic-agent-induced methemoglobinemia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(7):581-4. DOI: <https://10.1080/15563650.2016.1178759>
27. Tan YA, Ng KC, Cheo SW, Khoo TT, Low QJ. A case of dapsone-induced methaemoglobinaemia. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):519-21. DOI: <https://10.7861/clinmed.2020-0364>
28. Fernández-Merjildo D, Zegarra Piérola J, Heredia Orbegoso O, Meza García M. Exanguinotransfusión como tratamiento de metahemoglobinemia secundaria a dapsona. Reporte de caso. *Rev Médica Herediana*. 2016;27:243-6. DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v27i4.2994>
29. Pérez-Tuñón JG, Martiñón-Ríos R, Figueroa-Rivera M. Metahemoglobinemia por fenazopiridina: reporte de un caso con enfoque diagnóstico. *Acta Pediátr Méx*. 2018;39(6):355-60. DOI: <https://doi.org/10.18233/APM39No6pp355-3601733>
30. Viršilas E, Timukienė L, Liubšys A. Congenital methemoglobinemia: Rare presentation of cyanosis in newborns. *Clin Pract*. 2019;9(4):1188. DOI: <https://10.4081/cp.2019.1189>
31. Cefalu JN, Joshi TV, Spalitta MJ, Kadi CJ, Diaz JH, Eskander JP, *et al*. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. *Adv Ther*. 2020; 37(5):1714-23. DOI: <https://10.1007/s12325-020-01282-5>
32. Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, Russo R, Barcellini W, Fermo E, *et al*. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1666-78. DOI: <https://10.1002/ajh.26340>
33. Shihana F, Dawson AH, Dissanayake DM. Method of stabilizing blood for the determination of methemoglobin. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(5):366-8. DOI: <https://10.1002/jcla.20487>

34. Haykır N, Narter F, Güllü M, Aslan MB. Methemoglobinemia after prilocaine application during neonatal circumcision and treatment with ascorbic acid. Southern Clin Istanbul Eurasia. 2018;29(3):209-12. DOI: <https://10.14744/scie.2018.40412>
35. Gupta K, Jha M, Jadon R, Sood R. Case of methaemoglobinaemia caused by tree oils and kerosene. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2017220802. DOI: <https://10.1136/bcr-2017-220802>
36. Alonso-Ojembarrena A, Lubián-López SP. Hemoglobin M. Disease as a Cause of Cyanosis in a Newborn. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(3):173-5. DOI: <https://10.1097/MPH.0000000000000489>
37. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. J Med Toxicol. 2011;7(2):139-46. DOI: <https://10.1007/s13181-011-0151-9>
38. Alzaki AA, Alalawi NH. Diabetic Ketoacidosis Revealing Severe Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency (G6PD-D) Deficiency with Methemoglobinemia: A Case Report. Am J Case Rep. 2019; 20:726-9. DOI: <https://10.12659/AJCR.915007>
39. Sepúlveda RA, Barnafi E, Rojas V, Jara A. Metahemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo. Reporte de un caso. Rev Med Chile. 2020;148(12):1838-43. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001201838>
40. Poulin LD, Riopel J, Castonguay V, Mac-Way F. Acute oxalate nephropathy induced by oral high-dose vitamin C alternative treatment. Clin Kidney J. 2014;7(2):218. DOI: <https://10.1093/ckj/sfu013>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

Contribuciones de los autores

Yadira Tamayo Rodríguez: *Seleccionó el tema, realizó aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, diseño del trabajo y la revisión crítica de su contenido y la aprobación final de la versión que va a publicarse.*

Olga Margarita Agramonte Llánes: *Hizo aportaciones en la redacción del borrador del artículo, revisión crítica de su contenido y aprobación final de la versión que va a publicarse.*

Maydelin Miguel Morales: *Realizó sugerencias para la creación del artículo. Aprobó la versión final presentada.*