

[AA Pract](#) . 2020 julio; 14 (9): e01287.

Publicado en línea el 16 de julio de 2020. Doi: [10.1213 / XAA.0000000000001287](https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001287)

PMCID: PMC7373357

PMID: [32909713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909713/)

Metahemoglobinemia inexplicable en la enfermedad por coronavirus 2019: informe de un caso

[Hina Faisal](#) , MD, MRCS, * [Alexi Bloom](#) , MD, † y [A. Osama Gaber](#) , MD, FACS ‡§¶

[Información del autor](#) [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Renuncia de responsabilidad](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Resumen

La metahemoglobinemia es una afección poco común en la que el hierro de la hemoglobina está presente en el estado férrico (Fe^{3+}), no en el estado ferroso (Fe^{2+}) de la hemoglobina normal, que hace que los glóbulos rojos no puedan liberar oxígeno a los tejidos y produce anemia funcional. y conduce a hipoxia tisular. ¹ La metahemoglobinemia está presente si las concentraciones de metahemoglobina en la sangre exceden los niveles fisiológicos normales de 1% a 2%. ²

La metahemoglobinemia puede ser congénita debido a deficiencias de metahemoglobina reductasa o anomalías estructurales de la hemoglobina. La metahemoglobinemia puede adquirirse, por lo general secundaria a la exposición a fármacos o sustancias químicas que oxidan la hemoglobina y, en ocasiones, a enfermedades patológicas, como sepsis y crisis de células falciformes. Los medicamentos rara vez producen metahemoglobinemia clínicamente significativa cuando se administran a un adulto sano en dosis terapéuticas. Algunos fármacos oxidantes requieren una transformación bioquímica en el hígado en metabolitos tóxicos después de la exposición, y la metahemoglobinemia ocurre varias horas después. ² El riesgo de metahemoglobinemia asociado con el uso de fármacos oxidantes aumenta en pacientes de edad avanzada con comorbilidades médicas como insuficiencia renal, anemia y virus de inmunodeficiencia humana. ³ Las nuevas proteínas del coronavirus pueden alterar la estructura de la hemoglobina, lo que puede interferir con la capacidad de los glóbulos rojos para transportar oxígeno. ⁴

Presentamos un caso de hipoxia refractaria por metahemoglobinemia adquirida en un paciente crítico con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que no se manejó con éxito solo con azul de metileno, sino que requirió transfusión de concentrados de glóbulos rojos. La autorización de la Ley de Portabilidad y

Responsabilidad del Seguro Médico se obtuvo del paciente para la publicación de este informe de caso. Este manuscrito se adhiere a las pautas de la red de investigación en salud aplicable para mejorar la calidad y la transparencia.

[Ir:](#)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un hombre afroamericano jubilado de 74 años con antecedentes médicos importantes de cáncer de próstata, hipertensión e hiperlipidemia, se presentó en nuestras instalaciones con un historial de 7 días de fiebre, tos no productiva y dificultad para respirar que empeora progresivamente. Nunca había viajado a China ni había tenido contacto con un paciente conocido de COVID-19. En el examen, tenía taquipnea con saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso (SpO_2) del 90% en aire ambiente. Las pruebas de laboratorio revelaron un panel de patógenos respiratorios negativos y un frotis nasofaríngeo positivo para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 en el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa. La radiografía de tórax (figura) mostró opacidades perihiliares bilaterales y del lóbulo inferior derecho. La paciente fue ingresada en el piso con diagnóstico de neumonía asociada a COVID-19 y tratada con oxígeno suplementario, azitromicina oral e hidroxicloroquina (tabla). Su estado respiratorio empeoró el quinto día de hospitalización con un aumento de las necesidades de oxígeno. Posteriormente fue trasladado a una unidad de cuidados intensivos (UCI) con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda por lo que requirió intubación y ventilación mecánica. Su régimen de tratamiento incluía lopinavir-ritonavir, ribavirina y tocilizumab (tabla), y no era candidato para la prueba de terapia con remdesivir de nuestro hospital. La neumonía por *Corynebacterium*, la insuficiencia renal aguda, el shock séptico y el síndrome inflamatorio por liberación de citocinas complicaron aún más su curso hospitalario. El paciente requirió de forma intermitente terapia de reemplazo renal. Fue tratado con antibióticos intravenosos apropiados, una segunda dosis de tocilizumab, tiamina, hidrocortisona, ácido ascórbico (vitamina C) y una infusión breve de norepinefrina. Durante los días siguientes, su estado respiratorio mejoró con una tensión arterial de oxígeno normal (PaO_2). Fue tratado con antibióticos intravenosos apropiados, una segunda dosis de tocilizumab, tiamina, hidrocortisona, ácido ascórbico (vitamina C) y una infusión breve de norepinefrina. Durante los días siguientes, su estado respiratorio mejoró con una tensión arterial de oxígeno normal (PaO_2) en modo de ventilación de soporte adaptativo de ventilador con presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 8 mm Hg y fracción de oxígeno inspirado del 40% (FiO_2). Aclaró su neumonía y su función renal comenzó a recuperarse. Debido a las secreciones excesivas y la necesidad frecuente de aspiración, no se indicó la extubación.

Mesa.

Cronología de los tratamientos COVID-19 ^a

Medicamento	Dosis	Duración del tratamiento (d)	HD completado (d)
Hidroxicloroquina	400 mg dos veces al día	5	7
Ribavirina	400 mg dos veces al día	10	14
Lopinavir- ritonavir	400 a 100 mg dos veces al día	10	13
Tocilizumab	400 mg una vez	1 (2 tratamientos)	4, 17

Abreviaturas: COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; HD, día de hospital.

^a La tabla compara la fecha de diagnóstico de metahemoglobinemia en la HD 15 y la duración y finalización del tratamiento con COVID-19.



Figura.

Radiografía de tórax del paciente en la presentación inicial que muestra opacidades perihiliares bilaterales y del lóbulo inferior derecho.

El día 15 de hospitalización, desarrolló hipoxia severa con $Sp O_2$ 80% -90% con formas de onda apropiadas en el monitor. La hipoxia no mejoró a pesar de la transición para ayudar a controlar la ventilación con PEEP de 12 mm Hg y 100% de $Fi O_2$. La gasometría arterial reveló una $Pa O_2$ elevada de 311 mm Hg y una saturación arterial de oxígeno ($Sa O_2$) del 100%, que eran discordantes con la $Sp O_2$ 80% -90%. La radiografía de tórax se mantuvo sin cambios con respecto al día anterior. La metahemoglobina y la carboxihemoglobina fueron controladas por cooxímetro y estaban elevadas (6,3% y 3,2%, respectivamente). El personal de la farmacia de la UCI revisó extensamente la lista de medicamentos del paciente y no estaba recibiendo ningún agente conocido por inducir metahemoglobinemia. El paciente ya estaba en tratamiento con ácido ascórbico intravenoso y se continuó con la dosis (1500 mg cada 8 horas). Se administraron hidroxocobalamina intravenosa (5 g) y azul de metileno intravenoso (1,5 mg / kg) con una mejora mínima en la $Sp O_2$. La concentración de carboxihemoglobina se normalizó, pero la concentración de metahemoglobina siguió aumentando con un pico del 15,9% (normal 0% -1%). Se administró otra dosis de azul de metileno intravenoso (1,5 mg / kg). Los consultores de hematología recomendaron la continuación de azul de metileno, así como la transfusión de glóbulos rojos, teniendo en cuenta el intercambio de glóbulos rojos si persistía la hipoxia. Afortunadamente, la $Sp O_2$ mejoró a $> 90\%$ con 2 unidades de concentrado de glóbulos rojos. Los niveles de metahemoglobina disminuyeron al 2% -4% y la hemoglobina aumentó de 7.8 a 10.4 g / dL.

Después de un curso prolongado en UCI (29 días), el paciente se recuperó lentamente. Pasó de la terapia de reemplazo renal continua a la hemodiálisis intermitente el día 23 en el hospital. Fue extubado el día 27 y dado de alta a un centro de cuidados intensivos a largo plazo 4 días después.

[Ir:](#)

DISCUSIÓN

La metahemoglobinemia es una condición poco común caracterizada por niveles elevados de metahemoglobina, que puede conducir a hipoxia y anoxia tisular. ¹ La causa más común de metahemoglobinemia adquirida es la exposición a agentes oxidantes. ² Los fármacos que causan metahemoglobinemia incluyen derivados de nitrato (sal de nitratos, nitroglicerina), derivados de nitrito (nitroprusiato, nitrito de amilo, óxido nítrico), sulfonamidas, dapsona, fenacetina, fenazopiridina y algunos anestésicos locales y tópicos (lidocaína, prilocaína). ³ Los niveles de metahemoglobina pueden estar elevados en pacientes con sepsis debido a la liberación de óxido nítrico, que se convierte en nitrato y posteriormente en metahemoglobina. ⁵ Sin embargo, en ese informe específico, los pacientes no tenían metahemoglobinemia por encima del 2%. Además, los pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar y hematológica subyacente, cirrosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana e insuficiencia renal en hemodiálisis son más susceptibles a la metahemoglobinemia. ³

La etiología de la metahemoglobinemia, en este caso, permanece desconocida. Varios medicamentos (acetaminofén, hidroxiclороquina, tocilizumab y norepinefrina) podrían haber sido la causa. Sin embargo, el momento de la administración de estos medicamentos no coincide con la aparición de los síntomas (tabla). Su episodio de shock séptico por neumonía por *Corynebacterium* también se había resuelto con la finalización del ciclo de antibióticos. El paciente había estado en terapia de reemplazo renal durante casi 2 semanas antes de su diagnóstico de metahemoglobinemia, lo que hace que la insuficiencia renal sea un culpable poco probable. No tenía antecedentes de anemia de células falciformes, que puede causar metahemoglobinemia. En este caso de metahemoglobinemia, no pudimos identificar la causa, lo que planteó la posibilidad de cambios de hemoglobina relacionados con el coronavirus que pueden haber contribuido. No hay evidencia clínica en la literatura que apoye esta posibilidad. Sin embargo, un reciente estudio no clínico y no biológico de China aclara este punto y explica que algunas de las proteínas del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 se unen a la porfirina de la hemoglobina para cambiar su capacidad de unión al oxígeno y disminuir la liberación de oxígeno en los tejidos.⁴

Las características clínicas de la metahemoglobinemia varían según la concentración de metahemoglobina y son más graves en pacientes con afecciones preexistentes (por ejemplo, anemia, enfermedades respiratorias y cardiovasculares que comprometen la oxigenación de los tejidos).^{2,3} En una persona sana, las características clínicas son palidez, fatiga, debilidad, taquicardia, taquipnea y cianosis, que pueden ser clínicamente evidentes con metahemoglobina tan baja como 10%. A medida que el porcentaje de metahemoglobinemia se acerca al 20%, el paciente puede experimentar ansiedad, mareos y dolores de cabeza. A concentraciones de metahemoglobina de 30 a 50%, puede haber taquipnea, confusión y pérdida del conocimiento. Si la metahemoglobina se acerca al 50%, los pacientes tienen riesgo de convulsiones, arritmias, acidosis metabólica y coma.^{1,6} Dado que nuestro paciente estaba intubado y sedado, el único indicador clínico fue la hipoxia refractaria a la oxigenoterapia máxima.

Las medidas de P_aO_2 por análisis de gases en sangre arterial pueden permanecer notablemente normales y pueden estar falsamente elevadas en la metahemoglobinemia.⁷ A medida que la metahemoglobina aumenta del 2% al 30%, la SpO_2 cae de lo normal (alrededor del 98%) a alrededor del 85%, pero no se produce una caída adicional en la saturación de oxígeno si la metahemoglobina se eleva por encima del 30% -35%.⁸ La cooximetría es el único método confiable de medir la concentración de metahemoglobina para confirmar un diagnóstico de metahemoglobinemia.⁹ La mayoría de los analizadores de gases en sangre modernos tienen un cooxímetro incorporado, que permite examinar la sangre arterial en múltiples longitudes de onda espectrofotométricamente. Todas las especies de hemoglobina tienen espectros de absorción característicos. Por tanto, la cooximetría identifica y cuantifica todas las especies de hemoglobina, incluida la metahemoglobina. La cooximetría también calcula la saturación de oxígeno y es un método más confiable para evaluar la saturación de oxígeno en pacientes con metahemoglobina que la oximetría de pulso o el análisis de gases en sangre.⁹

El tratamiento de la metahemoglobinemia incluye la eliminación del agente desencadenante y la consideración de un tratamiento con un antídoto. Las recomendaciones incluyen azul de metileno (1,5 mg / kg), ácido ascórbico (1500 mg cada 8 horas) y oxígeno de alto flujo. ¹⁰ En casos raros de hipoxia refractaria por metahemoglobinemia, las transfusiones de glóbulos rojos y el intercambio de glóbulos rojos han tenido éxito en algunos informes de casos. ¹¹

En conclusión, los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 pueden desarrollar hipoxia refractaria severa por una causa inexplicable de metahemoglobinemia, que puede ser difícil de diagnosticar. Es necesario tener un alto índice de sospecha de metahemoglobinemia en un paciente crítico con COVID-19 con hipoxia persistente y discrepancias entre $Sp O_2$, $Pa O_2$ y $Sa O_2$. El mecanismo de la metahemoglobinemia en la enfermedad COVID-19 necesita más investigación, pero demostramos que el manejo exitoso podría requerir transfusiones de glóbulos rojos.

[lr:](#)

DIVULGACIONES

Nombre: Hina Faisal, MD, MRCS.

Contribución: Este autor es el autor principal y correspondiente que identificó este caso, realizó una revisión extensa de la literatura, obtuvo el consentimiento de un paciente para su publicación, ayudó con la descripción del caso, recopiló información clínica, redactó borradores del artículo y revisó el manuscrito de manera crítica para obtener información valiosa. contenido intelectual. Este autor también es responsable de la comunicación con la revista durante el proceso de envío, revisión por pares y publicación del manuscrito.

Nombre: Alexi Bloom, MD.

Contribución: Este autor ayudó como coautor en la revisión de la literatura necesaria, ayudó a recopilar información clínica, redactar el borrador del manuscrito y revisarlo.

Nombre: A. Osama Gaber, MD, FACS.

Contribución: este autor principal ayudó a escribir y editar el borrador original del manuscrito.

Este manuscrito fue manejado por: BobbieJean Sweitzer, MD, FACP.

[lr:](#)

Notas al pie

GLOSARIO

COVID-19

enfermedad del coronavirus 2019

Fi o₂

fracción de oxígeno inspirado

HD

= día de hospital

UCI

unidad de Cuidados Intensivos

Pa o₂

tensión arterial de oxígeno

MIRAR FURTIVAMENTE

presión positiva al final de la espiración

Sa o₂

saturación arterial de oxígeno

Sp o₂

saturación de oxígeno medida por pulsioximetría

Financiamiento: Ninguno.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

[lr:](#)

REFERENCIAS

1. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Metahemoglobinemia: etiología, farmacología y manejo clínico. *Ann Emerg Med* . 1999; 34 : 646–656
[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Skold A, Cosco DL, Klein R. Metahemoglobinemia: patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Sur Med J* . 2011; 104 : 757–761 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
3. Alanazi MQ. Los fármacos pueden inducir metahemoglobinemia. *J Hematol Thrombo Dis* . 2017; 270 : 1–5 [[Google Académico](#)]
4. Wenzhong L, Li H. COVID-19: ataca la cadena 1-beta de la hemoglobina y captura la porfirina para inhibir el metabolismo del hemo humano. *ChemRxiv* . 2020. Preprint. 10.26434 / chemrxiv.11938173.v7 [[CrossRef](#)]
5. Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, Asada A. Metahemoglobina elevada en pacientes con sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* . 1998; 42 : 713–716
[[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
6. Wilkerson RG. Ponerse el blues en un concierto de rock: un caso de metahemoglobinemia severa. *Emerg Med Australas* . 2010; 22 : 466–469
[[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

7. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Evaluación de laboratorio de oxigenación en metahemoglobinemia. Clin Chem . 2005; 51 : 434–444 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
8. Watcha MF, Connor MT, Hing AV. Pulsioximetría en metahemoglobinemia. Soy J Dis Child . 1989; 143 : 845–847 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
9. Brunelle JA, Degtiarov AM, Moran RF, Race LA. Medición simultánea de hemoglobina total y sus derivados en sangre utilizando CO-oxímetros: principios analíticos; su aplicación en la selección de longitudes de onda analíticas y métodos de referencia; una comparación de los resultados de las elecciones realizadas. Scand J Clin Lab Invest Supl . 1996; 224 : 47–69 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Rehman HU. Metahemoglobinemia. West J Med . 2001; 175 : 193–196 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Pritchett MA, Celestin N, Tilluckdharry N, Hendra K, Lee P. Tratamiento exitoso de la metahemoglobinemia refractaria con exanguinotransfusión de glóbulos rojos. Pecho . 2006; 130 : 294S [[Google Académico](#)]