

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS
PARA METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA**

AUTORA: LISSETH VERÓNICA MONTÚFAR CANDELEJO

DIRECTOR: DR. ESTEBAN JAVIER DE LA CADENA FLORES

QUITO, 2023

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Lisseth Verónica Montúfar Candelejo con cédula de identidad N°171806364-5, autora del trabajo de titulación intitulado: “Revisión Bibliográfica Narrativa: Métodos diagnósticos para Metahemoglobinemia Adquirida”, previo a la obtención del grado académico de Bioquímica Clínica en la Facultad de Medicina, Carrera de Bioquímica Clínica.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Nombre: Lisseth Verónica Montúfar Candelejo

C.C 171806364-5

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de la Señorita Lisseth Verónica Montúfar Candelejo intitulado **“Revisión Bibliográfica Narrativa: Métodos diagnósticos para Metahemoglobinemia Adquirida”** han concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Dr. Esteban Javier De la Cadena Flores
Director

Quito, 1 de agosto del 2023

DEDICATORIA

A mis padres Jesús Montúfar y Myriam Candelejo por darme la oportunidad de estudiar en tan prestigiosa universidad “Pontificia Universidad Católica del Ecuador”, y por ser mi apoyo moral en todo momento.

A mi hermanito Joaquín Montúfar que es su corta edad me ha enseñado el valor del amor y la paciencia al prójimo.

A la memoria de mi hermano Jesús Montúfar porque en todo momento él me ha cuidado.
Te amo ñaño

Liseth Verónica Montúfar Candelejo

AGRADECIMIENTO

Agradecida infinitamente a Dios por darme la salud para completar mis estudios, y ser mi mentor espiritual en cada etapa de mi vida.

A mi tutor Dr. Esteban De La Cadena por guiarme en cada paso de mi trabajo de titulación, y darme ánimo y motivación para finalizar mi revisión bibliográfica.

A la Magister Delita Sosa por guiarme en la parte metodológica y sobre todo por ser un apoyo cuando me sentía triste y brindarme sus buenos consejos. Delita es un gran ser humano.

A mis profesores de la carrera que durante todo mi tiempo de estudio, fueron unos excelentes mentores y sus conocimientos me guiaron a seguir preparándome intelectualmente.

Nada más a la tan querida PUCE por brindarme unos docentes de alto nivel y grandes ser humanos.

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	i
CERTIFICACIÓN	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
TABLA DE CONTENIDO.....	v
LISTA DE TABLAS.....	vii
LISTA DE GRÁFICOS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ANEXOS	x
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS	xi
RESUMEN.....	i
1.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.3 Preguntas de investigación:	12
1.4 OBJETIVOS	12
1.4.1 Objetivo General.....	12
1.4.2 Objetivos específicos	13
1.5 Delimitación del estudio	13
2. MARCO METODOLÓGICO	14
2.1 Tipo de estudio	14
2.2 Identificación del campo de estudio	14
2.3 Proceso de Revisión Bibliográfica	14
2.3.1 Selección de las fuentes de información.....	17
2.3.3 Estrategia de búsqueda y su registro.....	18
2.3.4 Registro de estrategias de búsqueda y selección	19
3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	20
3.1 Criterios de búsqueda	20
3.2. Pasos de depuración y selección de la información	21
3.3 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio	22
4. RESULTADOS.....	23

4.1 Pruebas y Métodos empleados para diagnóstico de Metahemoglobinemia Adquirida.....	24
4.2 Diagnóstico diferencial con estudio de actividad enzimática.....	26
4.3 Diagnóstico Molecular y Genético - Secuenciación de ADN e identificación de mutaciones en G6PD	28
4.4. Gasometría arterial o venosa por co-oximetría- Método espectrofotométrico.....	30
4.5 Electroforesis de Hemoglobina - estudio auxiliar	33
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIONES	39
7. RECOMENDACIONES	40
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
9. ANEXOS	49

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.- Fármacos y agentes oxidantes inductoras de metahemoglobinemia.....	4
Tabla 2.- Cuadro de tipos de metahemoglobinemia	5
Tabla 3.- Severidad y porcentaje de MetHb	6
Tabla 4. Fuentes de búsqueda bibliográfica de la hemeroteca virtual de la PUCE.....	17
Tabla 5. Términos MeSH y descriptores DeCS	18
Tabla 6.- Artículos seleccionados.....	22
Tabla 7.- Ejemplo de reporte: resultados de la co-oximetría de metahemoglobina y gases en sangre arterial antes y después de la administración de azul de metileno por intoxicación con benzocaína.....	32
Tabla 8.- Ejemplo de reporte: Resultado de electroforesis de hemoglobina anormal.....	35
Tabla 9.- Características analíticas de cada método de apoyo diagnóstico	37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.- Estructura de la molécula de Hemoglobina	1
Gráfico 2.- Espectrofotómetro de hemoglobina	30
Gráfico 3.- Medición de espectros de hemoglobina: en busca de metahemoglobina.....	31
Gráfico 4.- Ejemplo de resultado: electroforesis de Hb a pH alcalino en acetato de celulosa	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fase del proceso de revisión bibliográfica	15
Figura 2. Diagrama de flujo para identificar los estudios	16
Figura 3. Diagrama de selección de información	20

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Matriz de estrategia de búsqueda.....	49
Anexo 2. Matriz de recolección de información primaria.....	50
Anexo 3. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de los estudios observacionales	51
Anexo 4. Matriz de artículos excluidos	52
Anexo 6. Matriz de recolección de la información final	63

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

Hb: Hemoglobina

GR: Glóbulo Rojo

kDa: Kilodalton

MetHb: Metahemoglobinemia

SHb: Sulfahemoglobinemia

METAG: Metahemoglobinemia y genitales ambiguos

HbM: Hemoglobina M

COHb: Carboxihemoglobina

HbO₂: Oxihemoglobina

O₂: Oxígeno

RCM: Metahemoglobinemia Congénita Recesiva

(EC)(Hb): Electroforesis de Hemoglobina

G6PD: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

CYB5R: Citocromo b5 reductasa

NADH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido

NGS: Secuenciación de Nueva Generación

MRT: Methemoglobin Reduction Test

KS: Espectrofotometría Cinética

nm: Nanómetro

FSI: Forensic Science International

VPP: Valor Predictivo Positivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

RESUMEN

Introducción: La metahemoglobina (MetHb) se encuentra en mínimas cantidades en el torrente sanguíneo de forma fisiológica producto de la oxidación del hierro ferroso (Fe^{2+}) a hierro férrico (Fe^{3+}), sin embargo, cuando estas concentraciones se encuentran elevadas producto de una exposición tóxica, voluntaria o no, causan metahemoglobinemia adquirida, que representa una patología sumamente rara, que puede ser subdiagnosticada o erróneamente confundida con otra patología. El determinar cuál método de laboratorio será el más adecuado en el diagnóstico de metahemoglobinemia, nos ayudará en el cuidado oportuno del paciente; este es el propósito de la presente revisión bibliográfica narrativa.

Materiales y métodos: La revisión bibliográfica narrativa se basó netamente en artículos publicados disponibles en bases de datos e índices de revistas científicas indexadas, seleccionando aquellos artículos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, con la ayuda de la lista-guía de comprobación de estudios observacionales. El período de revisión de la literatura seleccionada fue entre el año 2018 al 2023.

Resultados: Se obtuvieron un total de 184 artículos, de los cuales se excluyeron los duplicados y aquellos que no cumplieron con nuestros objetivos, finalmente quedaron 17 artículos de relevancia para la presente revisión bibliográfica. Se analizaron los distintos métodos moleculares, estudio de actividad enzimática, electroforesis de hemoglobina y co-oximetría por espectrofotometría la cual nos ayuda a identificar cuantitativamente la MetHb.

Conclusiones y Recomendaciones: La metahemoglobinemia se puede clasificar en dos grupos: congénita y adquirida, cada una cuenta con un método diferente para su estudio, y en el caso de la metahemoglobinemia adquirida, la co-oximetría es reconocida prueba de oro para la identificación y cuantificación de las variantes anormales de hemoglobina, aquí radica su utilidad para detención de MetHb adquirida.

Palabras clave: metahemoglobinemia, hemoglobina, co-oximetría, metahemoglobinemia congénita recesiva.

ABSTRACT

Introduction: Methemoglobin (MetHb) is found biologically in minimum concentrations in the bloodstream product of oxidation ferrous iron (Fe^{+2}) to ferric iron (Fe^{+3}), however high concentrations product of voluntary or not, toxic exposition cause acquired methemoglobinemia that represent extremely rare pathology that could be subdiagnosed or mistakenly confused with another pathology.

Determining which one of this laboratory method will be the best in the diagnosis can we help us for the timely diagnosis and also to patient care, for this reason the purpose of this narrative bibliographic.

Materials and methods: This narrative bibliographic was based on published articles available in databases and indexed scientific journals, selecting the articles under the proposed inclusion and exclusion criteria established, with the observational studies checklist. The period of information collected was 2018 to 2023.

Results: A total of 184 articles were obtained, of which duplicates and those that did not comply with the objectives were excluded, leaving 17 relevance articles for the narrative bibliographic. Were analyzed the different molecular methods, enzyme activity study, hemoglobin electrophoresis and spectrophotometric co-oximetry and identify quantitative MetHb as the spectrophotometric co-oximetry to identify and quantify the abnormal variants of hemoglobin in our case MetHb.

Conclusions and Recommendations: Methemoglobinemia can be classified into two groups: Congenital and Acquired, each one has a different method for its study, and in the case of acquired methemoglobinemia, co-oximetry is recognized as the gold standard for identification and quantification of abnormal hemoglobin variants, herein lies its usefulness for the detection of acquired MetHb.

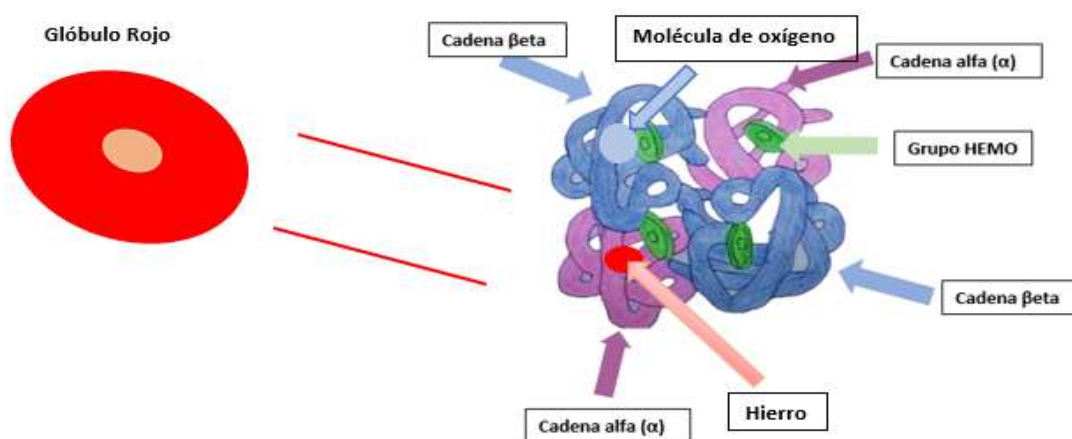
Key words: methemoglobinemia, hemoglobin co-oximetry, Recessive congenital methemoglobinemia

1. INTRODUCCIÓN

Hemoglobina (Hb) & Metahemoglobina (MetHb)

A través del tiempo la hemoglobina ha sido la molécula más estudiada y de interés por parte de científicos e investigadores, denominada así por varios estudiosos como la “molécula de la vida” (Rosso et al., 2021). La hemoglobina (Hb) es la proteína presente en los eritrocitos o también llamados glóbulos rojos (GR), de alto peso molecular compuesta por cuatro subunidades de globina, una unidad hemo en cada subunidad y una molécula de oxígeno (Picca et al., 2019), dos cadenas alfa (α), y dos cadenas beta (β), siendo la más abundante en el cuerpo humano (95 %) la hemoglobina A1 (Hb A1) (Rossetti et al.,2023). La función principal de la hemoglobina es transportar oxígeno a todos los órganos y tejidos, la molécula de hemoglobina contiene una porción de hierro, alrededor del 80 % de hierro se encuentra en los GR circulantes y médula ósea, que da la coloración rojo oscuro a la sangre, además de tener la capacidad de donar y aceptar electrones (oxido-reducción) que facilita varios procesos biológicos fundamentales a nivel del cuerpo; su principal función en la hemoglobina es la formación de GR (eritropoyesis) transportadores de hemoglobina (Ri et al., 2021).

Gráfico 1.- Estructura de la molécula de Hemoglobina



Realizada por Lisseth Montúfar
Fuente: (Litvinov et al.,2019)

La metahemoglobinemia es el término utilizado para definir la concentración elevada de metahemoglobina en los eritrocitos circulantes en el cuerpo humano, las fuentes consultadas mencionan valores normales entre **0,4 % al 1,5 %** del total de hemoglobina

en sangre (Cefalu et al., 2020; Sepúlveda et al., 2020), o también del **1 % al 2 %** del total de hemoglobina en sangre (Ludlow et al., 2022). Es una enfermedad hematológica poco común que afecta la manera en que los eritrocitos transportan oxígeno a las células y tejidos, caracterizada por la presencia de metahemoglobina en sangre por encima de los valores normales; así, en enero 2022 Orphanet, una de las bases de datos europeas más importantes sobre prevalencia de enfermedades raras, estimó un total de casos existentes de metahemoglobinemia adquirida, arrojando 242 casos a nivel mundial (Orphanet, 2022).

La metahemoglobinemia se forma por una alteración en el metabolismo del hierro que afectará el transporte de oxígeno, captación celular, almacenamiento, disponibilidad y excreción de este para fabricar hemoglobina, una proteína de alrededor de 64.5 kDa (Ahmed et al., 2020), que contienen los GR que transportan oxígeno a los diferentes tejidos y órganos. La alteración que se produce en el hierro es la oxidación de este, pasando del estado ferroso a férrico, formando así un derivado de la hemoglobina llamado metahemoglobina (MetHb) (Prchal, 2022), el cual se acumula en exceso en el torrente sanguíneo. Normalmente, todos los individuos producen cierta cantidad de MetHb producto del estrés oxidativo fisiológico (Vu et al., 2019), afortunadamente el eritrocito tiene un mecanismo fisiológico para convertir MetHb en hemoglobina, por lo que su concentración suele ser menor al **1 %** en personas normales (Friedman et al., 2020).

La metahemoglobinemia puede resultar de origen hereditario o adquirido, la primera de origen heredado se presenta como resultado de cambios congénitos en la síntesis de hemoglobina o como resultado de un desequilibrio en la oxido-reducción de la hemoglobina (Khajavirad et al., 2023). Se han descrito tres formas de metahemoglobinemia congénita autosómica recesiva: metahemoglobinemia congénita recesiva tipo I con sus siglas en inglés (RCM I), metahemoglobinemia congénita recesiva tipo II (RCM 2) y metahemoglobinemia congénita recesiva tipo IV (RCM IV) (Rangan et al., 2021), debido a mutaciones bialélicas en el gen CYB5R3 situado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q 13.2) que codifica la enzima citocromo b5 reductasa (CYB5R) dependiente de NADH (nicotinamida adenina dinucleótido), la cual controla el nivel de hierro en los eritrocitos y la capacidad de transportar la cantidad normal de oxígeno (Iolascon et al., 2021). La metahemoglobinemia de tipo III no se la describe en la mayoría de las publicaciones y rara vez se la nombra como “metahemoglobinemia de tipo III”, ya que es parecida a la RCM I y se la describe como un fenotipo de cianosis, sin embargo,

se explica como la deficiencia de la enzima CYB5R3 (NADH) afecta a todo el sistema hematopoyético (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) (Orphanet, 2022), en este sentido, la metahemoglobinemia de tipo IV también llamada METAG, CYB5 ó CYB5A también es poco común, y por la ausencia de casos, no se la ha descrito de igual manera (Orphanet,2021).

Por otro lado, la otra forma de metahemoglobinemia congénita es debida a mutaciones autosómicas dominantes como las hemoglobinas inestables, o también llamadas hemoglobinopatías estructurales, las cuales comprenden alteraciones en la síntesis de la molécula de hemoglobina, específicamente en las cadenas polipeptídicas de globina, con más frecuencia en la cadena β , que en la cadena α (Binns et al., 2021) dando lugar a mutaciones puntuales seguidas por modificaciones en la unión globina-hemo, lo que produce una hemoglobina estructuralmente alterada (Paul y Chacko,2019).

El déficit de enzima G6PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y la alteración genética Cb5R son los defectos metabólicos más comunes en el eritrocito que afecta alrededor de 400 millones de personas (Luzzatto et al., 2020), descrita por los científicos Carlson y Fischer en 1996 que analizaron y estudiaron al eritrocito sus características morfológicas, ciclo de vida y muerte de un grupo poblacional de raza negra, la G6PDH cumple la función principal de prevención de daño oxidativo a las células ante la exposición a un oxidativo (Roper et al., 2020 ; Luzzatto et al., 2020).

Por otro lado, tenemos a la metahemoglobinemia adquirida, siendo esta la más común, inducida por la exposición directa a agentes químicos o fármacos, donde la mayoría de los casos son producidos por intoxicaciones involuntarias (Dhungel et al., 2021). En consecuencia, la exposición de estos agentes provoca la oxidación de la hemoglobina tanto directa como indirectamente (Grenz et al., 2020).

Algunos de los agentes oxidantes más frecuentes incluyen a la anilina, benzocaina, dapsona, fenazopiridina, nitritos, nitratos, químicos industriales tóxicos como aminas aromáticas, clorobenceno, cromatos, así como algunos fertilizantes y herbicidas, etc. (Khajavirad et al., 2023), inclusive se detallan cremas tópicas, entre ellas lidocaína y prilocaína (Tabla 1) (Murphy y Fernández, 2018).

Tabla 1.- Fármacos y agentes oxidantes inductoras de metahemoglobinemia

Especie/ fármaco oxidante de MetHb	Valoración (común y no tan común)	Bibliografía
Anestésicos locales		
Benzocaína, lidocaína y prilocaína	+++	(Iolascon et al., 2021; Rosso et al., 2021; Sepúlveda et al., 2020)
Tetracaína, articaína, zoplicona, bupivacaína	+	(Grenz et al., 2020; Murphy y Fernandez, 2018)
Analgésicos/ antipirético		
Fenazopiridina y phenacetin	+++	(Cefalu et al., 2020; Iolascon et al., 2021; Ivek, 2022)
Acetaminophen, buprofeno	++	(Iolascon et al., 2021; Murphy y Fernandez, 2018)
Celecoxib, fenacetina	+	(Iolascon et al., 2021; Sepúlveda et al., 2020)
Antibióticos		
Dapsona	++++	(Cefalu et al., 2020; Ramtel et al., 2022; Sepúlveda et al., 2020)
Sulfonamidas, sulfanilamide, sulfamethoxazole, sulfapyridine, sulfathiazide	++	(Cefalu et al., 2020; Iolascon et al., 2021; Sepúlveda et al., 2020)
Cloroquina, primaquina	++	(Iolascon et al., 2021; Rangan et al., 2021; Sepúlveda et al., 2020)
Otros fármacos		
Flutamida, fenobarbital, quinina, azul de metileno	++	(Rangan et al., 2021; Sepúlveda et al., 2020)
metoclopramida, riluzol,	+	(Cefalu et al., 2020; Roper et al., 2020; Sepúlveda et al., 2020)
Tóxicos		
Derivados del nitrato, herbicidas, derivados del benceno	++	(Fossen Johnson, 2019; Ramtel et al., 2022)
Contaminantes ambientales		
Anilina, pesticidas, gases de escape	+	(Cefalu et al., 2020; Iolascon et al., 2021; Murphy y Fernandez, 2018)

Realizado por Lisseth Montúfar

Nota: Descripción de la tabla por cruces

Muy Común: +++++, Moderadamente común: ++++; Poco común: ++; No común: +

Los agentes oxidantes que provocan esta intoxicación pueden actuar de manera directa oxidando al hierro, componente fundamental que se encuentra dentro de los eritrocitos, formando metahemoglobina, o de manera indirecta reduciendo el oxígeno (Ludlow et al., 2022). En la forma adquirida su fisiopatología se debe a un proceso denominado estrés oxidativo, donde el hierro ferroso (Fe^{2+}) se oxida a hierro férrico (Fe^{3+}) por la acción de un agente oxidante, de modo que la Hb se altera estructuralmente perdiendo la capacidad de transportar oxígeno de forma natural, lo que imposibilita el transporte de oxígeno a los tejidos, dando paso a la metahemoglobinemia (Rosso et al., 2021).

En la (Tabla 2), la cual detalla las formas y síntomas de metahemoglobinemia que se puede presentar en el paciente:

Tabla 2.- Cuadro de tipos de metahemoglobinemia

Formas de metahemoglobinemia	Transmisión	Genes involucrados/hemoglobinopatías	Síntomas	Bibliografía
Exposición a drogas, tóxicos, anestésicos tóxicos o locales.	Adquirida	Sin alteración genética	Cianosis evidente (dependiendo del % de MetHb en sangre), mareos, dificultad para respirar, confusión, y en algunos casos coma	(Cefalu et al., 2020; Iolascon et al., 2021; Paudel et al., 2022)
Metahemoglobinemia Tipo I (RCM I)	Autosómico recesivo	Gen alterado CYB5R3 (22q13.31-qter), el defecto se expresa limitado a los eritrocitos.	Cianosis desde el nacimiento, son asintomáticos incluso con niveles por encima de 40 % de MetHb, presencia de mareos, en algunos casos cursan una policitemia compensadora	(Cefalu et al., 2020; Kedar et al., 2018; Orphanet, 2022)
Metahemoglobinemia Tipo II (RCM2)	Autosómico recesivo	Deficiencia de la enzima CYB5R3, defectos no solo en los eritrocitos sino a nivel de todas las células. El gen que codifica a la enzima alterada se encuentra en el brazo 22q13-qter.	Menos frecuente, apenas el 10 % de casos, presencia de cianosis desde el nacimiento, problemas neurológicos como microcefalia, discapacidad intelectual evidente	(Nicita et al., 2022, Siendones et al., 2018)
Metahemoglobinemia Tipo IV (METAG)*	Autosómico recesivo	Deficiencia de la enzima CYB5A, alteraciones limitadas solo a los eritrocitos. Gen alterado CYB5R3(22q13.2)	Trastorno del desarrollo sexual en el nacimiento, presencia de anomalías en el desarrollo gonadal.	(Askew y Baranoski, 2018; Iolascon et al., 2021; Jaffey et al., 2022)
Deficiencia de G6PD	Hereditario/ congénito	Gen G6PD, ligado al cromosoma "X"	Inducción de metHb, taquicardia	(Aung et al., 2023; Carter et al., 2018)
Otras Hemoglobinopatías	Dominante autosómica	Hemoglobinas alteradas: HBA1, HBA2, HBB, HBG1, HBG2	Cianosis desde el nacimiento o después del cambio de HbF/A, anemia	(Iolascon et al., 2021; orphanet, 2022)
Hemoglobina inestable (HbM)	Dominante autosómica	Hemoglobinas alteradas: HBA1, HBA2, HBB, HBG1, HBG2	Sintomatología en los heterocigotos como ictericia y esplenomegalia	(Iolascon et al., 2021; Otsuka-Yamasaki et al., 2021)

Realizada por Lisseth Montúfar

RCM: metahemoglobinemia congénita recesiva
METAG*: metahemoglobinemia y genitales ambiguos

La presencia de metahemoglobina se expresa en porcentaje, ya que es la forma correcta de reportarla, este indicador porcentual constituye una herramienta para determinar la severidad de esta (Ludlow et al., 2022).

En este sentido se habla de una escala de severidad en porcentaje, proporcional a los síntomas que presente el paciente en una metahemoglobinemia adquirida y que son importantes para un diagnóstico oportuno (Tabla 3):

Tabla 3.- Severidad y porcentaje de MetHb

Nivel de MetHb	Signos	Síntomas	Bibliografía
Metahemoglobina: > 10 %-15 %: la relación de los niveles de oxihemoglobina con desoxihemoglobina se encuentra alteradas	evidente cianosis central (coloración azulada o violácea en la piel)	No hay hipoxia	(Ludlow et al., 2022).
Metahemoglobina: 15 % - 30 %:	Sangre de apariencia achocolatada, cianosis evidente	Ligera debilidad	(Khan et al., 2020)
Metahemoglobina: ≥ 30 % -50 %:	Cianosis evidente con fiebre, vómito	dolor de cabeza, disnea, aturdimiento, debilidad, cansancio, confusión, palpitaciones	(Cefalu et al., 2020; Friedman et al., 2020)
Metahemoglobina: > 70 %:	Fiebre, usualmente mortal	Disnea, taquicardia,	(Khan et al., 2020)

Realizada por Lisseth Montúfar

Dado que la base patogénica de este trastorno puede ser de origen congénito o adquirido, es importante utilizar diferentes métodos diagnósticos que valoren los niveles de MetHb o a su vez que indiquen la presencia de este analito; varios autores describen sus claves diagnósticas para una detección de metahemoglobinemia en sangre, entre ellas la gasometría arterial o venosa por co-oximetría, que permite analizar de manera simultánea los niveles de pH, PaO₂, PaCO₂, es decir su estado de oxigenación, estado ácido-base, concentración de Hb, niveles de carboxihemoglobina (COHb) y metahemoglobina (MetHb); evalúa las anormalidades en el intercambio gaseoso y determina la efectividad de la oxigenoterapia (Vu et al., 2019).

Arishi et al., (2021) nos describe en su artículo que existe alrededor de 350 tipos anormales de Hb y de esas variantes generalmente se analizan en el laboratorio las siguientes: HbA1 y HbA2, HbF, HbS, esta técnica es el estándar de oro para la identificación de alteraciones estructurales y funcionales relacionadas con la síntesis de hemoglobina, mide los diferentes tipos de hemoglobina entre ellas la HbM (Picca et al., 2019), causada por mutaciones que afectan a los genes de la cadena globina (α , β ó γ), representa un método cualitativo que nos indica la presencia o ausencia de estas variantes (Gandhi et al., 2022).

En cuanto al estudio y análisis de actividad enzimática de la CYB5R3, varios autores plantean este como el método estándar de oro para la discriminación entre metahemoglobinemia hereditaria o adquirida (Deorukhkar et al., 2022). Por último, el genotipado como un método genético, este método de laboratorio estudia en específico al ADN en busca de alteraciones en el genoma del paciente, que consiste en la comparación del genotipo “anormal” con la secuencia de otro individuo o con una secuencia de referencia para confirmar la sospecha de metahemoglobinemia congénita (Iolascon et al., 2021).

Como se ha mencionado anteriormente, niveles $> 1 \%$ son indicativo de una metahemoglobinemia eminente, y en pacientes con metahemoglobinemia adquirida, la cianosis suele ser de origen reciente con posibles antecedentes de una intoxicación que debe ser diferenciada de una metahemoglobinemia congénita la cual no abordaremos en este trabajo, sin embargo, se deberá diferenciar con el historial clínico del paciente indagando si presenta antecedentes de larga data con signos de cianosis o si presenta antecedentes familiares (Cefalu et al., 2020).

Esta entidad clínica poco común y con baja sospecha diagnóstica puede tener graves consecuencias para la persona afectada, llevándolo a la muerte si no se tiene un diagnóstico oportuno. La derivación inmediata a laboratorios especializados en caso de síntomas leves o directamente a urgencias en caso de síntomas más graves, especialmente en una metahemoglobinemia adquirida, dónde el personal médico debe estar capacitado y conocer lo que conlleva la progresión en el aumento de los valores de MetHb (Iolascon et al., 2021).

Es importante mencionar que la mayoría de las pruebas que se detallan como diagnóstico de la patología no son pruebas de uso rutinario, por lo que su diagnóstico se hace más complejo.

El presente trabajo se enfoca en detallar los mejores métodos diagnósticos para la detección de metahemoglobinemia adquirida, describiendo las características metodológicas de cada una, ventajas, desventajas, valores estadísticos, características analíticas de cada método, que nos ayuden a discriminar una metahemoglobinemia adquirida de una congénita, y así también el método ideal para diagnóstico, pronóstico y evolución.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La metahemoglobinemia adquirida o metahemoglobinemia tóxica, es producida por agentes oxidantes como compuestos químicos, medicamentos o condiciones del medio ambiente que aceleran el proceso oxidativo. (Iolascon et al., 2021). Convierte al hierro ferroso en estado férrico, ocasionando una disminución importante en la capacidad del transporte de oxígeno en los eritrocitos, poniendo potencialmente en riesgo la vida del paciente (Cuffari et al., 2020), por lo que se necesita estudiarla correctamente para poder diagnosticarla.

Una de las actividades principales que se realiza en el área de emergencia por intoxicación es el estudio de analitos tóxicos en la sangre, entre ellas el estudio de los derivados de la hemoglobina que pueden estar causando esos signos y síntomas de hipoxia tisular, es decir la insuficiente oxigenación de la sangre, como se ha mencionado en un principio, los niveles de metahemoglobinemia adquirida varían, y cuando estos son elevados, de inmediato deben considerarse como emergencia médica (Wagner et al., 2021).

La presencia anormal de hemoglobina disfuncional puede asociarse a desórdenes sanguíneos producto de condiciones médicas previas a una intoxicación por un agente tóxico, descartando de inmediato una metahemoglobinemia adquirida. Estas condiciones médicas diferentes a una metahemoglobinemia que pueden presentar signos y síntomas parecidos a una intoxicación de este tipo pueden ser una trombosis arterial, falla cardiaca, enfermedad pulmonar grave, entre otros. (Askew y Baranoski, 2018), por lo que es de suma importancia un diagnóstico diferencial preciso.

Dado que es un trastorno de la sangre poco frecuente que presenta varias manifestaciones clínicas dependiendo de la concentración directa de este analito en el cuerpo humano, la manera exacta para identificarlo se basa en varios métodos de laboratorio, los cuales detallaremos en el presente estudio (Ludlow et al., 2022). Grenz et al., (2020) junto con Kedar et al., (2018) tienen sus recomendaciones en cuánto a su preferencia en métodos diagnósticos que podrán distinguir lo derivados de la hemoglobina: carboxihemoglobina, oxihemoglobina, desoxihemoglobina y sulfahemoglobina. Los métodos de alta resolución, análisis estructurales y funcionales de la hemoglobina, son en general los utilizados para el diagnóstico y detección exacta de metahemoglobina en sangre, con una sensibilidad aproximada de 98,3 % y especificidad del 80,4 % (Fossen et al., 2019). Como se ha mencionado, los equipos de oximetría tienen un cierto grado de discrepancia entre los niveles de oxihemoglobina y saturación de oxígeno, que resulta de los efectos únicos de MetHb en las evaluaciones de oxigenación estándar conocido como brecha de saturación (Khajavirad et al., 2023), a diferencia del co-oxímetro que es específico para diagnóstico de metahemoglobinemia, pero con poca disponibilidad del método y más costoso.

Sin embargo, la confirmación diagnóstica se puede realizar por otros métodos de laboratorio con una alta sensibilidad y especificidad, como la electroforesis de hemoglobina, que tiene una sensibilidad de 97,8 % y una especificidad de 75,9 %, para confirmar un fenotipo hemoglobínico preliminar para Hbs anormales (Gandhi et al., 2022). El aumento de los niveles de metahemoglobina en relación con la hemoglobina provoca hipoxia tisular, lo que origina un cuadro notorio de cianosis como primer signo en el paciente, que por lo general se manifiesta con membranas mucosas azuladas, más aparentes en labios, lechos ungueales, oídos y eminencias malares (Roper et al., 2020)

La investigación pretende centrarse en la descripción de los métodos diagnósticos para metahemoglobinemia adquirida, siendo que esta es una entidad clínica poco común. Así, la experticia del analista y las pruebas utilizadas serán de suma importancia para su correcto diagnóstico y tratamiento, que se detallarán en el transcurso de este trabajo de titulación.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La MetHb es una emergencia médica que afecta la función del transporte de oxígeno hacia las células, imposibilitando la liberación de O₂ de manera efectiva a los tejidos (Sepúlveda et al., 2020), la misma que puede poner en peligro la vida de las personas que la sufren, especialmente en los recién nacidos, a la cual se la suele denominar “síndrome del bebé azul”, y también de las personas que usan algún tipo de droga recreativa, los cuales necesitan de un reconocimiento y tratamiento oportuno (Prus-Czarnecka et al., 2023).

Se puede presentar en dos formas como congénita o adquirida, siendo esta última la más común de entre las dos, aunque sigue siendo una alteración de la hemoglobina poco usual a nivel mundial, y con pocos datos disponibles sobre su epidemiología, en la población en general sus casos son esporádicos (Viršilas et al., 2019). Tiende a afectar más a los lactantes y niños con cifras aproximadas del 0,3 % al 0,4 % de MetHb relacionadas con intoxicaciones por la ingesta de alimentos y personas expuestas a medicamentos o anestésicos locales que contienen agentes oxidantes para la sangre. En una serie de estudios retrospectivos de la administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) se ha visto que el porcentaje de adquirir el trastorno es mínimo, con una incidencia a nivel general del 0,067 % de casos por intoxicación con medicamentos (Orphanet,2022) . En los países desarrollados no existe gran cantidad de casos de metahemoglobinemia adquirida, como se ha consultado en estudios antes realizados, la incidencia de metahemoglobinemia adquirida por tóxicos oxidantes en los Estados Unidos fue de un **0,035 %** factor sumamente importante para realizar un procedimiento diagnóstico adecuado (Ludlow et al., 2022).

La metahemoglobinemia es un trastorno de la sangre potencialmente mortal que provoca una mala oxigenación tisular inducida por un agente externo de propiedades reductivas en la sangre, en la actualidad no existe una estadística estimada de pacientes diagnosticados con metahemoglobinemia adquirida en el Ecuador. Sin embargo, existe estudios de cohorte retrospectivos que nos proporciona información estimada de casos en el que el **0,115 %** de los pacientes con signos y síntomas de hipoxia son diagnosticados con metahemoglobinemia adquirida, es considerable decir que existe un mayor riesgo de MetHb en pacientes con dosis elevadas de dapsona ≥ 20 % por encima de la dosis objetivo de 2 mg/kg/día (Khan et al., 2020).

Puesto que el tratamiento para metahemoglobinemia no será el mismo en todos los pacientes, sino que dependerá del porcentaje de MetHb en sangre, es importante que el diagnóstico definitivo se enfoque en la presencia o no de metahemoglobinemia, y su pronóstico y evolución se determine mediante la cuantificación porcentual en sangre total de este analito, tomando en cuenta que el catálogo de pruebas específicas, y no tan específicas para este trastorno serán de gran apoyo tanto para el profesional médico y de laboratorio para escoger de manera oportuna la prueba o metodología útil para la toma de decisiones médicas.

En el país, no se encontró bibliografía, ni reportes de casos con diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida, tampoco guías o documentos específicos en la comparación de pruebas, técnicas o métodos para su cuantificación, por lo que este estudio brindará especial descripción de pruebas, métodos o técnicas para la detección de esta alteración, sirviendo de información relevante para estudiantes o personal de salud que busquen información sobre el tema.

Aunque la mayoría de los métodos que se describirán en esta revisión bibliográfica para el análisis de MetHb en sangre serán de gran valor diagnóstico, existen métodos como la oximetría de pulso, que es inexacta pero cuyos valores comparados con un gasómetro arterial, muestran una “brecha de saturación” que es un indicador de metahemoglobinemia (Khan et al., 2020). La interpretación de los gases en sangre puede resultar difícil, ya que el análisis arterial por el dispositivo de oximetría de pulso valora los gases disueltos en una solución, más no analiza la estructura que está unido al oxígeno, por esa razón se puede ver la saturación de oxígeno falsamente elevada (Martynova et al., 2023).

El método de oximetría es sencillo, no invasivo, nos ayuda a determinar el porcentaje de hemoglobina (Hb), oxígeno (O_2), saturación de oxígeno (SpO_2). La oximetría de pulso es un dispositivo simple muy utilizado en pacientes cianóticos, con enfermedades respiratorias, enfermedades cardíacas, entre otras. Este emite dos longitudes de onda que pasan a través del dedo para determinar los niveles de oxígeno en sangre sin necesidad de pinchar con una aguja, el problema que presenta este tipo de dispositivos de oximetría de pulso no invasivos es una diferencia entre la saturación de oxígeno medida en la oximetría de pulso versus la presión parcial de oxígeno.

Las intoxicaciones agudas como la metahemoglobinemia adquirida son infrecuentes en nuestro medio, debido a su baja prevalencia a nivel mundial, la sospecha clínica es compleja y su diagnóstico puede ser erróneo, por lo que del diagnóstico oportuno depende la vida del paciente. Estos criterios incentivan la realización de un análisis bibliográfico que pretende centrarse en un enfoque técnico al comparar las características de desempeño analítico como en las ventajas y limitaciones de cada metodología, y servirá de base para futuras investigaciones en el área técnica y de calidad.

En este sentido, se propone la revisión bibliográfica de pruebas diagnósticas para metahemoglobinemia, describiendo las ventajas y desventajas de cada una de ellas, destacando su desempeño analítico, con lo cual se aportará en la toma de decisiones adecuadas por el personal de salud.

Cabe recalcar al lector que los métodos descritos tanto para su cuantificación como para el análisis enzimático específico (CYB5R3) del mismo son de suma importancia en su diagnóstico correcto y el control del paciente, aun cuando los métodos diagnósticos son relativamente costosos, son técnicas calificadas que aportarán directamente con el diagnóstico y pronóstico del paciente.

1.3 Preguntas de investigación:

- ¿Qué métodos de diagnósticos permiten diferenciar la presencia inminente de metahemoglobina adquirida?
- ¿Qué ventajas y desventajas presenta los métodos actuales para el diagnóstico de metahemoglobina?

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General

- Analizar la evidencia científica sobre las características de desempeño analítico de los métodos utilizados para la cuantificación de metahemoglobina en sangre para el diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida.

1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar los métodos diagnósticos para la detección de metahemoglobinemia tóxica o adquirida.
- Comparar los métodos utilizados para el diagnóstico de metahemoglobina en sangre.
- Identificar las ventajas y las limitaciones del desempeño analítico de cada uno de los métodos usados para detección de metahemoglobina.

1.5 Delimitación del estudio

La presente investigación se limita a la revisión de artículos científicos y reporte de casos de los últimos cinco años a nivel mundial, obtenidos de fuentes primarias y secundarias disponibles en bases de datos generales, y bases de datos de la PUCE. Las revistas científicas deberán estar en cuartil Q1 a Q3 de ranking Scimago y deberán ser de acceso total y gratuito, en este estudio no se realizará revisiones a nivel nacional, ya que la información es limitada, con pocos casos publicados.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1 Tipo de estudio

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica narrativa de tipo descriptiva que se fundamenta en el estudio y descripción de las metodologías utilizadas para el apoyo diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida. La información será obtenida de literatura académica, artículos científicos y reportes de casos sobre pacientes con metahemoglobinemia adquirida publicados a nivel mundial en el periodo 2018 a 2022.

2.2 Identificación del campo de estudio

La presente revisión bibliográfica se enfoca en tres áreas de investigación que corresponden al área de Toxicología por la exposición a un agente tóxico oxidante que produce un efecto adverso-nocivo en la sangre del paciente; el área de hematología por el trastorno sanguíneo (hemoglobinopatía) que se produce; y el área de bioquímica por la metodología de los métodos de diagnóstico utilizados para su identificación.

2.3 Proceso de Revisión Bibliográfica

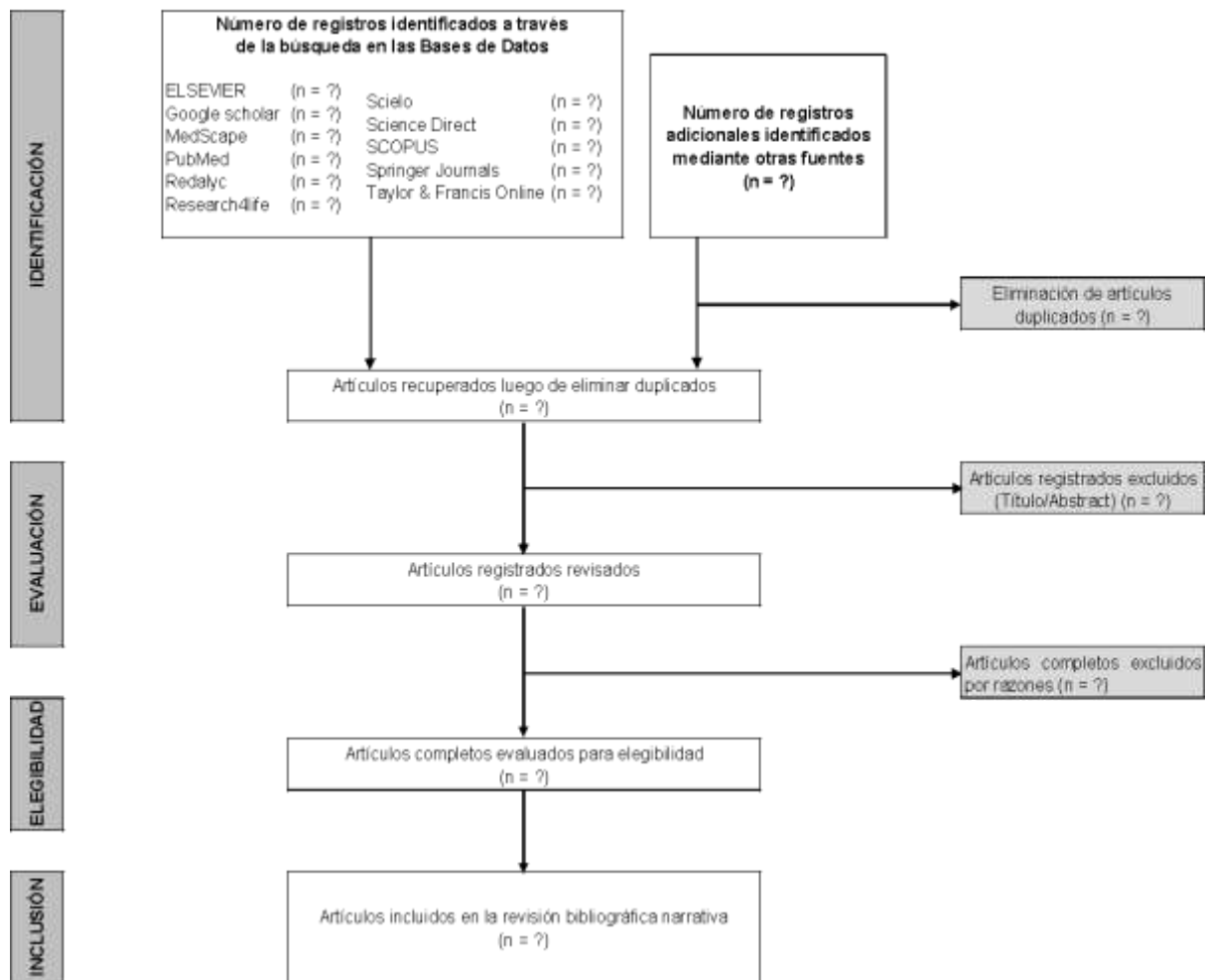
La revisión de todo el material bibliográfico descrito se realizó bajo las recomendaciones metodológicas de Medina López et al (2010) (Figura 1) que define las etapas a seguir para el proceso de identificación del campo de estudio y del período a analizar, selección de las fuentes de información, realización de la búsqueda (qué, dónde y cómo), junto con la ayuda del diagrama de flujo propuesto por Moher et al (2009).

Figura 1. Fase del proceso de revisión bibliográfica



Nota: Extraído de “Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía” de C. Medina-López, JA. Marín-García y R. Alfalla-Luque, 2010, Working Papers on Operations Management, 1(2), p. 15).

Figura 2. Diagrama de flujo para identificar los estudios



Nota: Adaptado de Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. (2009) Declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones de atención médica: explicación y elaboración. PLoS Med 6 (7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

2.3.1 Selección de las fuentes de información

Al realizar una revisión bibliográfica se realizó una recopilación y análisis de la información utilizando fuentes primarias y secundarias, como fuente primaria únicamente artículos de revistas indexadas publicadas en las bases de datos bibliográficas PubMed y las disponibles en la hemeroteca virtual PUCE, las mismas que se detallan en la (Tabla 4).

Tabla 4. Fuentes de búsqueda bibliográfica de la hemeroteca virtual de la PUCE

Fuente	Dirección URL	RECURSO
ELSEVIER	https://www.elsevier.es/es	-
Google scholar	https://scholar.google.com/	-
MedScape	https://www.medscape.com/today	
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	-
Redalyc	https://redalyc.puce.elogim.com/	PUCE
Research4life	https://portal.research4life.org/	
Scielo	https://scielo.puce.elogim.com/	PUCE
Science Direct	https://sciencedirect.puce.elogim.com/	PUCE
SCOPUS	https://scopus.puce.elogim.com/search/form.uri?display=basic#basic	PUCE
Springer Journals	https://springerlink.puce.elogim.com/	PUCE
Taylor & Francis Online	https://tandfonline.puce.elogim.com/	PUCE

2.3.2 Realización de búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica se tomará en cuenta artículos científicos que estudien los métodos de diagnóstico para metahemoglobinemia adquirida, publicados durante los últimos cinco años, que se encuentren en las bases de datos mencionadas anteriormente y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: estudio observacional descriptivo sobre la metodología analítica usadas para diagnóstico de MetHb.
- Población: pacientes de cualquier edad y sexo.
- Indicadores: metodologías usadas para el diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida.

- Los estudios deben incluir las características de desempeño analítico de las pruebas para metahemoglobinemia, así como pruebas complementarias que ayudarán con el diagnóstico.
- La bibliografía seleccionada incluye cuadro clínico cianótico y niveles presentes de la MetHb.
- Criterio geográfico: a nivel mundial
- Criterio temporal: de 2018 al 2023
- Idioma: español e inglés
- Tipo de texto: texto completo de acceso libre
- Índice de calidad: SJR (SCImago Journal & Country Rank): Q1 – Q3

Criterios de exclusión

- Reportes de casos clínicos de pacientes con otras sospechas diferentes a una metahemoglobinemia, como una embolia pulmonar o enfermedades cardíacas.
- Artículos que evalúen otras pruebas diagnósticas que no incluye los niveles de metahemoglobina.

2.3.3 Estrategia de búsqueda y su registro

Con la finalidad de realizar búsquedas con mayor especificidad se utilizarán términos *MeSH* (*Medical Subject Headings*, por sus siglas en inglés, lenguaje tesauros de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) y descriptores DeCS para identificar contenido en español, (Tabla 5); como complemento se emplearán operadores booleanos (AND y OR) y de truncamiento (*). Además, con la finalidad de recuperar el máximo número de artículos relevantes, se utilizarán las estrategias adecuadas en cada base de datos (Anexo 1) para que las palabras clave se busquen en campos importantes de los documentos como título y resumen.

Tabla 5. Términos MeSH y descriptores DeCS

Términos <i>MeSH</i>	Descriptores DeCS
Methemoglobinemia	Metahemoglobinemia
Methemoglobin	Metahemoglobina
Diagnosis	Metahemoglobinemia
Methemoglobinemia Acquired	adquirida
Drug toxic	Droga tóxica
Early diagnostic	Diagnóstico temprano
Cyanosis	Cianosis
Xenobiotics	Xenobióticos

2.3.4 Registro de estrategias de búsqueda y selección

A continuación, se enumerará el registro de estrategias de búsqueda utilizados para seleccionar los artículos que cumplen con todos los criterios para su elegibilidad y ayuden a responder los objetivos planteados de la investigación, estos fueron:

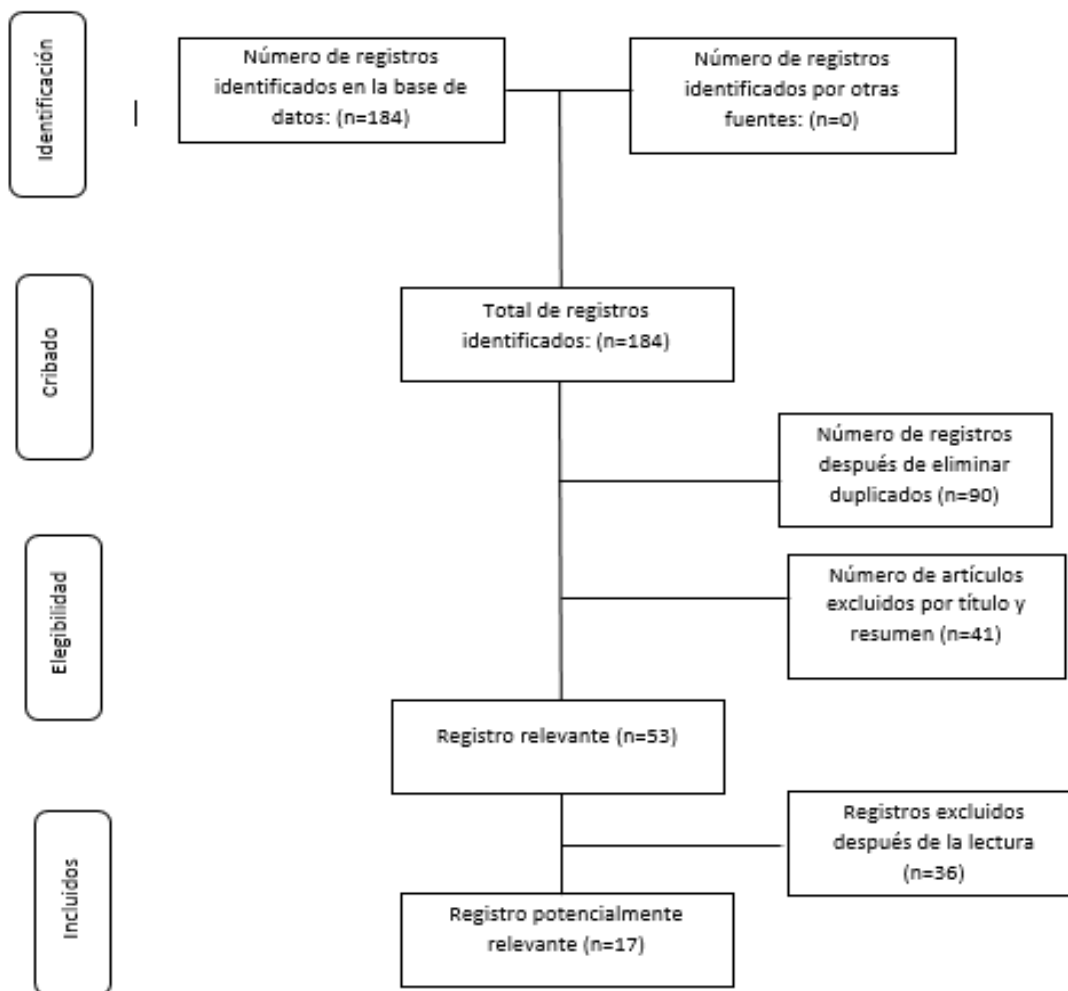
- Utilización de términos MeSH y DeCS para la búsqueda de información.
- Revisión de las bases de datos de la Institución como fuentes de información.
- Revisión de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, realización de diagrama como Moher para la eliminación de artículos duplicados.
- Los artículos preseleccionados pasarán al análisis crítico del texto completo para determinar si cumplen con los criterios requeridos para la revisión, se utilizará la lista de verificación para estudios observacionales.
- Para la primera fase de búsqueda, identificación, se elaborará un matriz de búsqueda (Anexo 1) en la que se detalla el nombre de la base de datos, la estrategia de búsqueda (sintaxis) La segunda fase corresponde a la depuración de la información de duplicados (Anexo 2).
- Eliminación de artículos que no cumplieron los criterios de inclusión (Anexo 4).
- Lectura crítica de los artículos recuperados para su selección y selección de los artículos que responden a los objetivos
- Almacenamiento de los artículos revisados en un gestor bibliográfico con la información ordenada
- Redacción, discusión, conclusión y recomendación de los resultados realizados

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1 Criterios de búsqueda

La recopilación de la información recaba de los artículos seleccionados se realizó con el diagrama de Moher, en la que se utilizó como base para la selección de la literatura los criterios de inclusión y exclusión. Así como también, el registro de los artículos que respondan a los objetivos de la investigación. (Figura 3).

Figura 3. Diagrama de selección de información



Nota: Adaptado de Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. (2009) Declaración PRISMA para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones de atención médica: explicación y elaboración. PLoS Med 6 (7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

Fase de Identificación: Se identificaron todos los artículos pertinentes para la investigación, con una previa lectura del abstract o resumen. La búsqueda de información se registró en una matriz de estrategia de búsqueda (Anexo 1), en la que se detalla el nombre de la base de datos, la estrategia de búsqueda (palabras claves de la investigación), junto con la fecha de búsqueda, número de artículos encontrados, número de artículos filtrados, los artículos seleccionados para la investigación y los artículos eliminados por duplicados (Anexo 2).

Fase de Cribaje: Se realizó una depuración de información a través de la eliminación de artículos duplicados (Anexo 2) como se ha mencionado antes, se hizo un análisis y lectura crítica por parte del investigador sobre cada artículo seleccionado que no cumple con los criterios propuestos de inclusión como la metodología y pruebas usadas para el diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida con sus características analíticas del método, junto con la temporalidad de los artículos publicados (Anexo 4)

Fase de elegibilidad: En la fase de elegibilidad se seleccionó los artículos que cumplan con los criterios previstos mediante un análisis crítico (Anexo 5) junto con el apoyo del cuadro de puntos esenciales que deben describirse en un estudio observacional, STROBE (Anexo 3)

Fase de incluidos: En esta fase se seleccionaron los artículos que cumplieron las fases anteriores y se realizó un último análisis crítico de los artículos incluidos que respondan a los objetivos planteados (Anexo 6).

3.2. Pasos de depuración y selección de la información

Para la depuración y selección de los artículos se utilizaron todas las bases de datos disponibles en la biblioteca virtual de la PUCE se introdujo los términos antes mencionados MeSH y DeCS como estrategia de búsqueda. Se encontraron alrededor de 184 artículos que fueron registrados en el (Anexo 1). Posterior a eso se procedió a descartar artículos duplicados y aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión (Anexo 2) resultando 90 artículos y luego de una lectura y análisis de título, resumen y factor de impacto se eliminó 41 artículos expuestos en la matriz de artículos excluidos (Anexo4).

Se obtuvo un total de 53 artículos seleccionados (Anexo 5), se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley para organizar y almacenar la bibliografía con un total de 17 artículos seleccionados de relevancia, fueron verificados en la lista STROBE (Anexo 3).

3.3 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

La revisión bibliográfica permitió identificar 17 artículos científicos de relevancia (Tabla 6), incluyendo artículos de revisión, informes de casos, series de casos, estudios observacionales y longitudinales que detallan de manera directa la etiología de la patología y los métodos usados para diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida junto con las características analíticas de cada uno. Las publicaciones tienen una temporalidad entre los años 2018 -2023 en el idioma inglés, todos los artículos de metahemoglobinemia se identificaron mediante la búsqueda en PubMed, Scopus entre otros, no se encontraron casos identificados en el país, sin embargo, el respectivo trabajo de titulación se basa en los métodos usados a nivel mundial.

Tabla 6.- Artículos seleccionados

Referencia	Revista	Idioma	Patología
Iolascon, et al 2021	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Cefalu, et al 2020	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Askew y Baranoski, 2018	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia-hemoglobinas disfuncionales
Alsabri, et al 2021	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Cannata, et al 2020	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Kedar et al., 2018	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Binns, et al 2021	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Gupta, et al 2020	Scopus	Inglés	Metahemoglobinemia
Sepúlveda, et al 2020	PubMed	Español	Metahemoglobinemia
Dervieux, et al 2020	Scopus	Inglés	Metahemoglobinemia
Otsuka-Yamasaki, et al 2021	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Nicita et al., 2022	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Murphy y Fernandez, 2018	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Ullah et al., 2023	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Khan, et al 2020	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Corradini, et al 2021	PubMed	Inglés	Metahemoglobinemia
Lyle et al., 2022	Scopus	Inglés	Metahemoglobinemia

4. RESULTADOS

Durante el desarrollo humano y después del nacimiento, varias mutaciones en las cadenas de globina pueden alterar la capacidad de la hemoglobina para unirse y entregar oxígeno, las variantes de hemoglobina se clasifican por los efectos que producen en la molécula con la afinidad directamente proporcional al oxígeno (Rosso et al., 2021).

La metahemoglobinemia adquirida ocurre con mayor frecuencia que una metahemoglobinemia congénita, se ha evidenciado en los últimos artículos publicados por la revista FSI (Forensic Science International) que el 82 % de muertes por metahemoglobinemia en Canadá ocurridas entre los períodos 2019 al 2020 han sido por la ingesta de ciertos tóxicos que en la actualidad se pueden comprar en línea, el envenenamiento intencional con varias toxinas como el nitrato de sodio ha resultado ya en un problema de salud pública en Estados Unidos y Canadá (Hockey et al., 2021; McCann et al., 2021). En cuanto a la metahemoglobinemia congénita, la cual es poco común y notificada, es producida por una alteración en la estructura de la hemoglobina debido a una deficiencia enzimática de citocromo b5 reductasa (CYB5R), resultado de variaciones en el gen CYB5R3 (Khan et al., 2020).

Durante el estudio de 10 años realizado en centros hospitalarios de Estados Unidos por parte de Jhon T. Ludlow y sus colaboradores en el año 2022 se analizó que la tasa de incidencia de adquirir metahemoglobinemia por intoxicación de algún compuesto químico oxidante no es más del **0,035 %** en los últimos cinco años en espacios hospitalarios por la ingesta de benzocaína, y aún menos común la metahemoglobinemia asociada a anomalías enzimáticas congénitas como ya se ha descrito anteriormente. De ahí que, por su rara aparición a nivel mundial, los métodos de apoyo diagnóstico no sean tan conocidos por el personal médico y de laboratorio objeto del presente estudio.

4.1 Pruebas y Métodos empleados para diagnóstico de Metahemoglobinemia Adquirida

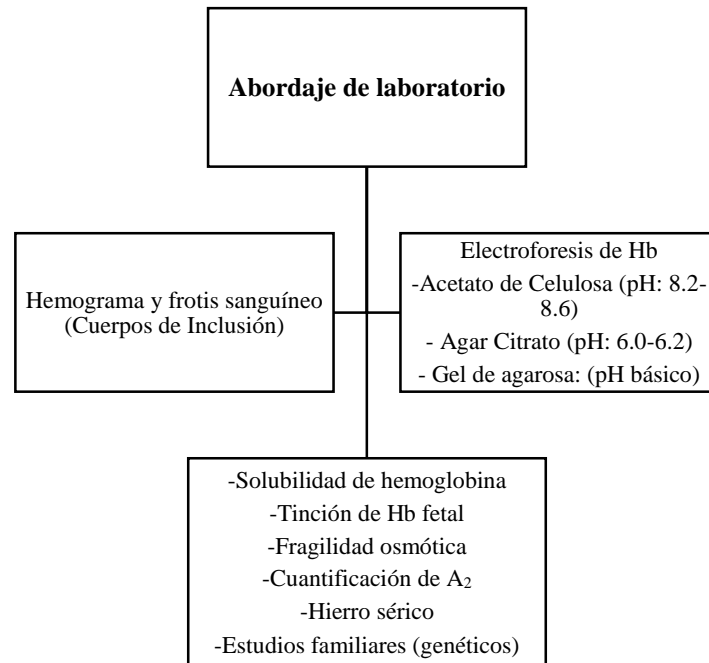
La sangre del adulto contiene normalmente cuatro especies de hemoglobina: Hb, carboxihemoglobina (COHb), oxihemoglobina (HbO₂) y MetHb, tres de estas especies de hemoglobina no pueden transportar oxígeno, lo que da origen al nombre “dishemoglobinas” (Yudin y Verhovsek, 2019). Las cifras elevadas de MetHb son una de las causas de dishemoglobinas que forman parte de la hemoglobina total. (Binns et al., 2021; Lucas et al., 2023). De esta manera, es claro recalcar que todo síndrome clínico que resulta de trastornos de la Hb se conoce como hemoglobinopatías y la que da origen a la metahemoglobinemia adquirida es consecuencia de una alteración estructural dentro del grupo hemo de la hemoglobina lo que produce un desequilibrio en el almacenamiento y transporte de oxígeno a los tejidos provocando una cianosis adquirida (Khan et al., 2020).

En la mayoría de los casos, esta alteración de la hemoglobina es de importancia clínica si no se descubre a tiempo y para su detección se realiza diversas pruebas de laboratorio (Mamas et al., 2022; Picca et al., 2019).

El diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida requiere de un estudio físico minucioso, con hallazgos clínicos como el aspecto achocolatado de la sangre, y la brecha de saturación de oxígeno (diferencia que existe entre la saturación de oxígeno medida por un oxímetro de pulso y el estudio de sangre arterial en el equipo de análisis), junto con estudios complementarios que en ocasiones aportan una información limitada (Grenz et al., 2020).

En este sentido, el perfil general adicional para metahemoglobinemia adquirida, requiere de pruebas rutinarias como un hemograma completo (CBC), recuento de reticulocitos, frotis de sangre periférica, pruebas bioquímicas como lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina, haptoglobina, electrolitos, función renal y hepática entre las más comunes (Khan et al., 2020), sin embargo, las pruebas antes mencionadas no son específicas y requieren de métodos confirmatorios, siendo la cuantificación de MetHb y las fracciones de hemoglobina como las recomendadas para su diagnóstico (Iolascon et al., 2021).

Ya, en el año 1973 se describió un algoritmo para el diagnóstico de hemoglobinopatías por Sáenz et al.



Modificado por Lisseth Montúfar

Fuente: Arishi et al., 2021; Rossetti et al.,2023

En la actualidad existen equipos automatizados de análisis de glóbulos rojos o también llamados contadores hematológicos que trabajan con excelente eficiencia analítica (precisión y exactitud). Estos equipos trabajan bajo principios de impedancia eléctrica, específicamente para recuento de glóbulos rojos, recuento de plaquetas, recuento de glóbulos blancos y su diferenciación en subpoblaciones según el tamaño del elemento (fórmula leucocitaria). La citometría de flujo es el método usado para evaluar la población celular, propiedades de las células midiendo complejidad, tamaño y estructura interna, es decir clasifica inmunofenotípicamente las poblaciones celulares (Wagner et al., 2021), y, por otro lado, tenemos el principio de espectrofotometría de absorción para lectura de la concentración de hemoglobina (Dervieux et al., 2020).

Estos analizadores automatizados sirven como detección primaria para ciertas hemoglobinopatías como la talasemia y ciertas anemias; sin embargo, para una detección específica se puede utilizar análisis de ADN, cromatografía líquida de alta resolución

(HPLC), o electroforesis de zona capilar (CE)” (Munkongdee et al., 2020). La mayoría de estos equipos automatizados hacen uso de cámaras digitales vinculadas a un sistema informático que cuenta con imágenes a color digitales de las células sanguíneas a estudiar con características geométricas y textura (Kratz et al., 2019).

4.2 Diagnóstico diferencial con estudio de actividad enzimática

La metahemoglobinemia congénita o hereditaria puede darse por varias causas, primero la deficiencia de NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) citocromo b5 reductasa (CYB5R3) en los eritrocitos, o por la presencia de una hemoglobina M producto de alteraciones en la cadena de globina (Rangan et al., 2021; Nicita et al., 2022). Los niveles de MetHb en sangre están determinados por el equilibrio en la producción, auto-oxidación, reducción enzimática de NADH-citocromo b5 reductasa presente en todos los eritrocitos, este mecanismo de equilibrio y protección mantiene los niveles de metahemoglobina dentro de los límites normales (Hall et al., 2022).

La enzima citocromo b5 reductasa es una enzima redox dependiente de NADH unida a la membrana externa que se encuentran en las células cumpliendo el objetivo de potenciar el transporte de oxígeno en los glóbulos rojos (Yan et al., 2021). Justamente la deficiencia de esta enzima NADH-citocromo b5 reductasa determina una metahemoglobinemia hereditaria recesiva, el gen implicado en la metahemoglobinemia congénita CYB5R3 se expresa exclusivamente en los eritrocitos (Otsuka-Yamasaki et al., 2021). La oxidación rápida de la hemoglobina producto del metabolismo de radicales libres por exposición a agentes oxidantes provoca enfermedades relacionadas con disfunciones de CYB5R (Siendones et al., 2018). En humanos se ha informado alrededor de 40 variantes de CYB5R3 que causan metahemoglobinemia hereditaria con dos condiciones clínicas distintas y más comunes reportadas, siendo la metahemoglobinemia congénita recesiva Tipo I RCM I (más común) y la metahemoglobinemia congénita recesiva Tipo II RCM II (rara y grave) con un caso aislado en 1950 (Viršilas et al., 2019), no se ha reportado casos en la literatura médica de RCM III y RCM IV ya que ya que es prácticamente incompatible con la vida. Esto obliga a determinar ensayos enzimáticos específicos como NADH citocromo b5 reductasa junto con pruebas moleculares para poder discriminar si es una metahemoglobinemia congénita de tipo I o de tipo II (Nicita et al., 2022), para diagnosticar casos hereditarios. Este tipo de trastorno de la sangre se ha hecho endémico en países como los Estados Unidos y Rusia (Iolascon et al., 2021). Dado que resulta

menos común la presencia de una metahemoglobinemia congénita, el estudio requiere de investigaciones adicionales, además de la historia familiar, evaluación de consanguinidad y el análisis de drogas. De esta manera, la prueba de actividad enzimática CYB5R3 es crucial para un diagnóstico preciso (Khajavirad et al., 2023).

El estudio de la actividad enzimática citocromo b5 reductasa dependiente de NADH, es medido por un método llamado de espectrofotometría cinética (KS), denominado por el catálogo de pruebas del reconocido laboratorio “Mayo Clinic Laboratories” como METR1 (Mayo Clinic, 2021).

La actividad enzimática en general se mide con datos espectrofotométricos valorando la oxidación del NADH a una longitud de onda aproximada de 340 nm (Iolascon et al., 2021). La prueba de actividad enzimática CYB5R3, se puede realizar en los laboratorios clínicos de los hospitales ante sospecha de metahemoglobinemia congénita, es importante para establecer un diagnóstico preciso y fiable, las reacciones de oxido-reducción (redox) se han utilizado específicamente para métodos espectrofotométricos simples (Hopp et al., 2020), la evidencia de una actividad reducida de la enzima CYB5R3 confirmará una metahemoglobinemia congénita (Paudel et al., 2022).

Con respecto a la deficiencia de G6PD, que ya ha sido explicada su función principal en el eritrocito anteriormente, esta puede ser diagnosticada por tres métodos específicos (métodos cualitativos, cuantitativos y moleculares), en este punto la literatura y la evidencia de casos clínicos nos menciona que es obligatorio un análisis cuantitativo mediante un ensayo espectrofotométrico, la cual se reconoce como la prueba de referencia (Aung et al., 2023).

En los estudios llevados a cabo por espectrofotometría cinética para conocer la frecuencia de deficiencia en G6PD, se han detallado una serie de características analíticas de sensibilidad y especificidad mostrando resultados satisfactorios; así, la sensibilidad de detección de este método es de alrededor de 63 % con una especificidad del 95 %, la determinación de estos parámetros junto con valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), son importantes al momento de utilizar o no cierta prueba o método (Hopp et al., 2020); así pues, los estudios de exactitud diagnóstica como el valor predictivo positivo que corresponde a los confirmados con esta hemoglobinopatía con el método cinético, determina que su VPP alcanza el 57 %, mientras que el valor predictivo

negativo que corresponde a los confirmados negativos que no tengan la hemoglobinopatía (VPN) resultó en un 96 % (Aung et al., 2023), cabe destacar que estas herramientas diagnósticas ayudará para la interpretación de los resultados y su mejor comprensión.

El mismo método cinético denominado “*methemoglobin reduction test*” (MRT) por sus siglas en inglés, que español significa test de reducción de metahemoglobina se usa como tamizaje para la detección de deficiencia de G6PD, enzima responsable de la ictericia neonatal y puede inducir en una metahemoglobinemia congénita,) tiene una sensibilidad del 85,7 % y una especificidad alta con 98,1 %, (Roper et al., 2020; Viršilas et al., 2019).

Como todo método es importante tener en cuenta la relevancia diagnóstica, los resultados estimados en valores predictivos por los casos reportados fue en VPP de 61 % - 65 % y su VPN alcanzó cifras mayores al 90 % (Lyle et al., 2022). Estos valores de evaluación diagnóstica proporcionan estimaciones de la probabilidad del trastorno sanguíneo, en este caso, el VPP nos arrojará la probabilidad de que el paciente que dio en el método KS positivo realmente tenga la patología, mientras que VPN arrojará la probabilidad condicional de que el paciente que resultó negativo para el trastorno realmente no lo tenga (Bickler y Rhodes, 2018). Como se ha descrito anteriormente, el objetivo de entregar valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos brindará un mejor aporte al método aplicado.

4.3 Diagnóstico Molecular y Genético - Secuenciación de ADN e identificación de mutaciones en G6PD

Con los avances tecnológicos a favor de la medicina y en apoyo al diagnóstico de enfermedades como la MetHb, nuevos métodos han sido implementados para la ayuda y confirmación de los métodos ya existentes (Ullah et al., 2023) , el diagnóstico molecular es un área en constante desarrollo de nuevas tecnologías, rápidas y precisas que ha revolucionado el diagnóstico clínico, enfocados en la detección y cuantificación del material genético ADN o ARN para detectar una enfermedad o evaluar la predisposición a una determinada enfermedad (Deorukhkar et al., 2022). Los artículos analizados hablan de un gran número de casos de deficiencia NADH CYB5R3 con nuevas variantes analizadas y como el modelo molecular justifica así la asociación de las mutaciones con la gravedad de la enfermedad (Gupta et al., 2020). La metahemoglobinemia congénita es

rara y como se ha nombrado es causado por la deficiencia de la enzima CYB5R y una mutación en el gen CYB5R3 (Kedar et al., 2018) .

En la actualidad existe un sinnúmero de métodos moleculares que aportarán exitosamente al diagnóstico y confirmación de metahemoglobinemia congénita, entre ellas destaca la determinación de mutaciones en la enzima G6PD, determinada por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), NGS “*Next Generation Sequencing*” (Rangan et al., 2021), artículos destacados hablan de una precisión elevada en la detección de la variante mutada/alterada del 99,85 % (Jaffey et al., 2022; Yudin y Verhovsek, 2019), la cual sirve para detectar variantes de un solo nucleótido en el número de copias de los genes específicos de una metahemoglobinemia (gen CYB5A y gen CYB5R3) (Ullah et al., 2023).

Estos métodos moleculares constan de un desempeño analítico alto si se utilizan de manera oportuna para investigar la causa de metahemoglobinemia congénita, e investigar la variante causal en el ADN del paciente (Arishi et al., 2021).

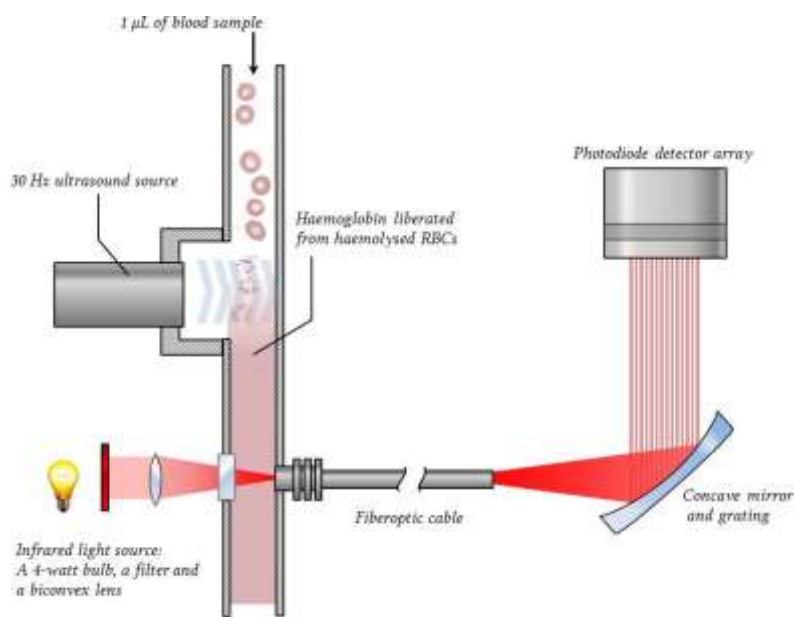
Existe una variedad de mutaciones en la cadena de globina en el gen CYB5R3 que se asocia con la severidad de la patología (Gupta et al., 2020). La deficiencia de NADH CYB5R3 es una de las causas más importante de metahemoglobinemia congénita recesiva (Paul y Chacko, 2019) la secuenciación de ADN, específicamente en el gen de estudio CYB5R3 permite identificar la mutación y confirmación de la patología (Kedar et al., 2018). Así pues, los avances más recientes en la NGS han hecho posible la secuenciación simultánea de muchos genes relacionados con los trastornos de los glóbulos rojos y hemoglobinopatías (Ullah et al., 2023).

4.4. Gasometría arterial o venosa por co-oximetría- Método espectrofotométrico

La co-oximetría es una técnica espectrofotométrica cuantitativa de medición directa de hemoglobina total y los derivados de hemoglobina que incluye las más conocidas dishemoglobinas: carboxihemoglobina (COHb), sulfahemoglobina (SHb) y metahemoglobina (MetHb) (Picca et al., 2019). Corradini et al., (2021) junto con Rangan et al., (2021) llegan al mismo análisis de la utilidad de la co-oximetría en espacios de cuidados intensivos para pacientes en los que la hipoxemia no mejora y hay sospecha de dishemoglobinemias por exposición a toxinas.

Durante el análisis y estudio de metahemoglobinemia, los glóbulos rojos se hemolizan por agentes físicos o químicos, con el objetivo de liberar la hemoglobina del eritrocito, luego se exponen a luz policromática en el espectrómetro (Binns et al., 2021), (Gráfico 2).

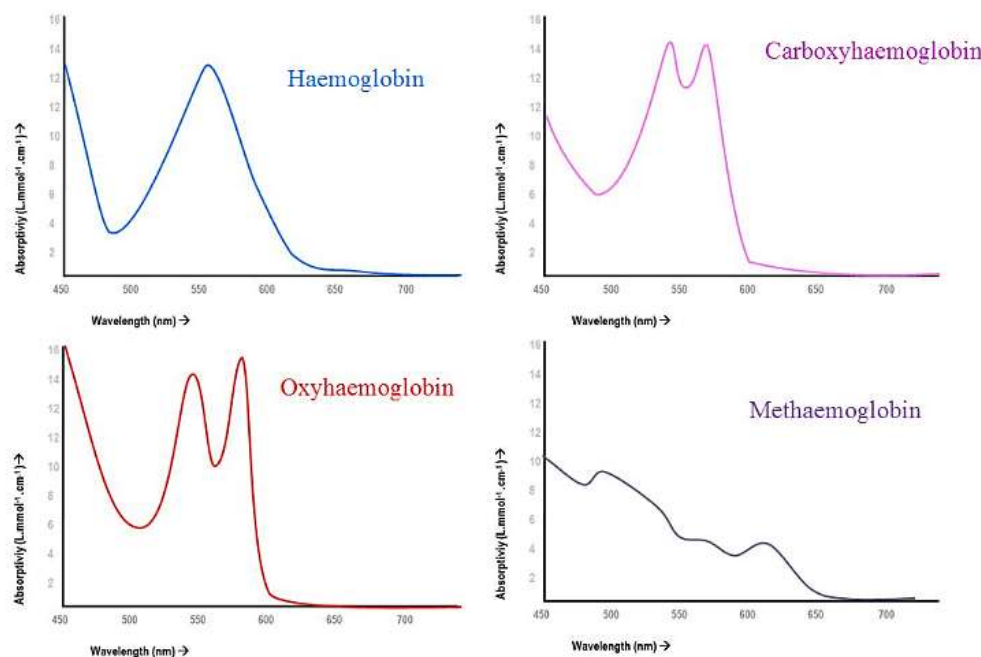
Gráfico 2.- Espectrofotómetro de hemoglobina



Fuente: Yartsev et al., 2015

Las diferentes fracciones de hemoglobina absorberán distintas longitudes de onda de acuerdo con la ley de Lambert-Beer, esto quiere decir que presenta picos de absorbancia a longitudes de onda específicas para cada derivado o variante de hemoglobina en este caso representa una lectura de absorbancia a 630 nm (Gráfico 3).

Gráfico 3.- Medición de espectros de hemoglobina: en busca de metahemoglobina



Fuente: Dervieux et al., 2020

Es importante destacar que el uso de la co-oximetría está indicado específicamente cuando previamente hubo historial de intoxicación (exposición a toxinas) e hipoxia que no mejora con la administración de oxígeno (Jaffey et al., 2022), cada una de las dishemoglobinas analizadas por el co-oxímetro tiene un espectro de absorción único basándose en la ley de Lambert-Beer, midiendo las absorbancias en cuatro longitudes de onda específicas. En los estudios de casos de sospecha de metahemoglobinemia adquirida, el análisis de gases por co-oximetría es usada como método cuantitativo gold standard para diagnosticar MetHb adquirida (Kristoffersen et al., 2023), mediante la medición directa de los niveles de metahemoglobina en la sangre.

Tras la flebotomía las muestras recogidas suelen presentar una coloración en sangre de color achocolatado, con evidente cianosis en el paciente, lo que suele ser una alarma clínica para sospecha de una hemoglobinopatía (He et al., 2018).

En los laboratorios y hospitales, la co-oximetría de gases en sangre venosa o arterial es necesaria brindando información valiosa para el diagnóstico clínico, siendo definitivo para la detección de metahemoglobinemia adquirida debido a su espectro único de absorción de luz (Martynova et al., 2023). Iolascon et al., (2021) junto con otros autores

aconseja como único método fiable para medición de MetHb y diagnóstico de metahemoglobinemia la co-oximetría por espectrofotometría y esto se apoya con el análisis de varios reportes y artículos científicos, llegando a una sensibilidad del 100%, y especificidad 75 % y alta reproducibilidad (Binns et al., 2021), donde puede haber resultados erróneos (falsos positivos) en caso de hiperlipidemias, diabetes mellitus o en pacientes con tratamiento previo con azul de metileno (Corradini et al., 2021).

La especificidad de la co-oximetría para la detección de MetHb se puede mejorar mediante la adición del ensayo Evelyn-Malloy ayudando a eliminar el azul de metileno y la sulphemoglobina como interferentes. Así, los resultados de este método se dan como porcentajes totales de hemoglobina (Tabla 7).

Tabla 7.- Ejemplo de reporte: resultados de la co-oximetría de metahemoglobina y gases en sangre arterial antes y después de la administración de azul de metileno por intoxicación con benzocaína

Lab	Rango de referencia	inicio	1 hora después de azul de metileno	6 horas después de azul de metileno
pH	7.35-7.45	7.45	7.48	7.46
pCO ₂	32-45	33	29	27
pO ₂	83-108	230	93	86
HCO ₃ (mEq/L)	18.0-23.0	22.5	21.2	19.4
Saturación arterial O ₂ (%)	95-98	98 %	97 %	95 %
MetHb (%)	0.4-1.5	22.0 %	1.3 %	0.3 %

Fuente: Wagner et al., 2021

Wagner et al., (2021) describió en su investigación que los pacientes con concentraciones de MetHb entre 20-30 % presentan siempre síntomas clínicos significativos, por lo tanto, en casos graves de metahemoglobinemia se aconseja realizar estudios inmediatos que involucren a la gasometría por co-oximetría. La benzocaína junto con la prilocaína son los más comunes anestésicos locales asociados con episodios de metahemoglobinemia en la literatura (Cannata et al., 2020).

Tradicionalmente la cuantificación de derivados de hemoglobina hacía uso de reactivos carcinogénicos peligrosos para el uso humano como el sulfato férrico para el proceso de oxido-reducción (REDOX), el bromuro de etidio utilizado en biología molecular como

marcador para identificación de bandas de ácido nucleicos para procesos como la electroforesis en gel de agarosa, el factor de riesgo más importante de este agente intercalante depende en la presentación de su uso en forma de polvo ya que es muy tóxico y catalogado como mutágeno de categoría 2 según la “*Hazard classification and labelling of chemicals: Global harmonized system*” (GHS) (Gandhi et al., 2022). Por lo que la co-oximetría por espectrofotometría se han utilizado con el afán de evitar considerablemente riesgos a la exposición de reactivos por parte del personal de laboratorio.

4.5 Electroforesis de Hemoglobina - estudio auxiliar

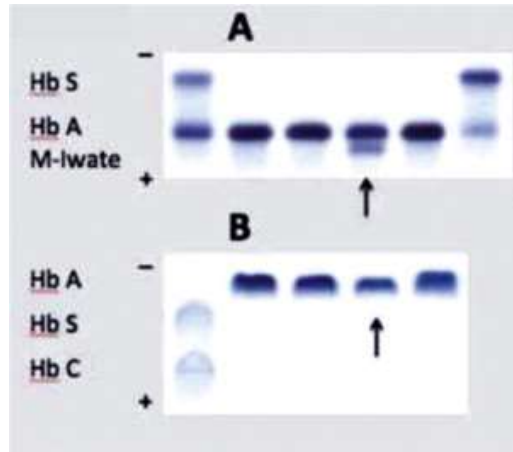
En 1937 el bioquímico sueco Tiselius demostró que varias partículas (biomoléculas) como proteínas, péptidos, ácidos nucleicos, nucleótidos poseen cargas eléctricas, así en un campo eléctrico estas se desplazarán, migrarán hacia el ánodo que es un electrodo en el que se produce una reacción de oxidación, o cátodo, electrodo en donde se produce una reacción de reducción, todo en función de la carga neta de la molécula a estudiar (Arishi et al., 2021; Prus-Czarnecka et al., 2023).

Las hemoglobinopatías son alteraciones genéticas como consecuencia de una estructura anormal de la cadena de globina causadas por mutaciones puntuales como una delección, sustitución o inserción de aminoácidos en la cadena de globina (Munkongdee et al., 2020), en la actualidad existen alrededor de 600 hemoglobinopatías, aunque no todos con problemas clínicos (Alsabri et al., 2021). En este sentido el trastorno sanguíneo como la metahemoglobinemia tiene una variedad de etiologías como la congénita la cual puede ser por deficiencia de citocromo b5 reductasa o la enfermedad de HbM también llamada la alteración de la HbM, causada por variantes de hemoglobina con tendencia a que la Hb se oxide a MetHb (Viršilas et al., 2019), tales hemoglobinas se pueden presenciar por electroforesis de hemoglobina, que se realizan en acetato de celulosa a pH alcalino 7.1 (Iolascon et al., 2021).

Los trastornos hereditarios de la Hb afectan casi al 7 % de la población mundial (Alsabri et al., 2021), el estudio de las variantes de hemoglobina con alteración en la afinidad al oxígeno (HbA) a menudo se efectúa por electroforesis o por co-oximetría especialmente para diagnóstico de metahemoglobinemia (Ramtel et al., 2022). En el caso de la electroforesis de hemoglobina, la mayoría de las hemoglobinopatías se debe a la

sustitución de uno o dos aminoácidos, lo que afecta claramente la movilidad en el gel electroforético (Gráfico 4).

Gráfico 4.- Ejemplo de resultado: electroforesis de Hb a pH alcalino en acetato de celulosa



Fuente: Bieniek, 2023

Se evidencia la banda M- Iwate que corre entre las bandas Hb F y Hb S de un color más claro que la banda Hb A (Bieniek et al.,2023).

La electroforesis de hemoglobina es el método cualitativo mostrado en el (Gráfico 5) usado específicamente en este estudio para determinar la presencia o no de HbM, junto con otras variantes de hemoglobina con alteración en la solubilidad y movilidad electroforética como las variantes estudiadas: HbA, HbA2, HbF, HbS, HbC, otras menos comunes como la Hb J y HbD también llamadas hemoglobinopatías (Ahmed et al., 2020). Generalmente, en toda sospecha de hemoglobinopatía se realizan diversas pruebas de laboratorio, de las cuales la más relevante es la electroforesis (EF) de hemoglobina (Hb).

Tabla 8.- Ejemplo de reporte: Resultado de electroforesis de hemoglobina anormal

Variables	Enfermo	Madre	Normales
Hb F g %	1.30	2.39	0.5 a 2.5
Hb Fs %	0.70	0.87	0.5 a 2.5
Hb inestables	Negativo	Negativa	Negativa
Electroforesis de la Hb	Normal	Normal	Normal
Fragilidad globular % de hemólisis	6.71	2.71	4 a 18
MetHb %	57.80	7.34	*

Fuente: Marín, Rangel, y González-Llaven,

La electroforesis de Hb puede confirmar de manera exitosa variantes de hemoglobina, como en este caso la enfermedad de Hemoglobina M, arrojando buenos resultados en datos estadísticos con una sensibilidad del 99,9 % y especificidad del 92,3 % (Picca et al.,2019). Alsbri et al., (2021); Deorukhkar et al., (2022) también mencionan que en pacientes con alteraciones de hemoglobina la electroforesis junto con métodos moleculares resulta de suma importancia para su detección. Como toda técnica o método existen sus interferencias y en el caso de la electroforesis existen algunas variantes que tienen carga neutral y son electroforéticamente silenciosas como las Hb de alta afinidad (Hbs Hb Olympia y H Brigham) (Yudin y Verhovsek, 2019).

5. DISCUSIÓN

La metahemoglobina es una variante de hemoglobina que sufre un proceso oxidativo alterando su estructura y formación del componente de hierro. Bioquímicamente el hierro de la molécula de hemoglobina pasa de un estado ferroso a férrico (Ivek, 2022), como consecuencia la MetHb no se une al oxígeno impidiendo la distribución del oxígeno a las diferentes partes del cuerpo (Mortamet et al., 2018).

En este sentido, los métodos de laboratorio usados para el análisis y diagnóstico de metahemoglobinemia son de importancia clínica significativa para el tratamiento y control temprano con resultados positivos para el paciente, por lo que no es posible perder de vista esta entidad clínica y el manejo de sus métodos de laboratorio.

A continuación, se presenta la (Tabla 8) en donde se compara las características analíticas determinado fundamento, ventajas/desventajas, utilidad clínica de cada método de apoyo diagnóstico.

Se presentan los resultados de los métodos propuestos para detección de metahemoglobinemia: congénita y adquirida, se describe la actividad enzimática como primer método a usar tras una sospecha de metahemoglobinemia con el objetivo de guiar más oportunamente la causa de la patología, ya que las dos categorías de metahemoglobinemia se diagnostican y tratan de manera diferente; su buen desempeño analítico, sensibilidad y especificidad hace que sea el método de elección para la detección de MetHb congénita. En este sentido, el método enzimático detecta la deficiencia de NADH (CYB5R3) como una causa genética para desatar una hemoglobinopatía, que junto con los métodos moleculares-genéticos (PCR-NGS) son imprescindibles para un diagnóstico oportuno de RCM (metahemoglobinemia congénita recesiva) y no de una metahemoglobinemia adquirida.

Tabla 9.- Características analíticas de cada método de apoyo diagnóstico

Método	Fundamento	Utilidad	Ventajas	Desventajas	Bibliografía
Actividad enzimática CYB5R	Estudio de actividad enzimática por espectrofotometría cinética (KS)	Confirmación “gold standard” de deficiencia citocromo b5 reductasa (metahemoglobinemia congénita)	En adultos el método tiene una sensibilidad de 63 % y una especificidad del 95 %, En neonatos el método tiene una sensibilidad de 85,7 % y una especificidad alta con 98,1 %.	No es un estudio que se realiza con frecuencia en los hospitales o laboratorios, por el costo del método y su disponibilidad en nuestro país.	(Paudel et al., (2022); Hopp et al., (2020); Viršilas et al., 2019)
PCR-RFLP y NGS	Detección de mutaciones por amplificación de PCR y detectar variantes de los genes CYB5A y CYB5R3	Método complementario para diagnóstico de metahemoglobinemia congénita, se enfoca en investigar la causa de producción de MetHb.	Desempeño analítico alto, identifica los genes implicados en la hemoglobinopatía, con una precisión del 99,85%	-Su disponibilidad en centros hospitalarios o laboratorios clínicos son limitados -Costo alto y de poco alcance en la población general.	(Ullah et al., 2023); Song et al., 2018).
Electroforesis de Hemoglobina	Estudio de hemoglobinopatías estructurales entre ellas la HbM, se lo realiza en acetato de celulosa a pH alcalino de 7.1 que permite una movilidad electroforética clara.	Utilizado para identificación presuntiva de HbM (variante anormal). No es útil para diferenciar entre una MetHb congénita o adquirida.	Detección temprana de HbM, con una sensibilidad del 99,9 % y especificidad del 92,3 %	- Se necesita de un diagnóstico confirmatorio de metahemoglobinemia adquirida. - Uso de reactivos peligrosos como el cianuro de potasio que puede causar graves problemas en el técnico de laboratorio.	(Iolascon et al.,2021); Alsabri et al., 2021)
Co-oximetría por espectrofotometría	Se basa en una técnica espectrofotométrica que mide concentraciones de las variantes de hemoglobinas a diferentes longitudes de onda específicas y siguen la ley de Lambert-Beer.	Diagnóstico preciso de metahemoglobinemia adquirida	Método “gold standard” para diagnóstico de metahemoglobinemia adquirida, con una sensibilidad del 100 % y especificidad del 75 % , rápido y reproducible	-No se recomienda para seguimiento de metahemoglobinemia adquirida, ya que el uso de azul de metileno interfiere con la medición. -Disponibilidad de un co-oxímetro adecuado puede ser un problema en nuestra región y de igual manera el costo del método no suele ser rentable.	(Binns et al., 2021); Corradini et al., 2021).

Realizada por Lisseth Montúfar

En la metahemoglobinemia adquirida los niveles de MetHb se encuentran en concentraciones por encima del rango de referencia, mientras que la actividad NADH (CYB5R3) se encuentran normales, con esta premisa destacamos a la co-oximetría por espectrofotometría, ajustado al método de Evelyn-Malloy, que mide las concentraciones en sangre de MetHb con una sensibilidad y especificidad casi perfectas de 100 % y 75 % respectivamente. Los antecedentes familiares, junto con los resultados por el método espectrofotométrico son el complemento indicado y concluyente para la detección oportuna de una metahemoglobinemia adquirida. Cabe destacar que la mayoría de equipos espectrofotométricos especializados para detección cuantitativa de MetHb no están disponibles en la totalidad de laboratorios, en clínicas u hospitales, debido al alto costo de la prueba y la rara aparición de esta patología. A pesar de su escasa ocurrencia, la metahemoglobinemia tiene una variedad de etiologías, entre ellas la enfermedad de la hemoglobina M, en este sentido la electroforesis de hemoglobina a pH A 7.1 es más útil para excluir una hemoglobinopatía, específicamente mediante la detección anómala de la HbM.

6. CONCLUSIONES

La metahemoglobinemia adquirida es una rara y poco usual complicación a nivel de los eritrocitos y la manera en que estos transportan el oxígeno de los pulmones a los diferentes tejidos, causando problemas clínicos significativos que pueden llegar a ser de mínima, leve, moderada o grave sintomatología, e inclusive causar la muerte de la persona afectada, esto dependiendo de las diferentes concentraciones de MetHb en sangre.

Por lo tanto, a partir de este estudio se concluye que el método por excelencia para diagnóstico oportuno de metahemoglobinemia adquirida será sin duda la co-oximetría por espectrofotometría cuyos valores de desempeño analítico están demostrados en las diferentes investigaciones involucradas en el presente estudio.

Además, se debe considerar que cada método expuesto es importante y complementario en el estudio de metahemoglobinemia adquirida, descartando en un inicio la sospecha diagnóstica de metahemoglobinemia congénita.

7. RECOMENDACIONES

En nuestro país no se ha reportado casos de metahemoglobinemia adquirida que evidencie el manejo diagnóstico para tratar este tipo de trastorno sanguíneo, y en consecuencia el personal de laboratorio no tiene un conocimiento previo para apoyar en su manejo adecuado, por lo que es importante que se brinde mayor información acerca de la patología a todo el personal médico y de laboratorio para intervenir oportunamente en cada situación.

Se recomienda como primera y única opción a la co-oximetría por espectrofotometría como método diagnóstico preciso para la detección de metahemoglobinemia adquirida, aunque resulte en nuestro país complicada la efectiva realización es esta prueba debido al limitado alcance, tanto en la sospecha clínica de esta patología como tal y del equipamiento de los diferentes laboratorios que tendrían la capacidad tecnológica y economía para incorporarla en su oferta diagnóstica.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, M. H., Ghatge, M. S., & Safo, M. K. (2020). Hemoglobin: Structure, Function and Allostery (pp. 345–382). https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_14
- Alsabri, M., Viswanathan, K., Elias, A., & Peichev, M. (2021). Congenital Methemoglobinemia and Unstable Hemoglobin Variant in a Child With Cyanosis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.16081>
- Arishi, W. A., Alhadrami, H. A., & Zourob, M. (2021). Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review. *Micromachines*, 12(5), 519. <https://doi.org/10.3390/mi12050519>
- Askew, S. W., & Baranoski, G. V. G. (2018). On the dysfunctional hemoglobins and cyanosis connection: practical implications for the clinical detection and differentiation of methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *Biomedical Optics Express*, 9(7), 3284. <https://doi.org/10.1364/BOE.9.003284>
- Aung, T. H., Suansomjit, C., Tun, Z. M., Hlaing, T. M., Kaewkungwal, J., Cui, L., Sattabongkot, J., & Roobsoong, W. (2023). Prevalence of G6PD deficiency and diagnostic accuracy of a G6PD point-of-care test among a population at risk of malaria in Myanmar. *Malaria Journal*, 22(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12936-023-04559-6>
- Bickler, M. P., & Rhodes, L. J. (2018). Accuracy of detection of carboxyhemoglobin and methemoglobin in human and bovine blood with an inexpensive, pocket-size infrared scanner. *PLOS ONE*, 13(3), e0193891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193891>
- Binns, T. C., Koch, C. D., Durant, T. J. S., & El-Khoury, J. M. (2021). CO-Oximetry Interference in a Patient with Dyspnea Refractory to Oxygen Therapy. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 6(6), 1671–1676. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab071>

- Cannata, G., Abate, L., Scarabello, C., Rubini, M., Giacometti, A., Principi, N., Esposito, S., & Dodi, I. (2020). The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), 1845. <https://doi.org/10.3390/ijerph17061845>
- Cannata, G., Abate, L., Scarabello, C., Rubini, M., Giacometti, A., Principi, N., Esposito, S., & Dodi, I. (2020). The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), 1845. <https://doi.org/10.3390/ijerph17061845>
- Cefalu, J. N., Joshi, T. V., Spalitta, M. J., Kadi, C. J., Diaz, J. H., Eskander, J. P., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2020). Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. *Advances in Therapy*, 37(5), 1714–1723. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5>
- Corradini, I., Georges, K., & Jose-Cunilleras, E. (2021). CO-oximetry measurements and antioxidant effects of ascorbic acid and methylene blue in equine methemoglobinemic blood. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(6), 773–778. <https://doi.org/10.1111/vec.13089>
- Deorukhkar, A., Kulkarni, A., & Kedar, P. (2022). Three novel mutations in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase enzyme deficiency leads to recessive congenital methaemoglobinemia. *Molecular Biology Reports*, 49(3), 2141–2147. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-07031-3>
- Dervieux, E., Bodinier, Q., Uhring, W., & Théron, M. (2020). Measuring hemoglobin spectra: searching for carbamino-hemoglobin. *Journal of Biomedical Optics*, 25(10). <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.10.105001>
- Dhungel, S., Ghimire, P., Shrestha, S., Bhattarai, T., & Pokhrel, A. (2021). Acute Acquired Methemoglobinemia Following Nitrobenzene Poisoning. *Journal of Nepal Health Research Council*, 18(4), 798–800. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i4.2582>

- Fossen Johnson, S. (2019). Methemoglobinemia: Infants at risk. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 49(3), 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.03.002>
- Friedman, N., Scolnik, D., McMurray, L., & Bryan, J. (2020). Acquired methemoglobinemia presenting to the pediatric emergency department: a clinical challenge. *CJEM*, 22(5), 673–677. <https://doi.org/10.1017/cem.2020.33>
- Gandhi, V. P., Kesari, K. K., & Kumar, A. (2022). The Identification of Ethidium Bromide-Degrading Bacteria from Laboratory Gel Electrophoresis Waste. *BioTech*, 11(1), 4. <https://doi.org/10.3390/biotech11010004>
- Gao, H., Basri, R., & Tran, M.-H. (2022). Acquired methemoglobinemia: A systematic review of reported cases. *Transfusion and Apheresis Science*, 61(2), 103299. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103299>
- Grenz, P. M., Ray Jr., R. N., Hardy, O. A., Koons, A. L., Katz, K. D., & Romano, T. M. (2020). Altered Mental Status and Cyanosis in a Pediatric Patient with Methemoglobinemia. *Case Reports in Pediatrics*, 2020, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2020/8896754>
- Gupta, V., Kulkarni, A., Warang, P., Devendra, R., Chiddarwar, A., & Kedar, P. (2020). Mutation update: Variants of the CYB5R3 gene in recessive congenital methemoglobinemia. *Human Mutation*, 41(4), 737–748. <https://doi.org/10.1002/humu.23973>
- Hickey, T. B. M., MacNeil, J. A., Hansmeyer, C., & Pickup, M. J. (2021). Fatal methemoglobinemia: A case series highlighting a new trend in intentional sodium nitrite or sodium nitrate ingestion as a method of suicide. *Forensic Science International*, 326, 110907. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110907>
- Hopp, M.-T., Schmalohr, B. F., Kühl, T., Detzel, M. S., Wißbrock, A., & Imhof, D. (2020). Heme Determination and Quantification Methods and Their Suitability for

Practical Applications and Everyday Use. *Analytical Chemistry*, 92(14), 9429–9440. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00415>

Ivek, I. (2022). Methemoglobinemia – a Case Report and Literature Review. *Acta Clinica Croatica*. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.16>

Iolascon, A., Bianchi, P., Andolfo, I., Russo, R., Barcellini, W., Fermo, E., Toldi, G., Ghirardello, S., Rees, D., Van Wijk, R., Kattamis, A., Gallagher, P. G., Roy, N., Taher, A., Mohty, R., Kulozik, A., De Franceschi, L., Gambale, A., De Montalembert, M., ... Prchal, J. (2021). Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *American Journal of Hematology*, 96(12). <https://doi.org/10.1002/ajh.26340>

Jaffey, J. A., Struthers, J. D., Yuh, E. L., Hostnik, E. T., Runyan, R. A., & Reading, N. S. (2022). Oral Methylene Blue Treatment in A Dog with Cytochrome B5 Reductase Deficiency And 78, XX Testicular Disorder of Sex Development. *Topics in Companion Animal Medicine*, 49, 100649. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2022.100649>

Kedar, P. S., Gupta, V., Warang, P., Chiddarwar, A., & Madkaikar, M. (2018). Novel mutation (R192C) in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase deficiency in eight Indian patients associated with autosomal recessive congenital methemoglobinemia type-I. *Hematology*, 23(8), 567–573. <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1444920>

Khajavirad, N., Daftari, G., & Jelodar, M. R. (2023). Hemolysis and acquired methemoglobinemia associated with lidocaine and benzocaine topical application: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 17(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03898-x>

Khan, F. A., McIntyre, C., Khan, A. M., & Maslov, A. (2020). Headache and Methemoglobinemia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(1), 291–297. <https://doi.org/10.1111/head.13696>

- Kristoffersen, L., Vevelstad, M., Hansen, I.-A., Strømsvåg, B., & Strand, D. H. (2023). Comparative Evaluation of Carboxyhemoglobin Quantification in Postmortem Whole Blood by CO-Oximetry and Headspace Gas Chromatography with Flame Ionization Detection and Atom Absorption Spectrophotometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 47(3), 311–316. <https://doi.org/10.1093/jat/bkac099>
- Lucas, F., Connell, N. T., & Tolan, N. V. (2023). Correctly Establishing and Interpreting Oxygenation Status in Sickle Cell Disease. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 8(3), 583–597. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac096>
- Ludlow, J. T., Wilkerson, R. G., & Nappe, T. M. (2022). Methemoglobinemia.
- Luzzatto, L., Ally, M., & Notaro, R. (2020). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*, 136(11), 1225–1240. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000944>
- Lyle, A. N. J., Spurr, R., Kirkey, D., Albert, C. M., Billimoria, Z., Perez, J., & Puia-Dumitrescu, M. (2022). Case report of congenital methemoglobinemia: an uncommon cause of neonatal cyanosis. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, 8(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40748-022-00142-0>
- Martynova, N. S., Batmanova, N. A., Valiev, T. T., Kirgizov, K. I., & Varfolomeeva, S. R. (2023). benzocaine-associated methemoglobinemia in children: a bibliographical review and a clinical case. *Pediatrics. Journal Named after G.N. Speransky*, 102(1), 160–165. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-160-165>
- Munkongdee, T., Chen, P., Winichagoon, P., Fucharoen, S., & Paiboonsukwong, K. (2020). Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00074>
- Murphy, T., & Fernandez, M. (2018). Acquired methemoglobinemia from phenazopyridine use. *International Journal of Emergency Medicine*, 11(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12245-018-0208-5>

Nicita, F., Sabatini, L., Alesi, V., Lucignani, G., Sallicandro, E., Sferra, A., Bertini, E., Zanni, G., & Palumbo, G. (2022). Neurological and Neuroimaging Features of CYB5R3-Related Recessive Hereditary Methemoglobinemia Type II. *Brain Sciences*, 12(2), 182. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020182>

Orphanet. (n.d.). Hereditary methemoglobinemia. Orphanet.

Otsuka-Yamasaki, Y., Inanami, O., Shino, H., Sato, R., & Yamasaki, M. (2021). Characterization of a novel nicotinamide adenine dinucleotide-cytochrome b5 reductase mutation associated with canine hereditary methemoglobinemia. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(2), 315–321. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0390>

Paul, A., & Chacko, S. T. (2019). Congenital methaemoglobinaemia diagnosed in an adolescent boy. *BMJ Case Reports*, 12(3), e228470. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228470>

Picca, A., Ruthford, M., Ghanim, M. T., Sims, M., & Kanter, J. (2019). Diagnosis of Hemoglobin M Disease in a Toddler Presenting With Hypoxemia and Hemolysis. *Clinical Pediatrics*, 58(11–12), 1345–1348. <https://doi.org/10.1177/0009922819870555>

Prus-Czarnecka, Z., Fuezery, A., Noga, T., & Lau, V. I. (2023). Methaemalbumin: a diagnostic surrogate for methaemoglobinaemia and treatment with red cell exchange in a patient with thalassaemia. *BMJ Case Reports*, 16(3), e252885. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-252885>

Ramtel, R., Adhikari, B., Shrestha, M., Hirachan, N., Poddar, E., & Shrestha, S. (2022). Diagnosis and management of nitrobenzene poisoning in a low-resource setting: A case report. *Annals of Medicine & Surgery*, 81. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104553>

Rangan, A., Savedra, M. E., Dergam-Larson, C., Swanson, K. C., Szuberski, J., Go, R. S., Porter, T. R., Brunker, S. E., Shi, M., Nguyen, P. L., Hoyer, J. D., & Oliveira, J. L. (2021). Interpreting sulfhemoglobin and methemoglobin in patients with

- cyanosis: An overview of patients with M-hemoglobin variants. *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(4), 837–844. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13581>
- Roper, D., Layton, M., Rees, D., Lambert, C., Vulliamy, T., De la Salle, B., & D'Souza, C. (2020). Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*, 189(1), 24–38. <https://doi.org/10.1111/bjh.16366>
- Rosso, C. Del, Thomas, A., Hardy, N., Connelly, S., Davila, U., Pearce, J., Mazor, S., & Burns, R. (2021). Pediatric Toxidrome Simulation Curriculum: Lidocaine-Induced Methemoglobinemia. *MedEdPORTAL*. https://doi.org/10.15766/mep_2374-8265.11089
- Sepúlveda, R. A., Barnafi, E., Rojas, V., & Jara, A. (2020). Methemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo. Reporte de un caso. *Revista Médica de Chile*, 148(12), 1838–1843. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001201838>
- Siendones, E., Ballesteros, M., & Navas, P. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of Recessive Hereditary Methemoglobinemia Type II. *Journal of Clinical Medicine*, 7(10), 341. <https://doi.org/10.3390/jcm7100341>
- Song, E.-J., Lee, E.-S., & Nam, Y.-D. (2018). Progress of analytical tools and techniques for human gut microbiome research. *Journal of Microbiology*, 56(10), 693–705. <https://doi.org/10.1007/s12275-018-8238-5>
- Ullah, A., Shah, A. A., Syed, F., Mahmood, A., Ur Rehman, H., Khurshid, B., Samad, A., Ahmad, W., & Basit, S. (2023). Molecular Dynamic Simulation Analysis of a Novel Missense Variant in CYB5R3 Gene in Patients with Methemoglobinemia. *Medicina*, 59(2), 379. <https://doi.org/10.3390/medicina59020379>
- Viršilas, E., Timukienė, L., & Liubšys, A. (2019). Congenital Methemoglobinemia: Rare Presentation of Cyanosis in Newborns. *Clinics and Practice*, 9(4), 1188. <https://doi.org/10.4081/cp.2019.1188>

Vu, S., Iams, A., & Blomkalns, A. (2019). Neutropenia, Hypoxia, and the Complexities of Emergency Medicine: A Case of Dapsone-Induced Methemoglobinemia. *The Journal of Emergency Medicine*, 56(4), e47–e49. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.12.020>

Wagner, J., Cornet, N., & Goldberg, A. (2021). Benzocaine-related methaemoglobinemia after transoesophageal echocardiography: a rare, life-threatening complication. *BMJ Case Reports*, 14(4), e241887. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-241887>

Yudin, J., & Verhovsek, M. (2019). How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants. *American Journal of Hematology*, 94(5), 597–603. <https://doi.org/10.1002/ajh.25425>

9. ANEXOS

Anexo 1. Matriz de estrategia de búsqueda.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de artículos encontrados	Número de artículos filtrados	Número de artículos seleccionados
PubMed	(acquired methemoglobinemia AND diagnostic methods) OR (acquired methemoglobinemia AND diagnosis)	12/04/2023	143	52	41
Scopus	(acquired methemoglobinemia AND diagnostic methods) OR (acquired methemoglobinemia AND laboratory)	13/04/2023	34	13	9
Science Direct	Methemoglobinemia AND acquired AND co-oximetry AND sensitivity AND specificity NOT congenital methemoglobinemia	13/04/2023	33	12	5
Springer Journals	Acquired methemoglobinemia AND methods AND diagnosis AND co-oximetry and sensitivity AND specificity	13/04/2023	31	13	2
SciELO	(Acquired AND methemoglobinemia AND laboratory methods) OR (co-oximetry AND methemoglobinemia)	15/04/2023	2	1	1
DialNet	Acquired methemoglobinemia AND diagnosis not congenital	15/04/2023	1	1	1
Google Scholar	Methemoglobinemia AND acquired AND co-oximetry AND sensitivity AND specificity AND molecular test	15/04/2023	342	120	8

Anexo 2. Matriz de recolección de información primaria

Base de datos	Número de artículos en fase identificación	Número de artículos luego de eliminación de duplicados
PubMed	52	33
Scopus	13	28
Science Direct	12	5
Springer Journals	13	2
SciELO	1	1
DialNet	1	0
Google Scholar	120	37

Anexo 3. Declaración STROBE: lista de puntos esenciales que deben describirse en la publicación de los estudios observacionales

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción Contexto/fundamentos Objetivos	2 3	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación. Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos Diseño del estudio Contexto Participantes Variables Fuente de datos/medidas Segos Tamaño muestral Variables cuantitativas Métodos estadísticos	4 5 6 7 8* 9 10 11 12	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio. Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos. (a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el método de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles. Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con sin exposición. Estudios de casos y controles. En los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso. Defina claramente todas las variables, de respuesta, exposiciones, predictoras, confundidoras y modificadoras del efecto. Si procede proporcione los criterios diagnósticos. Para cada variable de interés: proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida. Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo. Explique cómo se determinó el tamaño muestral. Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos de definieron y por qué. (a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones. (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad.
Resultados Participantes Datos descriptivos Datos de las variables de resultado Resultados principales	13* 14* 15* 16	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio: por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados. (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo. (a) Describa las características de los participantes en el estudio (p.ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés. (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej, promedio y total). Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medias resumen a lo largo del tiempo. Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medias resumen de exposición. Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medias resumen. (a) Proporciones estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej. Intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos. (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
Discusión Resultados clave Limitaciones Interpretación Generabilidad	18 19 20 21	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio. Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo. Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes. Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
Otra información Financiación	22	Especifique la financiación el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que basa el presente artículo.

Nota: Se ha publicado un artículo que explica y detalla la elaboración de cada punto de la lista, y ofrece el contexto metodológico y ejemplos reales de comunicación transparente^{18,20}: La lista de puntos STROBE se debe utilizar preferiblemente junto con ese artículo (gratuito en las páginas web de las revistas PLoS Medicine [<http://www.plosmedicine.org/>], Annals of Internal Medicine [<http://annals.org/>] y Epidemiology [<http://www.epidem.com/>]). En la página web de STROBE [<http://www.strobe-statement.org/>] aparecen las diferentes versiones de la lista correspondiente a los estudios de cohortes, a los estudios de casos y controles y a los estudios transversales.

* Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes y en los transversales.

Anexo 4. Matriz de artículos excluidos

	Fuente documental	Año	Citación completa	Revista URL o DOI	Motivo de exclusión
1	A case report of acquired methemoglobinemia rescued by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation	2021	Lien, Y. H., Lin, Y. C., & Chen, R. J. (2021). A case report of acquired methemoglobinemia rescued by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. <i>Medicine</i> , 100(15), e25522.	PubMed 10.1097/MD.0000000000002552	El artículo no menciona los métodos y/o pruebas utilizadas para su diagnóstico
2	Phenazopyridine-Induced Methaemoglobinaemia The Aftermath of Dysuria Treatment	2022	Hamza, A., Nasrullah, A., Singh, R., & DiSilvio, B. (2022). Phenazopyridine-Induced Methaemoglobinaemia The Aftermath of Dysuria Treatment. <i>European journal of case reports in internal medicine</i> , 9(2), 003191. https://doi.org/10.12890/2022_003191	10.12890/2022_003191	El artículo no menciona los métodos y/o pruebas utilizadas para su diagnóstico
3	Beyond a routine blood gas, an easily picked but missed diagnosis of chronic Encephalopathy	2021	AlFaris, H. S., Elhissi, G., Chedrawi, A., & Al-Muhaizea, M. A. (2021). Beyond a routine blood gas, an easily picked but missed diagnosis of chronic Encephalopathy. <i>International journal of pediatrics & adolescent medicine</i> , 8(1), 52–54.	PubMed 10.1016/j.ijpam.2020.01.003	Título no acorde al tema de investigación
4	Recessive congenital methemoglobinemia type II: Hypoplastic basal ganglia in two siblings with a novel mutation of the cytochrome b5 reductase gene	2019	Nicolas-Jilwan M. (2019). Recessive congenital methemoglobinemia type II: Hypoplastic basal ganglia in two siblings with a novel mutation of the cytochrome b5 reductase gene. <i>The neuroradiology journal</i> , 32(2), 143–147.	PubMed 10.1177/1971400918822153	Se centra en otro tipo de estudios/ métodos para metahemoglobinemia congénita
5	Acquired Asymptomatic Blue Tongue: A Report of Exogenous Agent-associated Tongue Dyschromia and Review of Blue Tongue Etiologies	2019	Cohen P. R. (2019). Acquired Asymptomatic Blue Tongue: A Report of Exogenous Agent-associated Tongue Dyschromia and Review of Blue Tongue Etiologies. <i>Cureus</i> , 11(11), e6243. https://doi.org/10.7759/cureus.6243	PubMed 10.7759/cureus.6243	Título no acorde al tema de investigación

6	Acquired Methemoglobinemia in a Ketamine-induced Ulcerative Cystitis Patient: A Case Report	2022	Kozik, S., Kirkham, C., & Sudario, G. (2022). Acquired Methemoglobinemia in a Ketamine-induced Ulcerative Cystitis Patient: A Case Report. <i>Clinical practice and cases in emergency medicine</i> , 6(2), 137–140.	PubMed 10.5811/cpcem.2022.1.55277	Las pruebas que valora son referentes a la cistitis que presenta la paciente, otra patología
7	Acquired Methemoglobinemia in an Infant: Consequence of Prolonged Application of Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA) Cream for Spontaneous Abscess Drainage	2022	Khan, A., Eldos, Y., & AlAnsari, K. M. (2022). Acquired Methemoglobinemia in an Infant: Consequence of Prolonged Application of Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA) Cream for Spontaneous Abscess Drainage. <i>Cureus</i> , 14(11), e31304.	PubMed 10.7759/cureus.31304	No profundiza en los métodos de interés como la co-oximetría, actividad enzimática ni electroforesis
8	Effect of Zamzam water on blood methemoglobin level in young rats	2022	Badar, A., Bamosa, A. O., Salahuddin, M., & Al Meheithif, A. (2019). Effect of Zamzam water on blood methemoglobin level in young rats. <i>Journal of family & community medicine</i> , 26(1), 30–35. https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM_21_18	PubMed 10.4103/jfcm.JFCM_21_18	Título no acorde al tema de investigación
9	Poppers-Induced Methemoglobinemia: A Curious Case of the Blues	2021	Tello, D. M., Doodnauth, A. V., Patel, K. H., Gutierrez, D., & Dubey, G. R. (2021). Poppers-Induced Methemoglobinemia: A Curious Case of the Blues. <i>Cureus</i> , 13(5), e15276.	PubMed 10.7759/cureus.15276	No describe los métodos usados para su diagnóstico confirmativo
10	Anesthetic experience: congenital methemoglobinemia due to hemoglobin M	2021	Ri, H., Park, Y., & Jeon, Y. (2021). Anesthetic experience: congenital methemoglobinemia due to hemoglobin M. <i>Journal of dental anesthesia and pain medicine</i> , 21(5), 471–474.	PubMed 10.17245/jdapm.2021.21.5.471	Título no acorde al tema de investigación
11	Herbal topical anesthetics in dentistry: an exploratory review	2022	Tirupathi, S., Gopalakrishnan, D., & Deshkar, S. (2022). Herbal topical anesthetics in dentistry: an exploratory review. <i>Journal of dental anesthesia and pain medicine</i> , 22(6), 419–426.	PubMed 10.17245/jdapm.2022.22.6.419	Título no acorde al tema de investigación
12	Suspected Drinking Water Poisoning in a Domestic Kitten with Methemoglobinemia	2021	Fidanzio, F., Corsini, A., Spindler, K. P., & Crosara, S. (2021). Suspected Drinking Water Poisoning in a Domestic Kitten with Methemoglobinemia. <i>Veterinary sciences</i> , 8(11), 243.	PubMed 10.3390/vetsci8110243	Reporte de caso de animal, no se enfoca en los métodos usados y se centra en el tratamiento.

13	Cocaine and Volatile Nitrite-Induced Methemoglobinemia; a Case Report and Treatment Approach Review	2022	Ribeiro Paixão, M., Duenhas Accorsi, T. A., Lopes Prada, L. F., Zoboli Pocebon, L., De Amicis Lima, K., Köhler, K. F., Santini Echenique, L., & de Souza Júnior, J. L. (2022). Cocaine and Volatile Nitrite-Induced Methemoglobinemia; a Case Report and Treatment Approach Review. <i>Archives of academic emergency medicine</i> , 10(1), e75.	PubMed 10.22037/aaem.v10i1.1753	Reporte de caso clínico de pacientes con otras sospechas diferentes a una metahemoglobinemia, como una embolia pulmonar o enfermedades cardíacas.
14	Methemoglobinemia, Increased Deformability and Reduced Membrane Stability of Red Blood Cells in a Cat with a CYB5R3 Splice Defect	2023	Jenni, S., Ludwig-Peisker, O., Jagannathan, V., Lapsina, S., Stirn, M., Hofmann-Lehmann, R., Bogdanov, N., Schetle, N., Giger, U., Leeb, T., & Bogdanova, A. (2023). Methemoglobinemia, Increased Deformability and Reduced Membrane Stability of Red Blood Cells in a Cat with a CYB5R3 Splice Defect. <i>Cells</i> , 12(7), 991.	PubMed 10.3390/cells12070991	Se enfoca en un caso clínico de animales con metodología genética
15	Co-Occurring Hemolysis and Methemoglobinemia After COVID-19 Infection in Patient With G6PD Deficiency	2023	Malakah, M. A., Baghlaf, B. A., & Alsulami, S. E. (2023). Co-Occurring Hemolysis and Methemoglobinemia After COVID-19 Infection in Patient With G6PD Deficiency. <i>Cureus</i> , 15(2), e35020.	PubMed 10.7759/cureus.35020	Otra patología adyacente con método no descrito para su diagnóstico
16	Phenazopyridine-Induced Methemoglobinemia: A Case Report	2023	Koch, A. A., Stolzenberg, L., Pathak, P. R., & Penot, A. R. (2023). Phenazopyridine-Induced Methemoglobinemia: A Case Report. <i>Cureus</i> , 15(1), e33715.	PubMed 10.7759/cureus.33715	Se enfoca en tratamiento y signos clínicos no al apoyo diagnóstico
17	Fetal arrhythmias: Surveillance and management	2019	Yuan S. M. (2019). Fetal arrhythmias: Surveillance and management. <i>Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese</i> , 60(2), 72–81. https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.12.003	PubMed 10.1016/j.hjc.2018.12.003	Título y resumen no acorde al tema de investigación
18	Hereditary Congenital Methemoglobinemia Diagnosed at the Age of 79 Years: A Case Report	2023	Nakata, M., Yokota, N., Tabata, K., Morikawa, T., Shibata, H., & Kenzaka, T. (2023). Hereditary Congenital Methemoglobinemia Diagnosed at the Age of 79 Years: A Case Report. <i>Medicina (Kaunas, Lithuania)</i> , 59(3), 615.	PubMed https://doi.org/10.3390/medicina59030615	Título y resumen no acorde al tema de investigación

19	Life-Threatening Extreme Methemoglobinemia during Standard Dose	2019	Centorrino, R., Shankar-Aguilera, S., Foligno, S., & De Luca, D. (2019). Life-Threatening Extreme Methemoglobinemia during Standard Dose Nitric Oxide Therapy. <i>Neonatology</i> , 116(3), 295–298	PubMed 10.1159/000501462	Artículo menciona otras características de la patología, más no diagnóstico
20	JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management	2023	Gangat, N., Szuber, N., & Tefferi, A. (2023). JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. <i>American journal of hematology</i> , 98(6), 965–981.	PubMed 10.1002/ajh.26920	Título y resumen no acorde al tema de investigación
21	Baby boy blue ... and mommy too! A rare case of methaemoglobinaemia presenting simultaneously in a mother-neonate pair	2021	Foong, S. C., Hwang, Y. C., Foong, W. C., & Tan, M. L. (2021). Baby boy blue ... and mommy too! A rare case of methaemoglobinaemia presenting simultaneously in a mother-neonate pair. <i>The Medical journal of Malaysia</i> , 76(6), 924–926.	PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806687/	Artículo no disponible, sólo visualiza su resumen
22	Asymptomatic benzocaine spray-induced methaemoglobinaemia in preoperative sedation for oesophagogastroduodenoscopy	2022	Jarrah, A., Al Sbihi, A., Manasrah, N., & Alqasem, S. (2022). Asymptomatic benzocaine spray-induced methaemoglobinaemia in preoperative sedation for oesophagogastroduodenoscopy. <i>BMJ case reports</i> , 15(6), e249097.	Scopus 10.1136/bcr-2022-249097	Título y resumen no acorde al tema de investigación
23	Liposuction with consequences: What to consider when using prilocaine [Folgenreiche Liposuktion - Was man im Umgang mit Prilocain beachten sollte]	2021	Mayer, J. M., Capellen, C. F., & Holzbach, T. (2021). Folgenreiche Liposuktion – was man im Umgang mit Prilocain beachten sollte [Liposuction with consequences: what to consider when using prilocaine]. <i>Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefässe : Organ der V...</i> , 53(4), 407–411.	Scopus 10.1055/a-1382-1628	Título y resumen no acorde al tema de investigación
24	Congenital methemoglobinemia misdiagnosed as polycythemia vera: Case	2018	Soliman, D. S., & Yassin, M. (2018). Congenital methemoglobinemia misdiagnosed as polycythemia vera: Case report and review of literature. <i>Hematology reports</i> , 10(1), 7221.	Scopus 10.4081/hr.2018.7221	Patología subyacente a metahemoglobinemia adquirida

	report and review of literature				
25	Methemoglobinemia Secondary to Inhalation of Automobile Emissions with Suicide Motivations	2023	Tazón-Varela, M. A., Padilla-Mielgo, Á., Villaverde-Plazas, R., Espinoza-Cuba, F., Gallo-Salazar, N., & Muñoz-Cacho, P. (2023). Methemoglobinemia Secondary to Inhalation of	Scopus 10.3390/jcm12030734	Método diagnóstico no acorde a nuestro tema de interés
26	Exon sequencing of the alpha-2-globin gene for the differential diagnosis of central cyanosis in newborns: A case report	2019	Shin, C., Hong, M., Kim, M., & Lee, J. H. (2019). Exon sequencing of the alpha-2-globin gene for the differential diagnosis of central cyanosis in newborns: a case report. <i>BMC pediatrics</i> , 19(1), 221.	Scopus 10.1186/s12887-019-1601-9	Título y resumen no acorde a nuestra tema de investigación
27	Clinic case of severe methemoglobinemia in premature infant	2019	Model G.Yu., Tokovaya I.A., Eremina O.V., Savv A.P., Shabanova N.E., Boikov S.A. Clinic case of severe methemoglobinemia in premature infant. <i>Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]</i> . 2019; 7 (2): 52-8.	Scopus 10.24411/2308-2402-2019-12004	El artículo/ caso clínico cuenta con poco fundamento de las metodologías usadas
28	Red Blood Cell Disorders: Perioperative Considerations for Patients Undergoing Cardiac Surgery	2019	Smith, M. M., Renew, J. R., Nelson, J. A., & Barbara, D. W. (2019). Red Blood Cell Disorders: Perioperative Considerations for Patients Undergoing Cardiac Surgery. <i>Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia</i> , 33(5), 1393–1406. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.08.001	Scopus 10.1053/j.jvca.2018.08.001	Título y resumen no acorde al tema de investigación
29	SARS-CoV-2 infection, pulse oximetry, and interpretive caveats	2022	Chhabria, B., Arora, N., Chahal, S., Kumar Pannu, A., Muthu, V., & Kumar, M. (2022). SARS-CoV-2 infection, pulse oximetry, and interpretive caveats. <i>Tropical doctor</i> , 52(4), 593–595.	Scopus 10.1177/00494755221094983	Título y resumen no acorde al tema de investigación
30	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting with rhabdomyolysis in a patient with coronavirus disease 2019 pneumonia: a case report	2022	Yu, R., Cortés-, C. R., Evans, D., Qing, X., Gotesman, M., Chandramohan, G., Kallay, T., Lin, H. J., & Pedigo, T. P. (2022). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting with rhabdomyolysis in a patient with coronavirus disease 2019 pneumonia: a case	Scopus 10.1186/s13256-022-03322-w	Título y resumen no acorde al tema de investigación

			report. Journal of medical case reports, 16(1), 106.		
31	Near-fatal pediatric methemoglobinemia secondary to intentional sodium nitrite ingestion	2022	Sajko, N., Finn, K., Hill, J., Khaira, G. K., Duff, J. P., Jiwani, F., Allain, D., & Oliva, M. A. (2022). Near-fatal pediatric methemoglobinemia secondary to intentional sodium nitrite ingestion. <i>The American journal of emergency medicine</i> , 59, 215.e1–215.e5.	Scopus 10.1016/j.ajem.2022.05.051	El caso clínico no detalla las pruebas/métodos de laboratorio para su diagnóstico
32	Spectroscopic method for the quantification of residue of Tetramethylthionine chloride on swab from manufacturing equipment in support of cleaning validation	2022	Malviya, K. , Maheshwari, M. y Rathore, MS (2022). Método espectroscópico para la cuantificación de residuos de cloruro de tetrametilitionina en hisopos de equipos de fabricación como apoyo a la validación de limpieza. <i>Revista de investigación de farmacia y tecnología</i> . (4), 15.	Scopus 10.52711/0974-360X.2022.00249	Título y resumen no acorde al tema de investigación
33	Drug induced methaemoglobinaemia	2019	Hutton, W., & Pucci, M. (2019). Drug induced methaemoglobinaemia. <i>Adverse Drug Reaction Bulletin</i> , 315, 1219–1222.	Scopus 10.1097/FAD.0000000000000040	El artículo se enfoca en toxicocinética y tratamiento
34	Methemoglobinemia - The Cryptic Cause of Dyspnoea	2018	Krishna, K., Singh, B., Nikam, V., Jakhotia, R., & Phade, V. (2018). Methemoglobinemia - The Cryptic Cause of Dyspnoea. <i>The Journal of the Association of Physicians of India</i> , 66(9), 95–96.	Scopus PMID: 31321942	El artículo se encuentra restringido
35	A Case of Severe Hypoxia Caused by Phenazopyridine-Induced Methemoglobinemia: A near Fatal Event from Over-the-Counter Medication Use	2022	KC, O., Subedi, A., Sharma, R., Dahal, P. H., & Koirala, M. (2022). A Case of Severe Hypoxia Caused by Phenazopyridine-Induced Methemoglobinemia: A near Fatal Event from Over-the-Counter Medication Use. <i>Clinics and Practice</i> , 12(6), 845–851. MDPI AG. Retrieved from	Science Direct 10.3390/clinpract12060089	El reporte de caso enfoca su investigación en tratamiento
36	Elevated methaemoglobin in a critically ill patient as a result of hydrogen peroxide exposure: A case study	2021	Mian, P., Krabbe, H., van Drie-Pierik, R. J. H. M., Silderhuis, V., & Beishuizen, A. (2021). Elevated methaemoglobin in a critically ill patient as a result of hydrogen peroxide	Science Direct 10.1111/jcpt.13396	Caso estudio el cual se enfoca en la parte médica y su proceso etiológico

			exposure: A case study. <i>Journal of clinical pharmacy and therapeutics</i> , 46(5), 1473–1475.		
37	Utilizing the Toxicology Laboratory in the Poisoned Patient	2022	Bechtel, L., & Holstege, C. P. (2022). Utilizing the Toxicology Laboratory in the Poisoned Patient. <i>Emergency medicine clinics of North America</i> , 40(2), 431–441.	Springer Journals 10.1016/j.emc.2022.01.003	La revista establecida no se encuentra dentro del rango de cuartiles establecidos
38	Iatrogenic Toxicities in the Intensive Care Unit	2021	Nazer, L. H., Brown, A. R. T., & Awad, W. (2021). Iatrogenic Toxicities in the Intensive Care Unit. <i>Critical care clinics</i> , 37(3), 625–641.	Springer Journals 10.1016/j.ccc.2021.03.008	Título y resumen no acorde al tema de investigación
39	A rare combination of methemoglobinemia and carboxyhemoglobinemia in pesticide poisoning	2022	Arva, K., & Sharma, A. (2022). A rare combination of methemoglobinemia and carboxyhemoglobinemia in pesticide poisoning. <i>The American journal of emergency medicine</i> , 62, 148.e5–148.e7.	Springer Journals 10.1016/j.ajem.2022.09.010	No sugiere los métodos y/o pruebas a utilizar para el diagnóstico
40	Severe Methemoglobinemia and Death From Intentional Sodium Nitrite Ingestions	2020	Mudan, A., Replinger, D., Lebin, J., Lewis, J., Vohra, R., & Smollin, C. (2020). Severe Methemoglobinemia and Death From Intentional Sodium Nitrite Ingestions. <i>The Journal of emergency medicine</i> , 59(3), e85–e88.	SciELO 10.1016/j.jemermed.2020.06.031	No está acorde a mis objetivos de investigación
41	Symptomatic methemoglobinemia with headache mimicking migraine with visual aura	2022	ebant, B. Symptomatic methemoglobinemia with headache mimicking migraine with visual aura. <i>Acta Neurol Belg</i> 123, 747–748 (2023).	Google Scholar 10.1007/s13760-022-02131-8	Título y resumen no acorde al tema de investigación

Anexo 5. Matriz de artículos recuperados

Número	Base de datos	Autor/es	Año publicación	Título del artículo	URL/DOI
1	PubMed	<i>Iolascon, et al</i>	2021	Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia	10.1002/ajh.26340
2	PubMed	<i>Friedman, et al</i>	2020	Acquired methemoglobinemia presenting to the pediatric emergency department: a clinical challenge	10.1017/cem.2020.33
3	PubMed	<i>Cefalu, et al</i>	2020	Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management	10.1007/s12325-020-01282-5
4	PubMed	<i>Gao, et al</i>	2022	Acquired methemoglobinemia: A systematic review of reported cases	10.1016/j.transci.2021.103299
5	PubMed	<i>Cannata, et al</i>	2020	The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia	10.3390/ijerph17061845
6	PubMed	<i>Askew y Baranoski</i>	2018	On the dysfunctional hemoglobins and cyanosis connection: practical implications for the clinical detection and differentiation of methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia	10.1364/BOE.9.003284
7	PubMed	<i>Nicita, et al</i>	2022	Neurological and Neuroimaging Features of CYB5R3-Related Recessive Hereditary Methemoglobinemia Type II	10.3390/brainsci12020182
8	PubMed	<i>Sepúlveda, et al</i>	2020	Methemoglobinemia caused by dapsone. Report of one case	10.4067/S0034-98872020001201838
9	PubMed	<i>Alsabri, et al</i>	2021	Congenital Methemoglobinemia and Unstable Hemoglobin Variant in a Child With Cyanosis	10.7759/cureus.16081
10	PubMed	<i>Ludlow, et al</i>	2022	Methemoglobinemia	Bookshelf ID: NBK537317
11	PubMed	<i>Fossen Johnson</i>	2019	Methemoglobinemia: Infants at risk	10.1016/j.cppeds.2019.03.002
12	PubMed	<i>Ramtel, et al</i>	2022	Diagnosis and management of nitrobenzene poisoning in a low-resource setting: A case report	10.1016/j.amsu.2022.104553
13	PubMed	<i>Picca, et al</i>	2019	Diagnosis of Hemoglobin M Disease in a Toddler Presenting With Hypoxemia and Hemolysis	10.1177/0009922819870555
14	PubMed	<i>Rossetti, et al</i>	2023	Hemoglobin Denver, a cause of desaturated pulse oximetry. A pediatric case report	10.5546/aap.2022-02801.eng

15	PubMed	<i>Hopp, et al</i>	2020	Heme Determination and Quantification Methods and Their Suitability for Practical Applications and Everyday Use	10.1021/acs.analchem.0c00415
16	PubMed	<i>Bickler y Rhodes</i>	2018	Accuracy of detection of carboxyhemoglobin and methemoglobin in human and bovine blood with an inexpensive, pocket-size infrared scanner	10.1371/journal.pone.0193891
17	PubMed	<i>Yudin y Verhovsek,</i>	2019	How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants	10.1002/ajh.25425
18	PubMed	<i>Ahmed, et al</i>	2020	Hemoglobin: Structure, Function and Allostery	10.1007/978-3-030-41769-7_14
19	PubMed	<i>Ivek</i>	2022	Methemoglobinemia – a Case Report and Literature Review	10.20471/acc.2022.61.s1.16
20	PubMed	<i>Khan ,et al</i>	2020	Headache and Methemoglobinemia.	10.1111/head.13696
21	PubMed	<i>Khajavirad, et al</i>	2023	Hemolysis and acquired methemoglobinemia associated with lidocaine and benzocaine topical application: a case report	10.1186/s13256-023-03898-x
22	PubMed	<i>Munkongdee, et al</i>	2020	Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia	10.3389/fmolb.2020.00074
23	PubMed	<i>Murphy y Fernandez</i>	2018	Acquired methemoglobinemia from phenazopyridine use	10.1186/s12245-018-0208-5
24	PubMed	<i>Rangan, et al</i>	2021	Interpreting sulfhemoglobin and methemoglobin in patients with cyanosis: An overview of patients with M-hemoglobin variants	10.1111/ijlh.13581
25	PubMed	<i>Kedar, et al</i>	2018	Novel mutation (R192C) in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase deficiency in eight Indian patients associated with autosomal recessive congenital methemoglobinemia type-I	10.1080/10245332.2018.1444920
26	PubMed	<i>Kristoffersen, et al</i>	2023	Comparative Evaluation of Carboxyhemoglobin Quantification in Postmortem Whole Blood by CO-Oximetry and Headspace Gas Chromatography with Flame Ionization Detection and Atom Absorption Spectrophotometry.	10.1093/jat/bkac099
27	PubMed	<i>Lucas, et al</i>	2023	Correctly Establishing and Interpreting Oxygenation Status in Sickle Cell Disease	10.1093/jalm/jfac096
28	PubMed	<i>Corradini, et al</i>	2021	CO-oximetry measurements and antioxidant effects of ascorbic acid and methylene blue in equine methemoglobinemic blood	<u>10.1111/vec.13089</u>

29	PubMed	<i>Otsuka-Yamasaki, et al</i>	2021	Characterization of a novel nicotinamide adenine dinucleotide-cytochrome b5 reductase mutation associated with canine hereditary methemoglobinemia	10.1292/jvms.20-0390
29	Scopus	<i>Grenz, et al</i>	2020	Altered Mental Status and Cyanosis in a Pediatric Patient with Methemoglobinemia	10.1155/2020/8896754
30	Scopus	<i>Dhungel, et al</i>	2021	Acute Acquired Methemoglobinemia Following Nitrobenzene Poisoning	10.33314/jnhrc.v18i4.2582
31	Scopus	<i>Martynova, et al</i>	2023	Benzocaine-associated methemoglobinemia in children: A bibliographical review and a clinical case	10.24110/0031-403X-2023-102-1-160-165
32	Scopus	<i>Rosso, et al</i>	2021	Pediatric Toxidrome Simulation Curriculum: Lidocaine-Induced Methemoglobinemia	10.15766/mep_2374-8265.11089
33	Scopus	<i>Orphanet</i>	2021	Metahemoglobinemia hereditaria	https://www.orpha.net/com
34	Scopus	<i>Hickey, et al</i>	2021	Fatal methemoglobinemia: A case series highlighting a new trend in intentional sodium nitrite or sodium nitrate ingestion as a method of suicide	10.1016/j.forsciint.2021.110907
35	Scopus	<i>Mortamet, et al</i>	2018	Methemoglobinemia Following Monolinuron Ingestion: A Case Report in a Child	10.1097/PEC.0000000000000745
36	Scopus	<i>Vu, et al</i>	2019	Neutropenia, Hypoxia, and the Complexities of Emergency Medicine: A Case of Dapsone-Induced Methemoglobinemia	10.1016/j.jemermed.2018.12.020
37	Scopus	<i>Luzzatto, et al</i>	2020	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	10.1182/blood.2019000944
38	Scopus	<i>Lyle, et al</i>	2022	Case report of congenital methemoglobinemia: an uncommon cause of neonatal cyanosis	10.1186/s40748-022-00142-0
39	Scopus	<i>Deorukhkar, et al</i>	2022	Three novel mutations in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase enzyme deficiency leads to recessive congenital methaemoglobinemia	10.1007/s11033-021-07031-3
40	Scopus	<i>Paul y Chacko</i>	2019	Congenital methaemoglobinaemia diagnosed in an adolescent boy	10.1136/bcr-2018-228470
41	Scopus	<i>Dervieux, et al</i>	2020	Measuring hemoglobin spectra: searching for carbamino-hemoglobin	10.1117/1.JBO.25.10.105001
42	Scopus	<i>Siendones, et al</i>	2018	Cellular and Molecular Mechanisms of Recessive Hereditary Methaemoglobinaemia Type II	10.3390/jcm7100341
43	Science Direct	<i>Gandhi, et al</i>	2022	The Identification of Ethidium Bromide-Degrading Bacteria from Laboratory Gel Electrophoresis Waste	10.3390/biotech11010004

44	Science Direct	<i>Jaffey, et al</i>	2022	Oral Methylene Blue Treatment in A Dog with Cytochrome B5 Reductase Deficiency And 78, XX Testicular Disorder of Sex Development	10.1016/j.tcam.2022.100649
45	Science Direct	<i>Roper, et al</i>	2020	Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline	10.1111/bjh.16366
46	Springer Journals	<i>Prus-Czarnecka, et al</i>	2023	Methaemalbumin: a diagnostic surrogate for methaemoglobinaemia and treatment with red cell exchange in a patient with thalassaemia	10.1136/bcr-2022-252885
47	Springer Journals	<i>Wagner, et al</i>	2021	Benzocaine-related methaemoglobinemia after transoesophageal echocardiography: a rare, life-threatening complication.	10.1136/bcr-2021-241887
48	SciELO	<i>Viršilas, et al</i>	2019	Congenital Methemoglobinemia: Rare Presentation of Cyanosis in Newborns	10.7759/cureus.24152
49	SciELO	<i>Aung, et al</i>	2023	Prevalence of G6PD deficiency and diagnostic accuracy of a G6PD point-of-care test among a population at risk of malaria in Myanmar.	10.1186/s12936-023-04559-6
50	SciELO	<i>Ullah, et al</i>	2023	Molecular Dynamic Simulation Analysis of a Novel Missense Variant in CYB5R3 Gene in Patients with Methemoglobinemia	10.3390/medicina59020379
51	Google Scholar	<i>Gupta, et al</i>	2019	Mutation update: Variants of the CYB5R3 gene in recessive congenital methemoglobinemia	10.1002/humu.23973
52	Google Scholar	<i>Binns, et al</i>	2021	CO-Oximetry Interference in a Patient with Dyspnea Refractory to Oxygen Therapy	10.1093/jalm/jfab071
53	Google Scholar	<i>Arishi, et al</i>	2021	Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review	10.3390/mi12050519

Anexo 6. Matriz de recolección de la información final

N° Artículo	Autor/Año publicación	Título del artículo	Población	Tipo de estudio	Variables estudiadas	URL o DOI
1	Iolascon, et al 2021	Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia	92 pacientes (USA y Europa)	Retrospectivo	Metahemoglobinemia, signos/síntomas, diagnóstico	10.1002/ajh.26340
2	Cefalu, et al 2020	Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. Advances in Therapy	No contiene estudios con participantes	Sistemático	Metahemoglobinemia, diagnóstico temprano, fisiopatología	10.1007/s12325-020-01282-5
3	Askew y Baranoski, 2018	On the dysfunctional hemoglobins and cyanosis connection: practical implications for the clinical detection and differentiation of methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia	2 participantes (USA)	Observacional	Metahemoglobinemia,, HbM, co-oximetría	10.1364/BOE.9.003284
4	Alsabri, et al 2021	Congenital Methemoglobinemia and Unstable Hemoglobin Variant in a Child With Cyanosis.	1 paciente (China)	Descriptivo	Metahemoglobinemia, congénita, variantes de hemoglobina, diagnóstico	10.7759/cureus.16081
5	Cannata, et al 2020	The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia	1 paciente (Italia)	Descriptivo	Metahemoglobinemia adquirida, co-oximetría, gas analyzer	10.3390/ijerph17061845
6	Kedar et al., (2018)	Novel mutation (R192C) in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase deficiency in eight Indian	8 pacientes (India)	Retrospectivo	Metahemoglobinemia, métodos moleculares, CYB5R3	10.1080/10245332.2018.1444920

		patients associated with autosomal recessive congenital methemoglobinemia type-I				
7	Binns, et al 2021	CO-Oximetry Interference in a Patient with Dyspnea Refractory to Oxygen Therapy	1 paciente (USA)	Reporte de caso	Co-oximetría, dishemoglobinas, Hb(M)	10.1093/jalm/jfab071
8	Gupta, et al 2020	Mutation update: Variants of the CYB5R3 gene in recessive congenital methemoglobinemia	21 pacientes (India)	Retrospectivo	Gen CYB5R3, metahemoglobinemia, diagnóstico molecular	10.1002/humu.2397
9	Sepúlveda, et al 2020	Metahemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo.	1 paciente (Chile)	Retrospectivo	Metahemoglobinemia tóxica, diagnóstico, tratamiento	10.4067/S0034-98872020001201838
10	Dervieux, et al 2020	Measuring hemoglobin spectra: searching for carbamino-hemoglobin	2 pacientes (USA)	Restrospectivo	Co-oximetría, dishemolobinas, ventajas	10.1117/1.JBO.25.10.105001
11	Otsuka-Yamasaki, et al 2021	Characterization of a novel nicotinamide adenine dinucleotide-cytochrome b5 reductase mutation associated with canine hereditary methemoglobinemia	12 pacientes (Alemania)	Observacional	Metahemoglobinemia congénita, actividad CYB5R3	10.1292/jvms.20-0390
12	Nicita et al., 2022	Neurological and Neuroimaging Features of CYB5R3-Related Recessive Hereditary Methemoglobinemia Type II	1 paciente (India)	Observacional	Metahemoglobinemia congénita, actividad CYB5R3, diagnóstico molecular, NGS	10.3390/brainsci12020182
13	Murphy y Fernandez, 2018	Acquired methemoglobinemia from phenazopyridine use.	1 paciente (USA)	Restrospectivo	Metahemoglobinemia adquirida, tóxico, diagnóstico	10.1186/s12245-018-0208-5
14	Ullah et al., 2023	Molecular Dynamic Simulation Analysis of a Novel Missense Variant in CYB5R3 Gene in Patients with Methemoglobinemia	3 pacientes (Paquistaní)	Observacional	Metahemoglobinemia congénita, G6PD, CYB5R3	10.3390/medicina59020379

15	Khan, et al 2020	Headache and Methemoglobinemia	1 paciente (USA)	Restrospectivo	Metahemoglobinemia adquirida, fisiopatología, epidemiología, niveles de MetHb	10.1111/head.13696
16	Corradini, et al 2021	CO-oximetry measurements and antioxidant effects of ascorbic acid and methylene blue in equine methemoglobinemic blood	7 pacientes (USA)	Observacional	Co-oximetría, MetHb, diagnóstico	10.1111/vec.13089
17	Lyle et al., 2022	Case report of congenital methemoglobinemia: an uncommon cause of neonatal cyanosis	1 paciente (USA)	Observacional	MetHb, epidemiología, metahemoglobinemia congénita, HbM	10.1186/s40748-022-00142-0