

Sulfohemoglobinemia secundaria a zopiclona. Casos clínicos

RAFAEL BENAVENTE¹, NATALIA PARADA², BÁRBARA SÁNCHEZ^a,
RODRIGO MENESES^a, SEBASTIÁN TORRES^a,
CAMILA PINEDA^b, HERMAN AGUIRRE¹, CAMILA PEÑA¹

Sulfhemoglobinemia secondary to the use of zopiclone. Report of two cases

Sulfhemoglobin (SulfHb) is formed by hemoglobin (Hb) oxidation by sulfur compounds. Sulfhemoglobinemia is mainly associated with drugs or intestinal bacterial overgrowth. Patients present with central cyanosis, an abnormal pulse oximetry and normal arterial oxygen partial pressure. These features are shared with methemoglobinemia (MetHb) whose diagnosis requires an arterial co-oximetry. Depending on the device used, SulfHb may produce interference with this technique. We report two females aged 31 and 43 years, consulting at the emergency room with cyanosis. Both had a history of acute and chronic, high dose zopiclone ingestion. Pulse oximetry showed desaturation but with normal arterial oxygen partial pressure. Cardiac and pulmonary diseases were ruled out. Co-oximetry in two different analyzers showed interference or normal MetHb percentages. No other complications ensued, and cyanosis decreased over days. Since MetHb was discarded among other causes of cyanosis in a compatible clinical context, the diagnosis of sulfhemoglobinemia was made. The confirmatory method is not available in Chile. The presence of SulfHb is difficult to diagnose, confirmatory tests are not readily available, and it frequently interferes with arterial co-oximetry. This is attributed to a similar absorbance peak of both pigments in arterial blood. Venous co-oximetry can be useful in this context. SulfHb is a self-limited condition in most cases, however it must be differentiated from methemoglobinemia to avoid inappropriate treatments like methylene blue.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1401-1406)

Key words: Cyanosis; Methemoglobin; Sulfhemoglobin.

La sulfohemoglobinemia es una hemoglobinopatía poco común, caracterizada por la formación de sulfohemoglobina (SulfHb), un pigmento verdoso con afinidad reducida por el oxígeno (O₂). Se genera por la oxidación de la hemoglobina (Hb) y posterior adquisición de átomos de azufre^{1,2}. Se manifiesta clínicamente como cianosis central con oximetría de pulso disminuida, pero con presión arterial de O₂ (PaO₂) normal, en pacientes sin enfermedad cardiovascular ni respiratoria^{2,3}. Se asocia principalmente a la ingesta de fármacos, entre ellos sulfonamidas, me-

toclopramida, fenazopiridina o sulfato ferroso^{4,5}. También se ha reportado en exposición laboral a químicos sulfurados, constipación y sobrecrecimiento intestinal de bacterias reductoras de sulfatos^{3,6,7}. El objetivo de este trabajo es reportar dos casos de sulfohemoglobinemia relacionados al consumo de altas dosis de zopiclona.

Caso 1

Mujer de 43 años, con antecedentes de consumo crónico de zopiclona (hasta 30 comprimidos

¹Sección de Hematología, Servicio de Medicina. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

²Unidad de Emergencia. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^aInterno(a) Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bPrograma de formación de especialista en Medicina Interna, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 18 de febrero de 2022, aceptado el 5 de enero de 2023.

Correspondencia a:
Rafael Benavente Aránguiz
Avenida Salvador 365,
Providencia. Santiago, Chile.
ri_benavente@uchile.cl

diarios) y cocaína. Consultó en Unidad de Emergencia por dolor hipogástrico y constipación de 6 meses de evolución. En sus signos vitales del ingreso se encontraba hemodinámicamente estable, sin apremio ventilatorio y al examen físico se pesquisó marcada cianosis en piel y mucosas (Figura 1), asociada a oximetría de pulso de 69% ambiental. Además, en el examen segmentario presentó sensibilidad en hipogastrio, sin signos de irritación peritoneal o palpación de masas. Se administró O₂ suplementario a 26% aumentando saturación a 79%, siempre con buena tolerancia, sin disnea, ni taquipnea.

El laboratorio de ingreso (Tabla 1) mostró anemia leve normocítica y una gasometría arterial sin hipoxemia. La angiografía de tórax por tomografía computada (Angio-TC) descartó tromboembolismo pulmonar (TEP), y la TC de abdomen y pelvis solo evidenció abundantes deposiciones. No se contó con estudio toxicológico.

Para descartar la presencia de metahemoglobina (MetHb) se realizó cooximetría (analyzer Cobas® b221) que informó interferencia en muestra arterial y MetHb 0% en muestra venosa. Se realizó una contramuestra arterial en un segundo cooxímetro con algoritmo para corrección de



Figura 1. Cianosis en dos pacientes con sulfohemoglobinemia. En la primera fotografía a la izquierda, se observa además la palma del examinador, para efectos comparativos.

Tabla 1. Resumen de estudios realizados en dos pacientes con sulfohemoglobinemia

	Caso 1	Caso 2
Gasometría arterial	FiO ₂ : 0,26 pH: 7,41 pO ₂ : 142 mmHg pCO ₂ : 29 mmHg HCO ₃ : 18 mMol/L	FiO ₂ : 0,5 pH: 7,31 pO ₂ : 294 mmHg pCO ₂ : 34 mmHg HCO ₃ : 17 mMol/L
Cooximetría (Cobas® b221)	Arterial: Interferencia Venosa: MetHb 0%	Arterial: Interferencia Venosa: Interferencia
Cooximetría (ABL® 90 FLEX)	Arterial: MetHb 0% (LNS 1,5%)	Arterial: MetHb 1,3%
Hemograma	Hb: 10,4 g/dL VCM: 91fL Leucocitos: 10.020 / mm ³ Plaquetas: 300.000 / mm ³ Frotis: sin alteraciones	Hb 11,3 g/dl VCM: 88fL Leucocitos: 15.890/mm ³ Plaquetas: 532.000/mm ³ Frotis: sin alteraciones
Química clínica	PCR: 0,5 mg/L (LNS < 5) Lactato: 7,1 mg/dL (LNS < 19,8) LDH: 200 U/L (LNS < 220)	PCR: 3,5 mg/L Lactato: 22,9 mg/dL LDH: 282 U/L
Imágenes:	AngioTC tórax: sin TEP TC abdomen y pelvis: abundantes deposi- ciones	AngioTC tórax: sin TEP TC cerebro: lesión hipodensa y craneotomía antigua

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. pO₂: presión arterial de oxígeno. pCO₂: presión arterial de dióxido de carbono. HCO₃: concentración de bicarbonato. MetHb: metahemoglobina. Hb: hemoglobina. VCM: volumen corpuscular medio. PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa. TC: tomografía computada. LNS: límite normal superior.

artefacto producido por SulfHb (ABL® 90FLEX) que confirmó la ausencia de MetHb.

Durante la hospitalización evolucionó favorablemente, con disminución de cianosis hasta su resolución. Habiendo descartado otras causas de cianosis central (incluyendo MetHb) y en contexto de policonsumo se planteó diagnóstico de sulfohemoglobinemia. No se contó con el método de confirmación definitiva (espectrofotometría con adición de cianuro, no disponible en Chile). La paciente fue trasladada a unidad de corta estadía psiquiátrica para desintoxicación y a una comunidad terapéutica, no presentando nuevos episodios de cianosis.

Caso 2

Mujer de 31 años, con antecedentes de un tumor cerebral operado en la infancia, epilepsia secundaria y trastorno de la conducta alimentaria. Usuaria de levetiracetam y con dependencia

crónica a zopiclona (hasta 6 comprimidos al día). Fue ingresada a urgencias por intento suicida. Refería haber ingerido 6 sobres de raticida (bromadiolona) mezclado con etanol, zopiclona (40 comprimidos) y atenolol (escasa cantidad, cifra inexacta). Se encontraba hemodinámicamente estable, afebril. La piel estaba tibia, con llene capilar normal pero con cianosis en lechos ungueales y labios. No presentaba apremio ventilatorio ni evidencias de sangrado (Figura 1). La oximetría de pulso mostró 77% de saturación, que no se modificó con el aporte de O₂.

El laboratorio general mostró pO₂ arterial normal, acidosis metabólica y ligera hiperlactacidemia. El resto del estudio no mostró hallazgos relevantes (Tabla 1). La Angio-TC descartó TEP y la TC de cerebro mostró una lesión hipodensa frontotemporal izquierda antigua. No se contó con estudio toxicológico.

La cooximetría arterial en analizador ABL® 90FLEX mostró metahemoglobina 1,3% (rango normal < 1,5%). Las contramuestras arteriales y

venosas realizadas en analizador Cobas® b221 no pudieron ser analizadas por interferencias.

Se hospitalizó por alto riesgo suicida y para control de pruebas de coagulación por ingesta de rodenticida. Evolucionó estable, con resolución de acidosis metabólica y sin presentar alteración de pruebas de coagulación ni sangrado. Fue trasladada a psiquiatría donde se observó resolución de cianosis. Se contó con el consentimiento de ambas pacientes para esta publicación.

Discusión

La sulfohemoglobinemia es una hemoglobinopatía poco común causada por la oxidación de la Hb, e incorporación irreversible de un átomo de azufre en el anillo de porfirina. Presenta una afinidad por O₂ reducida que la hace ineficaz para el transporte de este gas¹.

A niveles bajos del pigmento anormal, el porcentaje de Hb afectada fisiológicamente es mayor que el porcentaje de sulfuración. Pese a que los tetrámeros de Hb no contienen más de uno o dos grupos hemos sulfurados, toda la molécula cambia hacia la conformación desoxigenada; reduciendo también la afinidad por el O₂ de sus subunidades no sulfuradas (regulación alostérica). Este “cambio a la derecha” de la presión parcial de O₂ para lograr 50% de saturación de Hb (p50) aumenta la entrega de O₂ a los tejidos. Por esta razón, no hay disnea, a menos que los niveles de SulfHb sean extraordinariamente altos. Esto contrasta con la metahemoglobinemia, en la que un “desplazamiento a la izquierda” de la p50 altera el suministro de O₂ y exacerba la disminución de la capacidad de transporte de este⁸.

La presentación clínica consiste en cianosis central con oximetría de pulso disminuida y PaO₂ normal, en pacientes sin enfermedad cardiovascular ni respiratoria^{3,5,6,9}. La marcada cianosis se debe al color verdoso del pigmento y es habitualmente descrita como “grisácea”. Esta presentación es compartida con la metahemoglobinemia¹, cuadro mucho más frecuente, y constituye el principal diagnóstico diferencial. Para el diagnóstico de esta última condición se utiliza la cooximetría, que consiste en la medición automatizada de las principales fracciones de la Hb (OxiHb, DesoxiHb, COHb, MetHb)^{6,10}.

Lamentablemente, la gran mayoría de los

cooxímetros disponibles no logran detectar la SulfHb. Es más, su presencia es frecuentemente interpretada como interferencia, tal como ocurrió inicialmente en este caso. Este fenómeno fue estudiado en detalle por Chan et al, quienes notaron, además, que al utilizar muestras de sangre venosa, el mismo cooxímetro sí fue capaz de detectar correctamente MetHb aun en presencia de SulfHb¹¹. Los autores proponen dos posibles razones. En primer lugar, en sangre arterial SulfHb y MetHb poseen longitudes de onda de máxima absorbancia muy similares (623 y 626 nm respectivamente); que se modifica en el caso de la desoxi-SulfHb venosa (619 nm). Además, notaron que en la sangre arterial, la cantidad de SulfHb es mayor que en la sangre venosa. Por lo anterior, proponen que en caso de interferencia en sangre arterial, la cooximetría en sangre venosa es una alternativa para cuantificar la MetHb y descartarla como causa de la cianosis¹¹. En el primer caso presentado, la muestra venosa inicial desestimó la presencia de MetHb y permitió plantear el diagnóstico de Sulfohemoglobinemia. En el segundo caso, ambas muestras mostraron interferencias, haciendo notar que este fenómeno puede no ser constante.

El método de elección para la detección y cuantificación de SulfHb consiste en la espectrofotometría con adición de cianuro, para formar ciano-MetHb y eliminar el *peak* de la banda de absorción de MetHb (el cianuro no afecta la banda de absorción de SulfHb)^{8,11}. Según nuestro conocimiento, este método no está disponible en nuestro país en laboratorios clínicos. Recientemente, se ha propuesto a la espectrofotometría de masas MALDI-TOF como alternativa para el diagnóstico de esta condición¹².

Como se mencionó previamente, la SulfHb se asocia principalmente al uso de fármacos o constipación. Sin embargo, no está dilucidado totalmente qué aporta el átomo de azufre, postulándose al glutatión o a bacterias productoras de ácido sulfhídrico como *Morganella morgani*⁸.

Presentamos dos casos de sulfohemoglobinemia posiblemente relacionados al uso de altas dosis de zopiclona. Este hipnótico es de uso frecuente en Chile¹³ y posee potencial de abuso, por sus efectos desinhibitorios¹⁴. Esta droga ya ha sido asociada previamente a sulfohemoglobinemia, en el contexto de una intoxicación

múltiple con etanol y antihistamínicos¹¹. Además, zopiclona y sus metabolitos derivados han mostrado producir estrés oxidativo en eritrocitos produciendo tanto metahemoglobinemia como anemia hemolítica^{15,16}. Desde el punto de vista de la relación de causalidad, ambos casos pueden ser catalogados como una posible reacción adversa a fármacos, utilizando dos de las herramientas más utilizadas en este escenario¹⁷; los criterios de Kach y Lasagna¹⁸ y el algoritmo de Naranjo¹⁹. A favor de la asociación podemos destacar el reporte previo¹¹, la relación temporal, las altas dosis comprometidas y la desaparición de la cianosis al retirar el fármaco. Por el contrario, no permiten establecer una asociación definitiva la concurrencia de otras sustancias y la ausencia de reexposición.

Debido a que la formación de SulfHb no es reversible y que no produce hipoxia tisular en la mayoría de los casos, el tratamiento es conservador, esperando el recambio fisiológico de los glóbulos rojos afectados. Sin embargo, es importante diferenciarlo de la metahemoglobinemia para evitar tratamientos innecesarios y potencialmente dañinos, como la infusión de azul de metileno.

Conclusión

La sulfohemoglobinemia es una patología infrecuente y de difícil diagnóstico; no está disponible el método confirmatorio y es frecuente la interferencia con MetHb en la cooximetría arterial, su principal diagnóstico diferencial. En estos casos, se ha descrito que la cooximetría venosa puede permitir descartar adecuadamente la presencia de MetHb. Afortunadamente, su evolución es autolimitada, pero deben reconocerse sus causas y evitar terapias innecesarias.

Referencias

- Park CM, Nagel RL. Sulfhemoglobinemia. Clinical and molecular aspects. *N Engl J Med* 1984; 310: 1579-84.
- Askew SW, Baranoski GVG. On the dysfunctional hemoglobins and cyanosis connection: practical implications for the clinical detection and differentiation of methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. *Biomed Opt Express* 2018; 9(7): 3284-305.
- George A, Goetz D. A case of sulfhemoglobinemia in a child with chronic constipation. *Respir Med Case Rep* 2017; 21: 21-4.
- Lu HC, Shih RD, Marcus S, Ruck B, Jennis T. Pseudomethemoglobinemia: a case report and review of sulfhemoglobinemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(8): 803-5.
- Gopalachar AS, Bowie VL, Bharadwaj P. Phenazopyridine-Induced Sulfhemoglobinemia. *Ann Pharmacother* 2005; 39(6):1128-30.
- Derbas L, Warsame M, Omar MA, Zafar Y, Howell G. Sulphaemoglobinaemia caused by ferrous sulfate. *BMJ Case Rep* 2017; bcr2017220521.
- Murphy K, Ryan C, Dempsey EM, O'Toole PW, Ross RP, Stanton C, et al. Neonatal Sulfhemoglobinemia and Hemolytic Anemia Associated With Intestinal *Morganella morganii*. *Pediatrics* 2015; 136(6): e1641-5.
- Bhagavan N.V. Hemoglobin. En: Bhagavan N.V. *Medical Biochemistry*. Cambridge, MA, EEUU: Academic Press; 2002. P. 645-74.
- Pascale A, Echevarren V, Pan M, Forteza C, García A. Metahemoglobinemia relacionada con la ingesta de puré de acelgas. *Arch. Pediatr. Urug* 2017; 88(6): 335-40.
- Oliver P, Buño A, Galán A, Díaz A, Guevara P, Guillén E, et al. Recomendaciones para el estudio de la cooximetría, Recomendaciones de la SEQC. Documentos de la SEQC 2010. Disponible en: <http://qualitat.cc/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/cooximetria.pdf> [Consultado el 10 de febrero de 2022].
- Chan IH, Au AC, Kwok JS, Chow EY, Chan MH. Co-oximetry interference. *Pathology*. 2015; 47(4): 392-3.
- Docherty S, Zmuidinaite R, Coulson J, Besser M, Iles R. The Diagnosis of Sulfated Hemoglobin (SulfHb) Secondary to Sulfur Dioxide Poisoning Using Matrix-Assisted Laser Desorption Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-ToF MS)-A Novel Approach to an Unusual Clinical Problem. *Diagnostics* 2020; 10(2): 94.
- Instituto de Salud Pública (ISP). ISP informa sobre los medicamentos más vendidos durante el año 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/noticia/isp-informa-sobre-los-medicamentos-mas-vendidos-durante-el-ano-2021/> [Consultado el 10 de febrero de 2022].
- Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(4): 270-7.
- Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(6): 431-41.

16. Chan T. Zopiclone induced methemoglobinemia and hemolytic anemia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52(5): 402-6.
17. Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. *Rev Med Chile* 2015; 143: 880-6.
18. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.
19. Naranjo C, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther* 1981; 30: 239-45.