

Explorando la Metahemoglobinemia: Presentación de Un Caso Clínico Asociado a Dapsona

Reporte de Caso

Octavio E Sánchez-Escudero¹, Aaron Gastelum-Reina¹, Juan Islas-Serrano¹, Rosa E Sosa-Camas¹ y Pamela E Báez-Islas¹

¹ Hospital General del Estado de Sonora

Fecha de recepción del manuscrito: 28/Junio/2025

Fecha de aceptación del manuscrito: 10/Octubre/2025

Fecha de publicación: 28/Octubre/2025

DOI: 10.5281/zenodo.17497605

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

Introducción: La metahemoglobinemia (MetHb) es la elevación sanguínea de la hemoglobina en estado férrico (+3) en vez de ion ferroso (+2), siendo incapaz de unirse al oxígeno generando un estado de anemia funcional, causando clásicamente hipoxia con cianosis a pesar de pO₂ normales. Puede originarse de forma congénita o adquirida, siendo esta última asociada a medicamentos. La clínica y los niveles de metahemoglobina plasmáticos nos guían en el diagnóstico. El manejo dependerá de la etiología de la MetHb pero principalmente este es de soporte: mejorar el intercambio de oxígeno, resolver la causa de la descompensación o intoxicación y la utilización de medicamentos para la reducción de los niveles de MetHb. Reporte de Caso: Masculino de 22 años con antecedentes de Coccidioidomicosis pulmonar con tratamiento completado, así como secuelas pulmonares por COVID-19. Actualmente bajo tratamiento con dapsona secundaria a dermatosis por Nocardia Asteroides. Tres semanas previas a su ingreso inicia con disnea de pequeños a medianos esfuerzos, así como astenia, adinamia y disminución de pulsioximetría hasta 72 % que se asoció a cianosis distal, siendo éste el motivo de consulta en servicio de urgencias. A su ingreso, cursa con hipoxemia refractaria a oxígeno suplementario. En sus paraclínicos destaca anemia normocítica hipocrómica, gasometría con acidosis mixta. Se sospecha metahemoglobinemia por hallazgos gasométricos y consumo de dapsona. Los niveles séricos de metahemoglobina fueron de 26.6 %. Se inició tratamiento con azul de metileno y ácido ascórbico con descenso de niveles de MetHb y mejoría clínica. **Discusión:** La metahemoglobinemia es una etiología de hipoxemia poco frecuente que puede pasar desapercibida. La sospecha clínica con base a antecedentes, la refractariedad a oxígeno suplementario y el apoyo con herramientas adecuadas, son clave para el diagnóstico. **Rev Med Clin 2025;9(3):e28102509023**

Palabras clave—Hipoxia, Cianosis, Presión Parcial de Oxígeno (pO₂), Presión Parcial de Dióxido de Carbono (pCO₂), Metahemoglobina (MetHb), Dapsona

Abstract— Exploring Methemoglobinemia: A Case Presentation Associated with Dapsone Use

Introduction: Methemoglobinemia (MetHb) is the elevation of the blood level of hemoglobin with ferric ion (+3)). Hemoglobin is unable to dissociate from oxygen without being able to deliver it to tissues. The clinical symptoms and plasma metahemoglobin levels guide us in the diagnosis. It can originate congenitally or acquired, characterized mainly by hypoxemia. It can originate congenitally or acquired, characterized mainly by hypoxemia. **Case Report:** A 22-year-old male with a history of treated pulmonary coccidioidomycosis and pulmonary sequelae from COVID-19. He is currently being treated with dapsone for dermatosis caused by Nocardia asteroides. Three weeks prior to admission, he began experiencing dyspnea with small to moderate exertion, as well as fatigue, weakness, and decreased oxygen saturation to 72 %, which was associated with distal cyanosis. This was the reason for his visit to the emergency department. Upon admission, he was found to have refractory hypoxemia despite supplemental oxygen. Laboratory results showed normocytic hypochromic anemia and mixed acidosis on blood gas analysis, with suspected methemoglobinemia due to dapsone use. His methemoglobin levels were 26.6 %. Treatment with methylene blue and ascorbic acid was started, resulting in a decrease in methemoglobin levels and clinical improvement **Discussion:** Methemoglobinemia is a rare entity that may go unnoticed depending on its origin. Having adequate diagnostic tools, the discarding of differential diagnoses and a good history are key to a good diagnostic approach. **Rev Med Clin 2025;9(3):e28102509023**

Keywords—Hypoxia, Cyanosis, Partial Pressure of Oxygen (PO₂), Partial Pressure of Carbon Dioxide (PCO₂), Methoglobin (MetHb), Dapsone

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia (MetHb) se define como la elevación sanguínea de los niveles de hemoglobina en forma férrica (+3) a diferencia de su estado ferroso (+2).¹ El cambio en la molécula de hemoglobina dentro de los eritrocitos, generado a partir de un proceso de oxidación, se realiza por un cambio alostérico en la porción heme, concluyendo finalmente en la incapacidad de unión al oxígeno.² Esto genera a su vez, un incremento de la afinidad de la hemoglobina ferrosa al oxígeno, disminuyendo su capacidad de disociación en los tejidos, generando el cuadro clínico.⁽²⁻⁴⁾ De manera normal, los niveles de MetHb son de 1 % a 3 % del total de hemoglobina corporal; estos valores se mantienen principalmente por el sistema de citocromo NADH b5 reductasa y no se presentan síntomas hasta una concentración de alrededor de 10 a 30 %.^{1,3,4}

Clásicamente los pacientes con metahemoglobinemia se presentan con una hipoxemia refractaria a oxígeno suplementario, con niveles séricos normales de pO₂ y cianosis, por lo que termina siendo un diferencial poco sospechado de disnea, siendo esencial la clínica para su diagnóstico.⁴ Este padecimiento puede ser el resultado de procesos hereditarios o adquiridos, siendo los primeros detectados desde edades tempranas y los segundos comúnmente asociados a uso de químicos en donde destacan la familia de las sulfas, nitritos y derivados del benceno como se exponen en la [Tabla 1](#).²

Las formas adquiridas son las más comunes.⁴ Las formas hereditarias se deben a variantes autosómicas recesivas en el CYB5R3 (causante de la metahemoglobinemia tipo I, II y IV) o autosómico dominante en los genes de la globina, conocidas colectivamente como enfermedades de Hemoglobina M (HbM).⁴⁻⁶

Medicamento	Uso
Fenazopiridina	Analgésico urinario
Sulfametoxazol	Antibacteriano
Dapsona	Antibacteriano
Anilina	Prefármaco
Paraquat	Herbicida
Nitratos	Vasodilatador
Nitroglicerina	Vasodilatador
Isobutil	Prefármaco
Benzocaina	Anestésico
Prolocaina	Anestésico
Cloramina	Desinfectante

Tabla 1: Sustancias que Causan Metahemoglobinemia.

El cuadro clínico depende directamente de la cantidad de metHb siendo un caso severo al presentar cianosis, palidez,

fatiga, debilidad, cefalea, alteración del estado de alerta, acidosis metabólica, convulsiones, arritmias, coma e incluso muerte.⁴⁻¹⁰ En la [Tabla 2](#) se describen los hallazgos clínicos más característicos según la concentración de metahemoglobinemia.

El tratamiento de reducción de los niveles de metHb, medidas de soporte y la suspensión de la sustancia o proceso que originó el incremento de los valores de la metahemoglobinemia son esenciales para la resolución del padecimiento.⁵

Como parte de la descripción de esta causa de hipoxemia refractaria poco evaluada describiremos un caso clínico de un masculino con metahemoglobinemia secundaria a sulfonamidas.

REPORTE DE CASO

Masculino de 22 años previamente sano, se niegan datos de inmunocompromiso previos, únicamente presentaba antecedentes de infección por COVID-19 en abril de 2021 así como coccidioidomicosis en agosto de mismo año tratada con fluconazol, con secuelas pulmonares que requirieron fisioterapia pulmonar. Presenta una lesión dérmica en cuello con toma de biopsia en junio de 2022 con detección de *Nocardia Asteroides* e inicio tratamiento con dapsona 100 mg/día. Inicia en septiembre 2022 con disnea progresiva de medianos a pequeños esfuerzos; se agrega astenia, adinamia y disminución de pulsioximetría en su domicilio hasta <75 % con cambios de coloración de la piel, por lo cual acude a servicio de urgencias.

A su ingreso con 135/ 80 mmHg, 110 lpm, 23 rpm, 36.7 °C y se evidencia hipoxemia de 72 % por lo que se inicia oxígeno suplementario con mascarilla facial con reservorio a 10 L/min. A su exploración física destaca aumento de trabajo respiratorio, cianosis peribucal y de extremidades tanto superiores como inferiores. Presenta también una lesión cutánea en región deltoidea izquierda caracterizada por múltiples nodulaciones eritematosas violáceas con una zona ulcerada en región posterior, dolorosa a la palpación de cicatrización queloide, sin datos de secreción purulenta ([Figura 1](#)).

En sus paraclínicos destacaba una anemia con hemoglobina de 11.9 gr/dl, hematocrito 35 %, normocítica hipocrómica clase I y acidemia metabólica con pH 7.11 PCO₂ 47 PO₂ 186 HCO₃std 14.1, función renal conservada, sin trastorno hidroelectrolítico. Se solicita panel viral, dímero D, BAAR seriado y esferulas de expectoración encontrándose negativos. Radiografía y tomografía de tórax se reportaron dentro de normalidad ([Figura 2](#)). Ante el contexto de hipoxemia refractaria a oxigenoterapia se solicita medición de MetHb en nueva gasometría reportándose en 26.6

Es valorado por servicio de Hematología quienes sospechan cuadro de Metahemoglobinemia por antecedentes de uso de dapsona, niveles séricos de MetHb y ausencia de lesiones pulmonares en estudios de imagen. Se inicia tratamiento intravenoso a base de azul de metileno 150 mg en solución glucosada al 5 % para 30 min y tratamiento oral con

Niveles de MtHb, %	Signos	Síntomas
<10	<Sat % O2 alteración de coloración de piel (Azulado, gris, pálido)	Asintomático
10-30	Cianosis, Coloración café oscura de la sangre	Asintomático / confusión
30-50	Disnea, mareo, síncope	Confusión, dolor torácico, palpitaciones, cefalea, fatiga
50-70	Taquipnea, acidosis metabólica, arritmias, convulsión, delirio, coma	Confusión, dolor torácico, palpitaciones, cefalea, fatiga
>70	Hipoxemia severa, muerte	-

Tabla 2: Cuadro Clínico de Metahemoglobinemia (Modificado de Iolascon et al., 2021).

Nota: MtHb (Metahemoglobina); SatO2 (Saturación de Oxígeno %)

un 1 g de ácido ascórbico cada 8 h, con toma de gasometrías seriadas. A las 24 hrs tras inicio del tratamiento mostró una reducción de MetHb a 15.3 %. Es ingresado a hospitalización de Medicina Interna con reducción paulatina de MetHb hasta llegar a un 3.1 %, por lo que egresa con 1 g de ácido ascórbico cada 24 hrs vía oral. Se da seguimiento externo donde presentó prueba negativa de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y electroforesis de hemoglobinas normal. Fue valorado por infectología quien cambió el manejo de Nocardia de dapsona a Trimetoprima con Sulfametoxazol.

DISCUSIÓN

La metahemoglobulinemia es una entidad que se caracteriza por una alteración en el transporte de O2 por mecanismos de oxidación del hierro del grupo heme, perdiendo la capacidad de transporte adecuado de oxígeno. (1) Al ser una entidad poco frecuente, tiene una sospecha diagnóstica inicial baja. Es fundamental una anamnesis adecuada y descartar padecimientos asociados a hipoxemia.^{1-3,11,12}

En nuestro caso, el paciente contaba con antecedentes de neumopatías que pudiesen explicar sintomatología en nuestro paciente y fungían como distractores de la causa principal. Cursó con incremento del trabajo respiratorio, cianosis peribucal y distal, sin embargo, con discordancia en gasometría y poca respuesta de oxígeno suplementario datos claves para pensar en cuadro compatible con metahemoglobinemia. Se debe descartar exposición reciente de sustancias y patologías asociadas a hipoxemia, pero, estas a diferencia de nuestra entidad si responden a oxigenoterapia.

La dapsona es un fármaco capaz de generar productos causantes de oxidación de Hb, siendo éstos hidroxilamina de dapsona (DDS-NHOH) y la mono-acetil de dapsona (MADDS), ambos producidos durante la etapa de aclaramiento oxidativo mediada por citocromo p450 (siendo las isoenzimas más importantes: CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, y CYP2C19) y la glucuronidación mediado por la UDP-glucuronosiltransferasa. Estos productos son tóxicos para los eritrocitos, generando una serie de reacciones REDOX que agotan a las enzimas encargadas de la defensa antioxidante, principalmente sistema NADPH, y que elevan subsecuentemente niveles patológicos de MetHb.⁷⁻¹¹

La asociación de esta entidad con dapsona es dosis dependiente, es decir, se observan niveles séricos elevados de MetHb en dosis más altas de dapsona. Esto se debe a las características farmacocinéticas de la dapsona siendo un medicamento fácilmente absorbible, acumulable y de depósito, facilitando su toxicidad.⁷⁻¹¹

Si bien, no es sencillo medir los niveles séricos de dapsona, es posible estimar sus niveles séricos con la siguiente fórmula: $12.9256 - 0.0682t + 0.234 \text{ metHb}$, en donde "t" se refiere al tiempo transcurrido desde la ingesta hasta la evaluación de los niveles de metHb.¹² Se demostró que una dapsonemia de 24.4096 mg/L está asociada a un cuadro clínico severo de metHb.¹³ Dada la vida media y el volumen de distribución, se estima que posterior a la ingesta de 100 mg existe una concentración sérica de alrededor de 0.4 a 1.2 mg/L de dapsonemia. Esta concentración llega a su pico entre las 4 a 8 horas de su ingesta, con estabilización de niveles hasta de 7 a 10 días y con persistencia sistémica de hasta 35 días.¹³⁻¹⁵

Los niveles de dapsonemia fueron comparados directamente con los niveles de metHb por Carranza et al. En promedio se encontró una dapsonemia leve (<10 µg/ml) con la ingesta de 650 mg, moderada (10 a 21 µg/ml) con ingesta de 300 mg y severa (>21 µg/ml) 2 gr; esto se correlaciona con niveles de metHb <16% al ingerir 400 mg, de 16% a 32% con 400 mg y >32% con 700 mg de dapsona, respectivamente. En nuestro caso al tener una ingesta diaria de 100 mg durante 90 días se estima una dapsonemia al momento de diagnóstico de 13 µg/ml categorizándose como niveles moderados coincidiendo con la metaHb encontrada de 26 %, también de un cuadro moderado.¹²⁻¹⁴

El tratamiento consiste en suspender el medicamento e iniciar fármacos con efecto antioxidante como son el ácido ascórbico y azul de metileno. La dosis inicial del azul de metileno es de 1-2 mg/kg infundida por vía intravenosa durante 3 a 5 min. Se espera una respuesta terapéutica a los 30-60 min posteriores a la administración con una disminución gradual.^{7,9-11,16} En este caso se inició con una dosis de 1.2 ml/kg/IV y se consiguió una disminución de 50% de metaHb a las 24 horas.

CONCLUSIÓN

La metahemoglobulinemia adquirida suele ser una patología de difícil diagnóstico. Es de relevancia conocer aquellas



Figura 1: A) Dermatitis caracterizada por una placa compuesta de múltiples lesiones de aspecto nodular de coloración rosada en región deltoidea izquierda con cicatriz queloide. B) Cianosis distal de extremidades C) Cianosis peribucal.

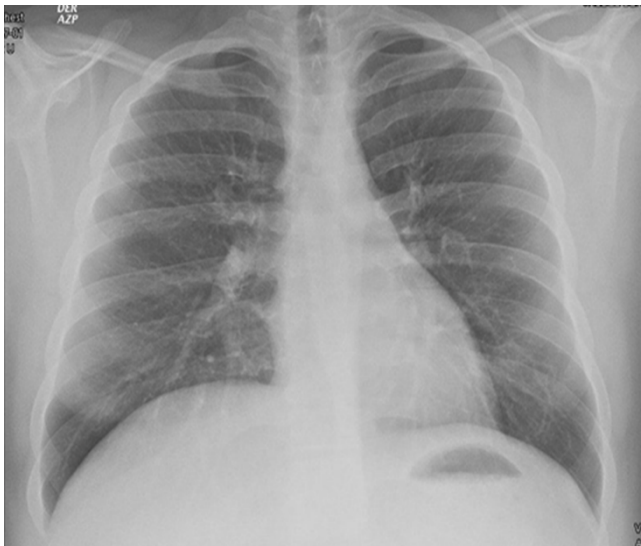


Figura 2: Radiografía de tórax sin evidencia de lesiones pulmonares.

sustancias que pueden desencadenar metahemoglobinemia, para tener una sospecha de manera temprana. Siendo así, es imprescindible contar con una historia clínica detallada, así como las herramientas diagnósticas con el objetivo de establecer un diagnóstico precoz y brindar un tratamiento oportuno ya que el retraso en la detección de esta patología puede aumentar la morbilidad de los pacientes.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Se obtuvo consentimiento informado de paciente.

FINANCIAMIENTO

No se realizó financiamiento para la realización de este caso clínico.

CONFLICTO DE INTERÉS

Declaramos que esta información será utilizada sólo con fines educativos por el Hospital Metropolitano. No se tiene conflicto con empresas farmacéuticas u otras con respecto al caso clínico que se va a compartir.

REFERENCIAS

- [1] Bradberry S. Methaemoglobinaemia. *Medicine* [Internet]. 2007 Oct 1;35(10):552–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.07.008>
- [2] Oliveira FR, Pessoa MC, Albuquerque RFV, Schalcher TR, Monteiro MC. Clinical applications and methemoglobinemia induced by Dapsone. *Journal of the Brazilian Chemical Society* [Internet]. 2014 Jan 1; Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140168>
- [3] Iván GV, Giorgio FK, Anapaula HV, Iván GV, Giorgio FK, Anapaula HV. Metahemoglobine-mia severa secundaria a sobredosis de dapsona, reporte de caso [Internet]. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092017000500285
- [4] Fernández-Merjildo D, Piérola JZ, Orbegoso OH, Garcia MM. Exanguinotransfusión como tratamiento de metahemoglobinemia secundaria a dapsona. Reporte de caso. *Revista Médica Herediana* [Internet]. 2017 Jan 10;27(4):243. Available from: <https://doi.org/10.20453/rmh.v27i4.2994>
- [5] Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Methemoglobinemia [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537317/>
- [6] Intraoperative detection of methemoglobinemia in a patient given benzocaine spray to relieve discomfort from a nasogastric tube: a case report [Internet]. PubMed. 2008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18478813/>
- [7] Kabir H, Lakshmanan R, Gopinath S, Bhonagiri D. Dapsone-induced methemoglobinemia—A case report. *Clinical Case Reports* [Internet]. 2021 May 1;9(5). Available from: <https://doi.org/10.1002/ccr3.4054>

- [8] Mahmood N, Khan MU, Haq IUL, Jelani FA, Tariq A. A case of DAPSONE INDUCED METHEMOGLOBINEMIA. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* [Internet]. 2019 Jun 20;12(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40545-019-0185-y>
- [9] Dapsone Induced methaemoglobinemia: early intraoperative...: Indian Journal of Anaesthesia [Internet]. LWW. Available from: https://journals.lww.com/ijaweb/fulltext/2008/52020/dapsone_induced_methaemoglobinemia__early.16.aspx
- [10] Vieira JLF, Riveira JGB, De Nazaré Silva Martins A, Da Silva JP, Salgado CG. Methemoglobinemia and dapsone levels in patients with leprosy. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2010 Jun 1;14(3):319–21. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1413-86702010000300022>
- [11] Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, Russo R, Barcellini W, Fermo E, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *American Journal of Hematology* [Internet]. 2021 Sep 1;96(12):1666–78. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.26340>
- [12] Iliev YT, Zagorov MY, Grudeva-Popova JG. Acute Poisoning with Dapsone and Olanzapine: Severe Methemoglobinemia and Coma with a Favourable Outcome. *Folia Medica* [Internet]. 2015 Jun 1;57(2):122–6. Available from: <https://doi.org/10.1515/foamed-2015-0030>
- [13] Carrazza MZN, Carrazza FR, Oga S. Clinical and laboratory parameters in dapsone acute intoxication. *Revista De Saúde Pública* [Internet]. 2000 Aug 1;34(4):396–401. Available from: <https://doi.org/10.1590/s0034-8910200000400013>
- [14] De Moraes NV, Bergamaschi MM, De Lourdes Pires Bianchi M, Bragheto JB, Malfará WR, Queiroz RHC. L-arginine, a nitric oxide precursor, reduces dapsone-induced methemoglobinemia in rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2012 Mar 1;48(1):87–94. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1984-82502012000100010>
- [15] Cefalu JN, Joshi TV, Spalitta MJ, Kadi CJ, Diaz JH, Eskander JP, et al. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management. *Advances in Therapy* [Internet]. 2020 Mar 19;37(5):1714–23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5>
- [16] Kim YJ, Sohn CH, Ryoo SM, Ahn S, Seo DW, Lee YS, et al. Difference of the clinical course and outcome between dapsone-induced methemoglobinemia and other toxic-agent-induced methemoglobinemia. *Clinical Toxicology* [Internet]. 2016 May 12;54(7):581–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1178759>