

El Programa de
Control Externo
más utilizado en el mundo

LANZAMIENTO EN BG

RANDOX
QUALITY CONTROL

RIQAS 

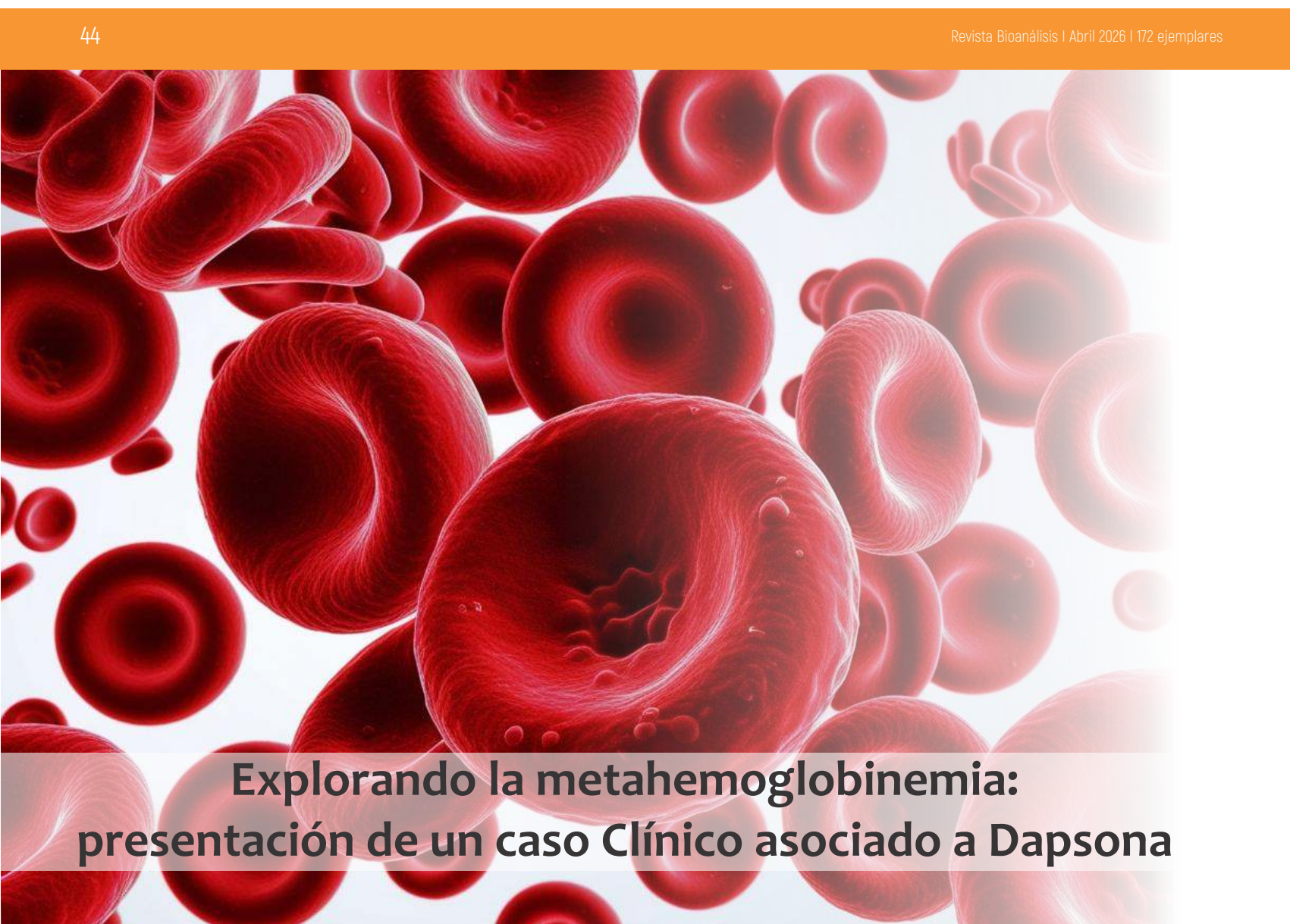
76.000 laboratorios en 140 países
confían en RIQAS para garantizar precisión,
comparabilidad y desempeño.

37 programas multiparámetro
informes claros y resultados en **-de 72 hs.**
Permite detectar desvíos rápidamente,
optimizar recursos y elevar la calidad
analítica del laboratorio.

YA DISPONIBLE EN



WWW.BGANALIZADORES.COM.AR



Explorando la metahemoglobinemia: presentación de un caso Clínico asociado a Dapsona

>>> Este caso clínico describe a un joven con antecedentes pulmonares que desarrolló hipoxemia severa y cianosis a pesar del oxígeno suplementario.

>>> AUTOR

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

Correspondencia: drabaez.hematologia@gmail.com

Fuente: *Revista de Medicina Clínica* 2025;09(03):
e28102509023. DOI: 10.5281/zenodo.17497605

>>> RESUMEN

Introducción: La metahemoglobinemia (MeHb) 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 MeHb 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 MeHb. Reporte de Caso: Masculino de 22 años con antecedentes de Coccidioidomycosis 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



Juntos
a la
Bioquímica

Revista

bioanálisis

AÑOS

metahemoglobina fueron de 26.6 %. Se inició tratamiento con azul de metileno y ácido ascórbico con descenso de niveles de MeHb 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.

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

>>> INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia (MeHb) 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 MeHb 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)

El cuadro clínico depende directamente de la cantidad de MeHb 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.

>>> Tabla 1: Sustancias que Causan Metahemoglobinemia.

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

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

Niveles de Mthb, %	Signos	Síntomas
<10	<Sat % O ₂ 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	-

Nota: MetHb (Metahemoglobinemia); SatO₂ (Saturación de Oxígeno%)

El tratamiento de reducción de los niveles de MeHb, 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 coccidiodomicosis 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).

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.



¡TEST DE DENGUE POR ICHROMA!

Sistema portátil de inmunoensayo por fluorescencia (FIA)



- ◆ **Antígeno y Anticuerpos.**
- ◆ **Kits de 25 determinaciones** en empaques individuales.
- ◆ Entrega **inmediata.**

HACÉ TU CONSULTA
ESCANEANDO EL QR



ventas@gematec.com.ar | www.gematec.com.ar

gematec
expertos en equipamiento médico

Dengue NS1 Ag

- Ayuda a diagnosticar la infección por el virus del dengue **en forma temprana**, con la planificación del tratamiento y el seguimiento del pronóstico.

Dengue IgG / IgM

Detección simultánea de IgG e IgM específicas del virus del dengue.

- Colabora con el diagnóstico y la estimación de una infección previa al **detectar simultáneamente IgG e IgM** contra el dengue con sangre de la yema del dedo.



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 MeHb 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 MeHb 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 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 MeHb a 15.3 %. Es ingresado a hospitalización de Medicina Interna con reducción paulatina de MeHb 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 subsecuente- mente niveles patológicos de MeHb. (7–11)

La asociación de esta entidad con dapsona es dosis dependiente, es decir, se observan niveles séricos elevados de MeHb 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: $12.9256 - 0.0682t + 0.234 \text{ MeHb}$, en donde "t" se refiere al tiempo transcurrido desde la ingesta hasta la evaluación de los niveles de MeHb.¹² Se demostró que una dapsonemia de 24.4096 mg/L está asociada a un cuadro clínico severo de MeHb. (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 MeHb 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 MeHb <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 MeHb 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. (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 MeHb a las 24

horas.

CONCLUSIÓN

La metahemoglobinemia adquirida suele ser una patología de difícil diagnóstico. Es de relevancia conocer aquellas 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 morbimortalidad 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. Methaemoglobinemia. *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. Idris GV, Giorgio FK, Anapaula HV, Iván CV, Giorgio FK, Anapaula HV. Metahemoglobinemia severa secundaria a sobredosis de dapsona, reporte de caso [Internet]. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-8992017000500285
4. Fernández-Merjido D, Pirola JZ, Orbegoso OH, García 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 - NCB 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, Bhanagiri 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 methemoglobinemia: early intraoperative... *Indian Journal of Anaesthesia* [Internet]. LWW. Available from: https://journals.lww.com/ijaweb/fulltext/2008/52020/dapsoneinduced_methemoglobinemia_early.16.aspx
10. Vieira JLF, Riveira JGB, De Nazare 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.25340>
12. Ilev VT, Zagorov MY, Grudeva-Popova IG. 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/foimed-2015-0030>
13. Carrazza MZ, Carrazza FR, Oga S. Clinical and laboratory parameters in dapsone acute intoxication. *Revista De Saú-de 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, Malfara 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, Spallitta 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>



La solución en Hematología



MYTHIC 22 AL
5 Diff · Autosampler · Bioseguridad



MYTHIC 22 OT
5 Diff · 40 Test/hora · 24 Parámetros



MYTHIC 60
5 Diff · 60 Test/hora · 28 Parámetros



Venezuela 3755, Villa Martelli, B1603BTM Bs. As., Argentina Tel.: (+54 11) 4709-7700
@info@instrumental-b.com.ar www.instrumental-b.com.ar