

Comunicación breve

Dapsona. Sobredosis intencional

Dras. LIDIA R. EUGENI* y MONICA A. TALAMONI*

RESUMEN

La dapsona es una sulfona. Esta ha sido de gran ayuda en el tratamiento de distintos tipos de lepra. Es también efectiva en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme, pénfigos y en el tratamiento y prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y de la toxoplasmosis en pacientes con SIDA.

Los efectos adversos más comunes son la metahemoglobinemia y la anemia hemolítica; esta última ha sido descrita en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa. Estas reacciones están frecuentemente relacionadas con las dosis.

Presentamos dos pacientes que tomaron intencionalmente una sobredosis de 3 y 30 (100 mg) tabletas respectivamente.

Los signos de intoxicación fueron cianosis, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea. Las concentraciones de metahemoglobina variaron de 29,3% a 50%. El tratamiento incluyó medidas de sostén y azul de metileno endovenoso.

El joven de 14 años desarrolló una elevación de enzimas hepáticas. La metahemoglobinemia se normalizó en 36 horas en el primer paciente y en una semana en el segundo.

Palabras clave: dapsona, metahemoglobinemia.

SUMMARY

Dapsone is a sulfone antibiotic. It has been of great help in the treatment of all types of leprosy. It is also effective in treatment of dermatitis herpetiformes, pemphigus, and in treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmosis in AIDS patients. The most common adverse effects are methemoglobinemia and hemolytic anemia. The last one has been described in patients with glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency and methemoglobinemia. These reactions are frequently dose-related.

We present two patients with an intentional overdose who took 3 and 30 (100 mg) tablets, respectively. Signs of toxicity included cyanosis, nausea, vomiting, abdominal pain and headache. Blood methemoglobin concentrations varied from 29.3% to 50%.

Treatment included support care and intravenous methylene blue.

The 14 year old boy developed a mild elevation of liver function tests. Methemoglobin returned to normal in 36 hours in the first patient and in a week in the second patient.

Key words: dapsone, methemoglobinemia.

Arch.argent.pediatr 1999; 97(5): 342

INTRODUCCION

La dapsona (4,4 diaminodifenilsulfona) ha sido utilizada durante más de cuarenta años y en la actualidad sigue siendo uno de los fármacos más importantes para tratar la lepra.

Su uso está aprobado para el tratamiento de la dermatitis herpetiforme, el pénfigo ampolloso, pénfigo vulgar y lupus eritematoso ampolloso.

Se ha informado eficacia en algunos pacientes con acné conglobata grave y otras formas de lupus eritematoso cutáneo.¹

Se indica a 50 mg/día, seguido por incrementos de 25 mg/día por semana hasta llegar a una dosis de 100 mg por día. La dosis máxima es de 100-300 mg diarios. Recientemente se la ha usado en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii*

en pacientes inmunocomprometidos.²

La dapsona inhibe la adherencia de anticuerpos a neutrófilos, lo cual sería útil en enfermedades cutáneas de etiología autoinmune, particularmente en la enfermedad pustular no infecciosa.¹ No se ha demostrado su efecto terapéutico en el acné del adolescente.

El efecto adverso más común de las sulfonas es la hemólisis, que aparece en los tratados con 200 a 300 mg de dapsona por día o con 50 mg en individuos con déficit de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa. La metahemoglobinemia es también frecuente y más intensa en los pacientes con deficiencia genética de la reductasa de la metahemoglobina. La actividad oxidante de la dapsona depende de la dosis, por lo cual, en los casos de ingesta masiva, la metahemoglobina suele ser tan elevada que se observan signos de hipoxia: taquicardia, convulsiones, dolor precordial, depresión del sistema nervioso central.³ Se han notificado como efectos adversos poco frecuentes: cefalea, insomnio, visión borrosa, parestesias,

* Centro Nacional de Intoxicaciones. Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas. Haedo. Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Mónica A. Talamoni. Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas. Illia y Marconi. (1706) Haedo Pcia. de Buenos Aires. Argentina.

neuropatía periférica reversible, hematuria, psicosis, síndrome nefrótico, hepatitis e ictericia colestática y síndrome de hipersensibilidad.⁴

Se presentan dos pacientes de 15 y 14 años de edad que ingirieron el fármaco en forma de automedicación y como tentativa de suicidio respectivamente.

HISTORIA CLINICA

Paciente I

Paciente de 15 años, de sexo femenino, de 50 kg de peso, previamente sana. Ingresó a las 20 horas lúcida, con cianosis generalizada, taquicardia (FC 120 por minuto), cefalea intensa y astenia.

Relata haber ingerido doce horas antes tres comprimidos de DAPS (300 mg). El día anterior había utilizado una cama solar. Por la mañana le apareció eritema en la cara, por quemadura y a las 8 horas se automedicó suponiendo que esto aliviaría sus molestias.

El fármaco le había sido recetado a su hermano para el tratamiento del acné.

A las 13 horas notó sus labios azules; a las 15 horas, cefalea y cansancio al caminar.

Al ingreso, los exámenes de laboratorio fueron los siguientes:

EAB: 7,43/40/27/25,5/3/52, metahemoglobinemia 29,3%, hematocrito 44%.

Se indicó azul de metileno 50 mg endovenoso, oxígeno con máscara. Carbón y purgante seriado.

A las 23 horas persistía la cianosis peribucal y ungüeal, cefalea leve.

Hto: 40%, recuento de leucocitos: 5.600/mm³, urea: 0,26 g/l, glucemia: 0,80 g/l, metahemoglobinemia: 7,9%, EAB y hemograma: normales.

A las 9 horas del día siguiente la paciente se encontraba lúcida, FC 90 por minuto, sin cefaleas y EAB normal. A las 22 horas la metahemoglobinemia fue de 8,4%.

Se controló a las 36 horas del ingreso y se dio el alta con metahemoglobinemia del 1%.

Paciente II

Paciente de 14 años de edad, de sexo masculino. Previamente sano, con 90 kg de peso. Ingresó a las 11:30 horas por cianosis generalizada intensa, mareos, náuseas, dolor abdominal y taquicardia.

Al interrogarlo admite que cuatro horas antes había ingerido treinta comprimidos de DAPS (3 g) con intenciones suicidas. La medicación había sido recetada para el tratamiento del acné, pero hacía dos meses la había suspendido por no percibir mejoría.

Se internó en terapia intermedia y se indicó: lavado gástrico, azul de metileno 90 mg EV; carbón activado seriado (cada 4 horas) y sorbitol.

Los exámenes de laboratorio al ingreso fueron: EAB: 7,36/37/106/20,3/-4,4/97,6 y metahemoglobinemia: 50%.

EAB: leve acidosis metabólica.

A las 13.30 horas presentaba cianosis moderada, FC: 120 por minuto, FR: 28 por minuto y tensión arterial normal. Se repitió la tercera dosis de azul de metileno 90 mg EV; a las 15 horas la metahemoglobinemia fue de 9%.

A las 22 horas tenía cianosis más intensa, FC: 120 por minuto, FR: 24 por minuto y metahemoglobinemia: 25%. Se indicó la tercera dosis de azul de metileno 90 mg EV, Hto: 41%, sin signos de hemólisis y sedimento de orina normal.

A las 24 horas del ingreso continuaba con leve acidosis metabólica, metahemoglobinemia: 22,9% y recibió la cuarta dosis de azul de metileno.

A las 36 horas del ingreso la metahemoglobinemia fue de 12,9%; a las 48 de 16% y a las 72 horas de 13,4%. Urea: 0,40 g/l, creatinina: 0,90 mg/dl, glucemia: 0,86 g/l, bilirrubina total (BiT) 3,2 mg/dl, bilirrubina directa (BiD) 1,1 mg/dl, TGO: 43 UI, TGP: 38 UI, TGO: 15-37 UI; TGP: 8,35 UI). Continuó con carbón activado y sorbitol.

A las 96 horas, el paciente se encontraba en buen estado general, con leve cianosis y metahemoglobinemia: 4,2%.

Al quinto día de la ingesta ya no presentaba cianosis, pero se elevaron sus enzimas hepáticas con valores de TGO: 95 UI; TGP: 201 UI; BiT: 2,5; BiD: 1 mg/dl; metahemoglobinemia: 0,9%.

Al séptimo día el paciente continuaba asintomático con TGO: 52 UI y TGP: 32 UI.

COMENTARIO

La dapsona se absorbe en forma rápida por vía oral. Entre las dos y ocho horas de administrada se detectan las cifras máximas en sangre. Su vida media es de veinte a treinta horas. El 70% de la droga circula ligada a las proteínas plasmáticas. Se distribuye en el agua corporal total y penetra en casi todos los tejidos; es retenida en piel, músculo, hígado y riñones, donde puede encontrarse hasta tres semanas después de interrumpido el consumo.

Se reabsorbe a nivel intestinal. Es acetilada en el hígado por la misma enzima que lo hace con la isoniacida. En los acetiladores rápidos su vida media es más breve que lo normal.

Un 70 a 80% se elimina por orina.

Los efectos adversos más frecuentes de las

sulfonas son la hemólisis y la metahemoglobinemia. La hemólisis aparece cuando se utilizan dosis de 200 a 300 mg por día o con dosis menores en personas con déficit de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa.

La metahemoglobinemia es una forma de hemoglobina en la cual el hierro pasa del estado ferroso (Fe⁺⁺) a férrico (Fe⁺⁺⁺), por acción de una sustancia oxidante. Esta molécula es incapaz de fijar y transportar oxígeno.

Normalmente un 0,8 a 2% de la hemoglobina se encuentra como metahemoglobina; múltiples mecanismos intracelulares de los eritrocitos mantienen este equilibrio.

El sistema más importante de reducción requiere nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH). Este reduce el hierro de férrico a ferroso mediante la donación de un electrón. El otro sistema de reducción-oxidación es el de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH).^{5,6}

El aumento de la concentración de metahemoglobina es originado por exposición a drogas oxidantes que supera la capacidad de reducción del eritrocito, por déficit hereditario de metahemoglobin-reductasa o por estructura anormal de la hemoglobina, que la hace más susceptible a la oxidación.³

En su estado oxidado, el hierro del hem puede reducirse utilizando ácido ascórbico como donante del electrón, aunque es un mecanismo más débil en circunstancias normales.

Cuando se suplementa el sistema NADH con un transportador de electrones exógeno (como al azul de metileno), la reducción de la metahemoglobina es acelerada.⁴⁻⁷

Los síntomas por metahemoglobina dependen de su concentración (ver *Tabla 1*).

El tratamiento inicial de una sobredosis de dapsona es la descontaminación del tracto gastrointestinal (lavado gástrico o vómito provocado, carbón activado 30 gramos, sorbitol al 70%, 150 cm³). El carbón y el sorbitol se repiten cada

cuatro horas durante cuarenta y ocho horas porque la dapsona tiene circulación enterohepática. Los pacientes con metahemoglobinemia leve no requieren otro tratamiento. Si hay síntomas de hipoxia (letargo, taquicardia, taquipnea, acidosis) o si la metahemoglobinemia es igual o mayor al 30%, se indica oxígeno y azul de metileno, 1 a 2 mg/kg/dosis de una solución al 1%, endovenoso; éste se repite si la cianosis no desaparece en una hora.^{2,6,8}

Las sulfonas pueden, además, producir sulfo-metahemoglobina; ésta no es reducida por el azul de metileno.

Hay evidencias de que la cámara hiperbárica puede ser beneficiosa.

En los casos presentados la metahemoglobina fue de 29,3% y 50%. Ambos ingresaron sintomáticos y se les dio azul de metileno. En el segundo caso fueron necesarias cuatro dosis; luego de la segunda, los valores descendieron al 9%, para elevarse a las dos horas a un valor del 25%, dada la gran cantidad de comprimidos ingeridos y a la demora en realizar la consulta, que imposibilitó un buen rescate.

La repetición del carbón y el sorbitol hizo que cesara la reabsorción.

Los dos pacientes eran adolescentes, en los cuales la dapsona había sido indicada para tratamiento del acné. La misma fue tomada en sobredosis. Si bien no podemos obtener conclusiones estadísticas por tratarse sólo de dos pacientes, no se justifica el uso de una droga altamente tóxica para tratar esta patología, considerando, sobre todo, que su utilidad en estos casos es dudosa o nula.

BIBLIOGRAFIA

- Guzzo CA y col. Farmacología dermatológica. En: Goodman y Gilman (eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. México: Interamericana, 1996; 1707.
- Revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii*. MMWR 1995; 44 (RR-4). Drugdex System. Micro-medex Inc, 1998.
- Ellenhorn M y col. Dapsone. En: Ellenhorn M. Medical Toxicology. 2ª ed. Maryland: Williams and Wilkins, 1997; 244.
- Cabrera H y col. Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. Arch Argent Dermatol 1997; 47:255-258.
- Sauter D. Hematologic principles. En: Goldfrank L. Toxicologic Emergencies. 5ª ed. East Norwalk: Appleton and Lange, 1994; 350.
- Price D. Methemoglobinemia. En: Goldfrank L. Toxicologic Emergencies. 5ª ed. East Norwalk: Appleton and Lange, 1994; 1169.
- Trillo RA y col. Dapsone induced methemoglobinemia and pulse oximetry. Anesthesiology 1992; 77:594.
- Mac Donald RD y col. Acute dapsone intoxication. Pediatr Emerg Care 1994; 2:127.

TABLA 1
Efectos clínicos de metahemoglobinemia

Concentración de metahemoglobina (%)	Signos y síntomas
15-20	Cianosis-sangre oscura
20-45	Cefalea-fatiga-astenia-mareos-taquicardia-dificultad respiratoria
45-55	Depresión del SNC
55-70	Convulsiones-coma
>70	Probabilidad de muerte