Metahemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico

Methemoglobinemia due to Dapsone: a pediatric case report

Dra. Ayelén Paccor^a, Dra. Mariana Matsuda^a, Dra. Cintia Capurso^a, Dra. Elizabeth Rizzo^a y Dra. M. Celeste Larroca^a

RESUMEN

La metahemoglobinemia es una patología caracterizada por la presencia de altas concentraciones de metahemoglobina en sangre. Esta es una forma oxidada de la hemoglobina, muy afín al oxígeno, que es incapaz de cederlo a los tejidos. Es una entidad poco frecuente, con baja sospecha diagnóstica. Aunque puede ser congénita en recién nacidos con cianosis, es más frecuente la adquirida por fármacos y tóxicos. En la Argentina, no se conoce la incidencia real de esta patología. El objetivo es comunicar un caso de metahemoglobinemia en una paciente pediátrica que ingresó al Hospital Magdalena V. de Martínez con cianosis en la cara y las extremidades, en mal estado general, con el antecedente de ingesta de varios comprimidos de dapsona, y se constató concentración sérica de metahemoglobina del 35%. El tratamiento consistió en la administración endovenosa de azul de metileno. Su evolución fue favorable.

Palabras clave: metahemoglobinemia, pediatría.

ABSTRACT

Methemoglobinemia is a condition characterized by a high blood concentration of methemoglobin. Methemoglobinemia is a disorder that occurs when hemoglobin in the blood is oxidized to form methemoglobin, rendering it unable to transport oxygen. Although it can be congenital in cyanotic newborn, it is more often an adverse medication effect. The aim is to report a pediatric methemoglobinemia case, assisted in Magdalena V. de Martínez Hospital, with cyanosis in face and limb, in poor condition, that consumed dapsone accidentally. Her methemoglobin concentration was 35%. Intravenous methylene blue was administered with favorable outcome.

 $\textbf{\textit{Key words:}} \ methemoglobinemia, pediatrics.$

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e612

 Hospital Zonal de Agudos "Magdalena V. de Martínez", Pacheco, Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Ayelén Paccor: ayelenpaccor@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-10-2017 Aceptado: 19-2-2018 **Cómo citar:** Paccor A, Matsuda M, Capurso C, et al. Metahemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e612-e615.

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia es una patología caracterizada por la presencia de altas concentraciones de metahemoglobina en sangre. Esta es una forma oxidada de la hemoglobina, muy afín al oxígeno, que es incapaz de cederlo a los tejidos.¹ Es una entidad poco frecuente, con baja sospecha diagnóstica.² Aunque puede ser congénita en recién nacidos con cianosis, es más frecuente la adquirida por fármacos y tóxicos.³ En la Argentina, no se conoce la incidencia real de esta patología.

Se describe el caso de una paciente pediátrica internada en nuestro Hospital con diagnóstico de metahemoglobinemia.

REPORTE DEL CASO

Paciente de 7 años de edad, previamente sana, que ingresó a la Guardia por presentar un episodio de vómito, cianosis peribucal y acrocianosis con desaturación periférica (Figuras 1 y 2). Al momento del examen físico, se encontraba en mal estado general, febril, despierta, reactiva y conectada, sin dificultad respiratoria. Signos vitales: saturación periférica (SatO₂) de 79%, frecuencia cardíaca (FC) de 110 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria (FR) de 24 respiraciones por minuto (rpm), tensión arterial (TA) de 140/90 mmHg. Como primer diagnóstico, se planteó un cuadro de sepsis, por lo que se realizó la expansión con solución fisiológica, administración de oxígeno al 100% y se medicó con ceftriaxona a razón de 80 mg/kg/día, con la toma previa de análisis de laboratorio, hemocultivos y urocultivo.

Frente a la persistencia de la cianosis sin mejoría de la SatO₂ a pesar de la administración de oxígeno suplementario, con un análisis de laboratorio de bajo riesgo, se planteó la posibilidad de una causa cardíaca, por lo que se realizó

un electrocardiograma y un ecocardiograma que resultaron normales, con pulsos centrales y periféricos presentes y simétricos. Habiendo descartado la causa infecciosa y cardíaca de la cianosis, se realizó una interconsulta al Servicio de Toxicología, quienes sugirieron el dosaje de metahemoglobina en sangre.

Ante la posibilidad de intoxicación, se realizó una anamnesis dirigida a los familiares de la niña, quienes negaron la existencia de medicamentos en su domicilio, pero, con la sospecha de que la niña había ingerido algún fármaco, se realizó una interconsulta con el Servicio de Salud Mental y Servicio Social.

Se obtuvo una metahemoglobinemia de 35% con presión arterial de oxígeno (PaO₂) de 94%, por lo que se inició el tratamiento con azul de metileno endovenoso, con controles de laboratorio posadministración (*Tabla 1*).

Una vez confirmada la causa de la metahemoglobinemia, se suspendió el tratamiento antibiótico. En conjunto con el Servicio de Salud Mental, se habló con la niña, quien admitió haber ingerido varios comprimidos de dapsona. El fármaco había sido indicado a su madre, positiva para virus de la inmunodeficiencia humana, como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

Luego de la primera infusión de azul de metileno, disminuyó la cianosis y se obtuvo una saturación periférica de 93%, con control de gas arterial con SatO₂ de 96%, metahemoglobina de 12,5%. Se realizaron dos nuevas infusiones de azul de metileno y se obtuvo un valor de metahemoglobina de 8,2%. A las 48 h de su ingreso, la cianosis se acentuó nuevamente, con marcada desaturación periférica. Se realizó un

Figura 1. Palidez facial y cianosis peribucal y de mucosas



nuevo dosaje de metahemoglobina con un valor de 14,7%. Por ello, se consultó nuevamente al Servicio de Toxicología, quienes indicaron carbón activado seriado y leche de magnesia, debido a que la dapsona poseía circulación enterohepática, y una nueva dosis de azul de metileno (*Figura 3*).

Luego de 7 días de internación, la niña evolucionó favorablemente, sin cianosis ni desaturación, con dosaje de metahemoglobina de 1,2%. Se dieron pautas de alarma, pautas de prevención de accidentes y se otorgó su egreso hospitalario, con seguimiento por los servicios de Pediatría, Salud Mental, Servicio Social y Toxicología.

DISCUSIÓN

La metahemoglobinemia por dapsona es el resultado de una intoxicación aguda secundaria a la ingesta accidental o al intento de suicidio. En varios estudios multicéntricos, la dapsona ha sido la primera causa de metahemoglobina inducida por drogas.¹

La dapsona (4,4′ diamino-difenil sulfona) es un antibiótico de la familia de las sulfas y un potente antiinflamatorio que inhibe la síntesis de folatos.⁴ Es metabolizada en el hígado por la vía del citocromo P450 a un potente oxidante que es responsable de su efecto adverso hematológico (anemia hemolítica y metahemoglobinemia).⁵

El valor fisiológico de la metahemoglobina en sangre es de 0-2%. Los niños pequeños con metahemoglobinemia se presentan con cianosis que no responde al aporte de oxígeno suplementario. Otros síntomas son disnea,

FIGURA 2. Cianosis acral



náuseas y taquicardia cuando los niveles de metahemoglobina son iguales a 30% o mayores. Letargia, estupor y deterioro de conciencia ocurren cuando los niveles alcanzan el 55%. Los niveles mayores pueden causar arritmias y falla circulatoria. La anemia hemolítica y

la metahemoglobinemia puede ser inducida por drogas, especialmente, por la exposición a dapsona, sulfasalazina o fenacetina.⁷

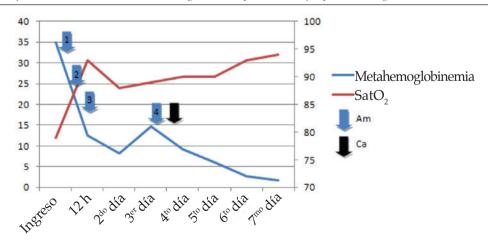
Altas concentraciones de metahemoglobina le dan un aspecto marrón achocolatado a la sangre. Los pacientes con metahemoglobinemia pueden

TABLA 1. Hallazgos de laboratorio durante la internación. Presión parcial de oxígeno (PO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), saturación periférica de oxígeno (SatO₂), azul de metileno (Am)

Estudio	Inicial	A las 8 h	A las 12 h	2 ^{do} día	3 ^{er} día	4 ^{to} día	5 ^{to} día	6 ^{to} día	7 ^{mo} día
Recuento de GB	11 600				113 000				
Hemoglobina (mg/dl)	14,2				13,8				
Hematocrito (%)	43				42				
Plaquetas (por mm ³)	286 000				304000				
Glucemia (mg/dl)	81	99			82				
Urea (mg/dl)	28				36				
Creatinina (mg/dl)	0,56				0,59				
pH	7,41	7,44	7,41	7,4	7,41	7,4	7,43		
PO ₂ (mmHg)	20	78	36	93	128	85	136		
PCO ₂ (mmHg)	37	33	38	37	39	46	34		
Bicarbonato (mmol/L)	23,5	22,4	24,1	22,9	24,7	28,5	22,6		
Exceso de bases (mmol/L)	-0,8	-1,2	-0,4	-1,6	0,1	3,3	-1,3		
Saturación de oxígeno (%)	33	96	70	97	99	96	99		
Sodio (mEq/L)	136	136	138	136	132	134	135		
Potasio (mEq/L)	3,9	3,8	3,7	4,1	4,4	4,4	3,9		
Cloro (mEq/L)	105	104	105	106	102				
PCR (mg/dl)	1,6								
Metahemoglobina (%)	35	12,5	8,2		14,7	9,2	6	2,8	1,2
SatO ₂ (%)	76	93	88	88	90	90	87	93	94
Infusión de Am	X	x	X		X				

GB: glóbulos blancos; PCR: proteína C reactiva.

FIGURA 3. Comparación entre valores de metahemoglobinemia y saturación periférica de oxígeno



Se comparan los valores de metahemoglobinemia y $SatO_2$ en relación con la administración de azul de metileno (Am) y carbón activado (Ca). Se evidencia una marcada respuesta después de la primera dosis y luego el efecto rebote a las 12 h de la $3.e^{ra}$ dosis.

tener la presión parcial de oxígeno normal. La saturación medida por oxímetro de pulso es falsamente elevada.⁸

El tratamiento de primera línea para la metahemoglobinemia inducida por drogas es la infusión de azul de metileno al 1% a razón de 1-2 mg/kg/dosis endovenoso, cuya acción depende de la reducción de nicotinamidaadenina-dinucleótido-fosfato (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH, por sus siglas en inglés) en los glóbulos rojos. Luego de la exposición al agente oxidante, el tratamiento debe ser considerado cuando la metahemoglobinemia es de 30% en pacientes asintomáticos y 20% en sintomáticos. Los pacientes con anemia o trastornos cardiorrespiratorios deben ser tratados con valores bajos de metahemoglobina.9 Otras opciones de tratamiento son la administración de ácido ascórbico y el uso de cámara hiperbárica, pero este último es controvertido.¹⁰

Algunas drogas, como dapsona, benzocaína, anilina, producen un efecto rebote en el cual la metahemoglobina aumenta los valores después de 4 a 12 horas del tratamiento con azul de metileno.¹¹

REFERENCIAS

- 1. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine* (*Baltimore*) 2004; 83(5):265-73.
- 2. Rishi M, Chaudhry S. Case 1: a blue infant with chocolate-coloured blood. *Paediatr Child Health* 2011; 16(6):332-4.
- 3. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34(5):646-56.
- Ashurst JV, Wasson MN, Hauger W, et al. Pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and management of dapsoneinduced methemoglobinemia. J Am Osteopath Assoc 2010; 110(1):16-20.
- 5. Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia Case of the blue lady. *Can Fam Physician* 2013; 59(9):958-61.
- Yawata Y, Ding L, Tanishima K, et al. New variant of cytochrome b5 reductase deficiency (b5Rkurashiki) in red cells, platelets, lymphocytes, and cultured fibroblasts with congenital methemoglobinemia, mental and neurological retardation, and skeletal anomalies. *Am J Hematol* 1992; 40(4):299-305.
- 7. Nelson KA, Hostetler MA. An infant with methemoglobinemia. *Hosp Physician* 2003; 39(2):31-8.
- Rehman HU. Methemoglobinemia. West J Med 2001; 175(3):193-6.
- Price D. Methemoglobinemia. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (eds.). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6th ed. Old Tappan, NJ: Appleton & Lange; 1998.p.1507-23.
- 10. Eugeni L, Talamoni M. Dapsona. Sobredosis intencional. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97(5):342.
- 11. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991; 324(3):169-74.