

Exanguinotransfusión como tratamiento de metahemoglobinemia secundaria a dapsona. Reporte de caso

Exchange transfusion to treat dapsone-induced methemoglobinemia. A case report

Diana Fernández-Merjildo^{1,a}, Jaime Zegarra Piérola², Omar Heredia Orbegoso³, Mónica Meza Garcia³

RESUMEN

La dapsona es una sulfona utilizada en una variedad de enfermedades dermatológicas que incluye el pénfigo, la metahemoglobinemia es un síndrome clínico potencialmente mortal debido a la disminución del aporte de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos; la metahemoglobinemia adquirida es la forma más frecuente y es un conocido efecto adverso del uso de dapsona. Describimos el caso de un varón con pénfigo foliáceo y tratamiento reciente con dapsona, que presentó cianosis, disnea y choque circulatorio ante concentraciones elevadas de metahemoglobina (21%); el tratamiento inicial incluyó oxigenoterapia, soporte ventilatorio invasivo, hemodinámico y administración de azul de metileno intravenoso, ante la ausencia de respuesta clínica se realizó exanguinotransfusión como terapia de segunda línea con respuesta óptima, el nivel sérico de metahemoglobina fue 2,3% tres horas posteriores al recambio sanguíneo.

PALABRAS CLAVE: Exanguinotransfusión, metahemoglobinemia, dapsona. (**Fuente:** DeCS BIREME).

SUMMARY

Dapsone is a sulphone used for a variety of dermatologic conditions including pemphigus. Methemoglobinemia is a potentially lethal syndrome due to a diminished supply of oxygen from blood to tissues, the acquired form is the most frequent presentation and it is a recognized adverse effect of dapsone. We report the case of a male patient with pemphigus treated with dapsone that developed cyanosis, dyspnea and shock in the presence of elevated concentrations of methemoglobin (21%). Initial treatment included oxygen, invasive ventilatory support and intravenous administration of methylene blue, but due to lack of response, exchange transfusion was performed with optimal response, serum level of methemoglobin after the procedure was 2.3%.

KEYWORDS: Exchange transfusion, whole blood, methemoglobinemia, dapsone. (**Source:** MeSH NLM).

¹ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Servicio de Medicina Interna. Departamento de Medicina, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Unidad de Cuidados Intensivos. Departamento de Medicina, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médica Residente de Medicina Intensiva.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

INTRODUCCIÓN

La dapsona es una sulfona con efecto antiparasitario y potente acción anti-inflamatoria que inhibe la síntesis de folato; tradicionalmente, ha sido utilizado en el tratamiento de lepra, malaria y en la profilaxis de infecciones producidas por *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii* en inmunosuprimidos. Actualmente, es indicado en el tratamiento de pénfigo, pioderma gangrenoso, dermatitis herpetiforme y lupus eritematoso ampollosa (1).

La metahemoglobinemia (MetHb) es un síndrome clínico desencadenado por la oxidación del hierro de la hemoglobina de la forma ferrosa (Fe^{2+}) a la forma férrica (Fe^{3+}) lo cual genera una disminución de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina (2). La metahemoglobinemia puede ser de causa congénita o adquirida, siendo ésta última más frecuente; la dapsona, el óxido nítrico inhalado, los anestésicos (benzocaina y lidocaina) y los derivados de las anilinas son los factores exógenos frecuentemente relacionados con el desarrollo de la MetHb adquirida (3).

Clinicamente suele observarse cianosis periférica en presencia de presiones normales de oxígeno arterial, coloración marrón o achocolatada de la sangre que no mejora con la administración de oxígeno suplementario y una diferencia de la saturación de



Figura 1. Imagen del color achocolatado de la sangre al momento de la recolección de la muestra sanguínea.

oxígeno entre la pulsioximetría y la gasometría arterial (*saturación gap*) (4), el diagnóstico definitivo se establece mediante la co-oximetría (5).

El tratamiento de la MetHb inducida por dapsona incluye principalmente, la suspensión del fármaco y la administración de azul de metileno intravenoso (6); contribuimos con la descripción del caso de un varón con metahemoglobinemia secundaria al uso dapsona que fue sometido a exanguinotransfusión como terapia inusual ante la ausencia de respuesta al tratamiento convencional.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 53 años de edad con pénfigo foliáceo, quien 10 días antes del ingreso hospitalario recibió tratamiento con dapsona 100mg/día por vía oral; acudió al servicio de emergencia con disnea, astenia y acrocianosis, sus signos vitales fueron presión arterial 90/50 mm Hg, frecuencia cardiaca 120 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 30 respiraciones/minuto, temperatura 39°C y saturación de oxígeno por pulsioximetría 60% a una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de 100%.

El examen físico evidenció marcada cianosis periférica con frialdad distal, ruidos cardiacos taquicárdicos, ausencia de soplos cardiacos, murmullo vesicular presente en ambos pulmones, abdomen no doloroso, diuresis conservada y ausencia de alteraciones en el sistema neurológico. Durante la recolección de la muestra sanguínea para el análisis de gases arteriales se observó coloración achocolatada de la sangre (Figura 1); los resultados fueron pH: 7,30, PaCO_2 : 41 mmHg, PaO_2 : 326 mmHg, SaO_2 : 96% a FiO_2 100%, lactato: 1,2 mmol/l y niveles elevados de metahemoglobina: 21%; hemoglobina 8g/dl, los exámenes de coagulación, función renal y hepática fueron normales.

El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal, sin evidencia de isquemia o necrosis y en la radiografía de tórax no se evidenciaron alteraciones.

Fue admitido en la unidad de cuidados intensivos ante el requerimiento de ventilación mecánica invasiva debido a la persistencia de la cianosis que no mejoró con la administración de oxígeno suplementario; además, recibió reposición hídrica con cristaloides intravenosos y soporte hemodinámico con vasopresores (noradrenalina 0,3ug/kg/min) por persistencia de hipotensión arterial.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

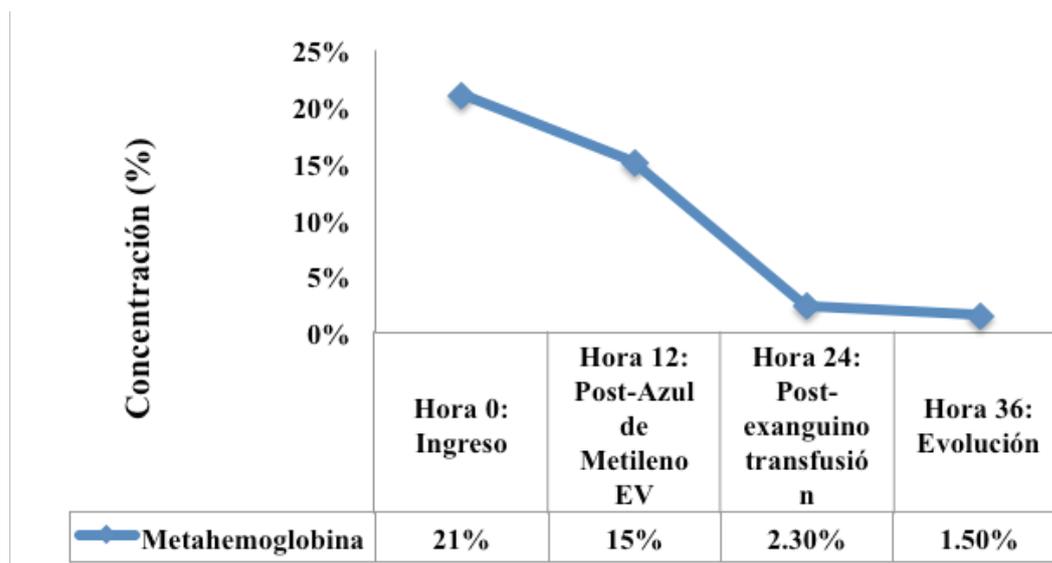


Gráfico 1. Niveles de metahemoglobina en relación al tiempo y terapia.

Debido a los elevados niveles séricos de metahemoglobina, y ante la sospecha que la principal causa era la administración de dapsona, se suspendió el fármaco y se administró azul de metileno al 1% intravenoso (2 ampollas de azul de metileno 2,5%/2ml en 100cc de dextrosa 5%) a dosis de 2 mg/kg en tres oportunidades con intervalos de 30 minutos. A pesar de ello, los niveles de metahemoglobina persistieron elevados (15%) incluso 12 horas después de la última administración; por esta razón se realizó exanguinotransfusión, como terapia inusual, lográndose obtener el recambio de 5 litros de sangre con reposición de 10 paquetes globulares y 10 unidades de plasma fresco congelado (equivalencia de reposición: 2/3 con paquete globular y 1/3 con plasma fresco congelado por cada paquete globular extraído). A las tres horas después de la exanguinotransfusión el nivel sérico de metahemoglobina fue 2,3% (Figura 2). En controles posteriores, se observó el mantenimiento de valores séricos normales de metahemoglobina.

DISCUSIÓN

La metahemoglobinemia es una causa rara de cianosis que debe ser rápidamente reconocida y tratada, entre las causas más frecuentes de MetHb adquirida, resaltamos la dapsona como desencadenante en un varón con pénfigo foliáceo.

La severidad de los síntomas se relaciona con los niveles séricos de metahemoglobina, los niveles normales oscilan entre 1% a 3%; los pacientes

con niveles <15% pueden ser asintomáticos, con niveles >15% con cianosis y sangre con coloración achocolatada; síntomas como cefalea, mareos, astenia, ansiedad, disnea y taquicardia se presentan con niveles >20%; coma y depresión respiratoria con niveles >45% y concentraciones mayores del 70% suelen ser fatales (7).

En el caso descrito, el paciente se presentó con un cuadro clínico (cianosis, disnea y astenia) compatible con el nivel sérico de metahemoglobina de 21% y característicamente presentó saturación gap con una saturación de oxígeno por pulsioximetría de 60% y 96% en la gasometría arterial, por lo que, recibió tratamiento con adecuado aporte de oxígeno, suspensión de la administración de dapsona y administración de azul de metileno intravenoso como manejo de primera línea a dosis de 2mg/kg durante 3 a 5 minutos, y se repitió la dosis en tres oportunidades con intervalos de 30 minutos, hasta alcanzar una dosis próxima a la máxima 7mg/kg (8); sin embargo, la metahemoglobina disminuyó sólo hasta un nivel sérico de 15%.

La exanguinotransfusión, la administración de oxígeno hiperbárico y de ácido ascórbico han sido reportados como terapia de segunda línea en pacientes que no responden a la administración de dosis máximas de azul de metileno (9).

La exanguinotransfusión reemplaza la metahemoglobina y también remueve el fármaco

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

administrado, sin embargo la eficiencia de ésta varía inversamente con la proporción del fármaco localizado fuera del compartimento vascular, que depende del volumen de distribución; además, mejora la entrega de oxígeno mediante la donación de eritrocitos (10); por este motivo, se realizó el procedimiento en el caso descrito lográndose una notable disminución de la metahemoglobina a 2,3%.

La MetHb es un síndrome que debe ser considerado en pacientes con cianosis que no responden a oxigenoterapia, el rápido diagnóstico y la temprana intervención mediante la administración del antídoto (azul de metileno) como terapia de primera línea puede prevenir un desenlace fatal; ante la ausencia de respuesta clínica, se sugiere utilizar la terapia de segunda línea que incluye exanguinotransfusión.

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El reporte fue financiado por los autores, quienes declaran no tener conflictos de intereses del autor o autores ni de orden económico, institucional, laboral o personal.

Contribución de autoría:

DFM: participó en la concepción del artículo, recolección e interpretación de datos, redacción y aprobación de la versión final; **JZP, OHO:** análisis de datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final; **MMG:** Revisión crítica del artículo.

Correspondencia:

Diana E. Fernández Merjildo
Calle Doña Nora 120 Dpto. 301 - Urbanización Los Rosales, Surco.
Lima, Perú.
Correo electrónico: diana.fernandez.m@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashurst JV, Wasson MN, Hauger W, Fritz WT. Pathophysiologic mechanisms, diagnosis and management of dapsone-induced methemoglobinemia. *J Am Osteopath Assoc.* 2010; 110(1):16-20.
2. Kelner MJ, Bailey DN. Mismeasurement of methemoglobin ("methemoglobin revisited"). *Clin Chem.* 1985; 31:168.
3. Zosel A, Rychter K, Leikin JB. Dapsone-induced methemoglobinemia: case report and literature review. *Am J Ther.* 2007; 14(6):585-7.
4. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology.* 1989; 70:112.
5. Su Ying-Fu, Lu Li-Hua, Hsu Tai-Hao. Successful treatment of methemoglobinemia in an elderly couple with severe cyanosis: two case reports. *Journal of Medical Case Reports.* 2012; 6:290.
6. Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methemoglobinaemia: Treatment issues. *Drug Saf.* 1996; 14:394.
7. Souza do Nascimento T, Lami Pereira R, Dias de Mello H. Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. *Ver Bras Anesthesiol.* 2008; 58(6):651-664.
8. Hall A, Stessel B, Bergmans D. Two cases of acquired methemoglobinemia. *Acta Anaesth Belg.* 2012; 63:97-100.
9. Edwards RJ, Ujma J. Extreme methaemoglobinaemia secondary to recreational use of amyl nitrite. *J Accid Emerg Med.* 1995; 12 (2):138-142.
10. Ranasinghe P, Dilrukshi S, Atukorala I. Exchange transfusion can be life-saving in severe propanil poisoning: a case report. *BMC Research Notes.* 2014; 7:700.

Recibido: 24/04/2016

Aceptado: 31/08/2016