

# Metahemoglobinemia inducida por dapsona: reporte de un caso en el servicio de urgencia

Ignacio Carroza N.<sup>(1)</sup>, Camila Legua V.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>*Servicio de Emergencia, HCUCH*

<sup>(2)</sup>*Servicio de Emergencia, Hospital del Salvador, Santiago*

## SUMMARY

*Methemoglobinemia is a low prevalence but potentially severe condition in the Emergency Department. One of its leading causes is drug induction, dapsone being one of them. Dapsone is a synthetic sulfone with antimicrobial properties, often prescribed for prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* infection and other implications. This report presents the case of a 39-year-old male recently diagnosed with HIV on antiretroviral therapy along with prophylactic dapsone, who sought medical attention in the emergency room due to symptoms of cough, dyspnea, and fever. On admission, the patient exhibited a state of tachypnea and an oxygen saturation of 78% in room air, which is partially corrected with supplemental oxygen at an inspired oxygen fraction of 50%, achieving oxygen saturation of 90% by pulse oximetry. Chest X-ray revealed no abnormalities, and arterial blood gas analysis showed a partial pressure of oxygen of 380 mmHg with oxygen saturation of 100%. Given the disparity between pulse oximetry, arterial blood gas results, and the normal chest X-ray, a co-oximetry was conducted, revealing a methemoglobin level of 10.4%. The patient was admitted to the ICU and continued receiving oxygen therapy. Dapsone was discontinued and the patient's condition improved, without the need for methylene blue administration or alternative therapies.*

**Fecha recepción: 9 septiembre 2023 | Fecha aceptación: 24 enero 2024**

## INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia adquirida es una patología de baja prevalencia en el servicio de urgencia, pero potencialmente mortal, conduciendo a hipoxia celular. Dentro de sus causas se encuentra

la inducida por fármacos; entre ellos, la dapsona<sup>(1)</sup>. Al ser una patología poco frecuente y desconocida, su diagnóstico es difícil y poco sospechado, y debido a que es una entidad potencialmente grave, es fundamental su conocimiento por médicos de urgencia. La experiencia a partir de casos clínicos

de la literatura contribuye al conocimiento de esta entidad. En el presente documento se presenta el caso de un paciente con metahemoglobinemia leve secundaria a uso de dapsona.

### PACIENTE Y MÉTODO

Paciente masculino de 39 años con antecedente de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticado a principios de octubre 2022, con carga viral 57 copias/ml y recuento CD4 187, en tratamiento antirretroviral con Biktarvy® iniciado a fines octubre de 2022, en control con infectólogo y con dapsona profiláctica iniciada en enero 2023 por quiebre de *stock* de Cotrimoxazol Forte®. Niega uso de drogas. Consulta al Servicio de Urgencia del Hospital Clínico Universidad de Chile en mayo 2023 por cuadro de tres días de evolución, caracterizado por tos con expectoración, fiebre hasta 39° y disnea en reposo. Niega cefalea.

Ingresa al box de reanimación vigil, orientado, cooperador, normotenso, taquicárdico 123 latidos por minuto, saturación 78% ambiental, FR 30 rpm con uso de musculatura accesoria, sin cianosis, pálido, afebril, HGT 98. Recibe soporte ventilatorio con cánula de alto flujo a 50 l/min Fio2 50%, logrando oximetría de pulso de 90%. Al examen físico se observa

diaforético, llene capilar prolongado, taquipnea con uso de musculatura accesoria y crépitos bibasales escasos. Se solicita laboratorio *point of care*, destacando PO2 380 mmHg sO2 100% y laboratorio central (Tabla 1), electrocardiograma sin alteraciones y radiografía de tórax con hipoinflación pulmonar, bandas atelectasia bibasales, sin ocupación pleural. PCR influenza A: positivo. No se realizó escáner de tórax.

Con estos antecedentes se sospecha metahemoglobinemia adquirida. Es hospitalizado en Unidad de Tratamientos Intermedios y se confirma diagnóstico con niveles de metahemoglobinemia de 10,4%. Es manejado con dispositivo de alto flujo con Fio2 100%, oseltamivir por 5 días y suspensión de dapsona. Es dado de alta a los siete días por evolución favorable. No se administraron otras terapias específicas para la metahemoglobinemia.

### DISCUSIÓN

La metahemoglobina es una variante de hemoglobina que se forma cuando el hierro del grupo heme se oxida, pasando de estado ferroso (Fe+2) a estado férrico (Fe+3), provocando un cambio estructural que reduce su capacidad de transportar oxígeno y desplazando a la izquierda la curva de disociación de la hemoglobina.

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio**

<b>Hemoglobina</b>	14.7	<b>pH</b>	7.44	<b>SatO2</b>	91%	<b>Ácido láctico</b>	0.8
<b>Leucocitos</b>	8.700	<b>PaO2</b>	300	<b>MetaHb</b>	10.4%	<b>Panel viral respiratorio</b>	Influenza A
<b>Plaquetas</b>	168.000	<b>Fio2 50%</b>		<b>Sodio</b>	136	<b>Antigenurias neumococo y legionella</b>	(-)
<b>Creatinina</b>	0.7	<b>PaCO2</b>	35	<b>Potasio</b>	3.5	<b>Proteína C reactiva</b>	42
<b>Nitrógeno uréico</b>	12	<b>Bicarbonato</b>	23	<b>Cloro</b>	103	<b>PaO2/SatO2 ISTAT</b>	380/100%
<b>Bilirrubinemia total</b>	0,75	<b>Exceso de base</b>	-0.4				
		<b>Lactato deshidrogenasa</b>	202				

Normalmente los cuatro grupos heme de la molécula de hemoglobina que rodean al Fe+2 lo protegen del estrés oxidativo. Ocurre a veces que el oxígeno al ser liberado de su enlace con el Fe+2 se lleva el electrón, produciendo Fe+3 de manera fisiológica. Eso explica los valores normales de metahemoglobinemia <1%. El eritrocito cuenta con diversos mecanismos para evitar la oxidación del Fe+2. El principal es el mecanismo enzimático dado por el potente agente reductor NADH metahemoglobina reductasa que abunda en el citoplasma eritrocitario, y en menor medida, por los agentes no enzimáticos glutatión y ácido ascórbico<sup>(1,2)</sup>.

Existen oxidantes exógenos (Tabla 2) como la dapsona que sobrepasan las enzimas reductoras, provocando acumulación de metahemoglobina. La dapsona es una sulfona sintética con efecto antimicrobiano que se utiliza como profilaxis para la infección por *Pneumocystis jiroveci*<sup>(2)</sup>. La incidencia de metahemoglobinemia en pacientes que reciben dapsona es alrededor del 3-15%<sup>(3)</sup>.

**Tabla 2. Fármacos inductores de metahemoglobina<sup>(1)</sup>**

Anestésicos locales	Benzocaína, lidocaína
Nitratos	Nitroglicerina, óxido nítrico, nitroprusiato
Antimicrobianos	Dapsona, rifampicina, sulfonamidas, antimaláricos
Otras	Zopiclona, ciclofosfamida, metoclopramida

Aunque la primera línea de profilaxis para la infección para *Pneumocystis jiroveci* es el trimetrop-insulfametoxazol<sup>(3)</sup>, a veces existe alergia o quiebre de *stock* en las farmacias, por lo que se indica dapsona como segunda línea.

Se ha descrito que distintos estados estresores, entre ellos las infecciones, predisponen a evolucionar

con metahemoglobinemia sintomática, aumentando el estrés oxidativo<sup>(1)</sup>. En este contexto, la infección concomitante con influenza A facilitó el desarrollo de los síntomas de metahemoglobinemia.

El cuadro clínico depende de los niveles de metahemoglobina. En casos leves (<10%) suelen ser asintomáticos y presentar saturación baja en el oxímetro de pulso, palidez y/o cianosis. Sobre el 10% puede presentar confusión y se observa la sangre de coloración marrón. Los casos graves (>60%) presentan confusión, dolor torácico, palpitaciones, cefalea, taquipnea, arritmias, convulsiones y coma. Los niveles sobre el 70% son incompatibles con la vida<sup>(4)</sup>.

El diagnóstico se realiza con la clínica y nivel de metahemoglobina; sin embargo, la sospecha inicial debe plantearse en caso de que exista un gap de saturación que se produce cuando la oximetría de pulso no coincide con los gases arteriales. Esto se debe a que el oxímetro de pulso está hecho para medir la saturación de la hemoglobina con oxígeno (oxihemoglobina), usando la captación de diferentes longitudes de onda de la luz, que es específico para la oxihemoglobina a través de los tejidos. La metahemoglobinemia cambia la curva de captación del infrarrojo porque absorbe diferentes longitudes de onda, dando un valor erróneo de saturación<sup>(5,6)</sup>.

El manejo inicial se basa en eliminar el agente inductor, administrar oxígeno de alto flujo y en casos moderados a graves, en administrar azul de metileno (1-2 mg/kg)<sup>(3)</sup>. El azul de metileno es reducido por NADPH metahemoglobina reductasa a azul de leucometileno que actúa como donante de electrones, reduciendo la metahemoglobina<sup>(3,8)</sup>. Además, en la bibliografía se describen otras alternativas terapéuticas no recomendadas como monoterapia; entre ellas, la cimetidina, que inhibe las isoenzimas del CP450, disminuyendo el me-

tabolismo de la dapsona a su metabolito tóxico, y el ácido ascórbico, que aumenta la reducción no enzimática de la metahemoglobina<sup>(3)</sup>. En casos refractarios a terapias convencionales se describe el uso de hemodiálisis, oxigenoterapia hiperbárica y plasmaféresis, con resultados dispares<sup>(3)</sup>.

En el caso clínico expuesto se sospechó el diagnóstico por cuatro razones. En primer lugar, por la saturación inicial de 78% con una radiografía de tórax sin hallazgos significativos. Segundo, por el discreto aumento de la saturación a 90% pese a oxigenoterapia al 100%. Tercero, por la discrepancia entre la saturación arterial y la saturometría digital. Y, por último, por el factor de riesgo conocido al ser usuario de dapsona. Se desconocen

antecedentes personales o familiares de metahemoglobinemia o hemólisis por drogas en este caso.

## CONCLUSIONES

La metahemoglobinemia es un desafío diagnóstico dado su clínica inespecífica y su baja frecuencia. Es importante realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, especialmente en casos graves. La mejor recomendación para el médico de urgencia es estar familiarizado con los compuestos exógenos que puedan provocarla, asociados a claves clínicas como la saturometría que no aumenta significativamente a la administración de oxígeno y al gap entre la saturometría por gasometría arterial comparada con la saturometría digital.

## AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Alfredo Parra Lucares por revisar nuestro trabajo y darnos una retroalimentación constructiva.*

## REFERENCIAS

1. Price DP. Methemoglobin inducers. En: Goldfrank's toxicologic emergencies, 11 edición. Ed Flomenbaum N, Goldfrank LR. McGraw-Hill Professional, 2019:1703- 12.
2. Wright RO, Lewander WJ, Wool AD. Methemoglobinemia: Etiology, pharmacology and clinical management. *Annals of Emergency Medicine* 1999;34:646-56.
3. Barclay J A, Ziemba SE, Ibrahim RB. Dapsone-induced methemoglobinemia: A primer for clinicians. *The Annals of Pharmacotherapy* 2011;45:1103-15.
4. Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, Russo R, Barcellin W, Fermo E *et al.* Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *American Journal of Hematology* 2021;96:1666-78.
5. Singh S, Sethi N, Pandith S, Ramesh G. Dapsone-induced methemoglobinemia: "Saturation gap" - The key to diagnosis. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 2014;30:86.
6. Prchal J. Methemoglobinemia. Consultado en <https://www.uptodate.com/contents/methemoglobinemia>.
7. Ivek I, Knotek T, Ivičić T, Rubinić B, Bajlo P, Hamzić J. Methemoglobinemia. A case report and literature review. *Acta Clin Croat* 2022;61(Suppl 1):93-8.
8. 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* 2020;37:1714-23.

### CORRESPONDENCIA

Dr. Ignacio Carroza Norman  
Servicio de Emergencia  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Dr. Carlos Lorca Tobar 999  
Independencia, Santiago  
E-mail: [icarroza@gmail.com](mailto:icarroza@gmail.com)  
Fono: 569 8935 1907

