



Farmacovigilancia en la Unidad de Cuidados Intensivos respecto a un reporte de caso de metahemoglobinemia

Pharmacovigilance at the Intensive Care Unit regard a methemoglobin case report

Farmacovigilância na Unidade de Terapia Intensiva em relação a um relato de caso de metahemoglobinemia

Javier Mauricio Giraldo Sánchez*

RESUMEN

La polimedicación al interior de las unidades de cuidados intensivos en escenarios clínicos específicos y grupos poblacionales de riesgo se constituye como un factor detonante exponencialmente alto para generar trastornos de la porción hemo de la hemoglobina. Los diferentes paquetes instruccionales de atención que nuestros pacientes reciben no están alineados ni articulados con el factor etario más allá del ajuste frente a diversas disfunciones orgánicas en términos de dosificación. Adicionalmente, las bondades de la cooximetría no están disponibles de manera regular al lado de la cama de pacientes críticamente enfermos, lo que implica un subregistro muy grave que puede aumentar la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes. Presentamos el caso clínico de una paciente de 80 años de edad con infección de vías urinarias por germen con resistencia extendida quien, en ausencia de bajo gasto o sufrimiento mitocondrial, debutó con acidemia metabólica persistente sin causa clara.

Palabras clave: oxidación, ion ferroso, ion férrico, metahemoglobina, farmacovigilancia.

ABSTRACT

Polypharmacy within intensive care units in specific clinical settings and population groups at risk is an exponentially high triggering factor to generate disorders of the heme portion of hemoglobin. The different instructional packages of care that our patients receive are not aligned or articulated with the age factor beyond the adjustment against various organ dysfunctions in terms of dosage. Additionally, the benefits of Co-oximetry are not available on a regular basis at the bedside of critically ill patients, which implies a very serious underreporting that can increase the morbidity and mortality of our patients. We present the clinical case of an 80-year-old female patient with urinary tract infection caused by a germ with extended resistance who in the absence of mitochondrial suffering or low output cardiac presented with persistent metabolic acidemia without a clear cause.

Keywords: oxidation, ferrous ion, ferric ion, methemoglobine, pharmacovigilance.

RESUMO

A polifarmácia em unidades de terapia intensiva em cenários clínicos específicos e grupos populacionais de risco constitui fator desencadeante exponencialmente elevado para gerar distúrbios da porção HEME da hemoglobina. Os diferentes pacotes instrucionais de cuidados que nossos pacientes recebem não estão alinhados ou articulados com o fator idade, além do ajuste para várias disfunções orgânicas em termos de dosagem. Além disso, os benefícios da Co-Oximetria não estão regularmente disponíveis à beira do leito de pacientes gravemente enfermos, o que implica uma subnotificação muito grave que pode aumentar a morbimortalidade dos nossos pacientes. Apresentamos o caso clínico de um paciente de 80 anos com infecção do trato urinário por germe de resistência generalizada que, na ausência de baixo débito ou sofrimento mitocondrial, apresentou acidemia metabólica persistente sem causa clara.

Palavras-chave: oxidação, íon ferroso, íon férrico, metemoglobina, farmacovigilância.

INTRODUCCIÓN

Los cambios bioquímicos a los que se expone la hemoglobina en medio de múltiples factores están en relación

directa con el entorno de la atención médica de nuestros pacientes. Dicha proteína resulta ser muy versátil gracias a su constitución aminoacídica, resultando ser un excelente mecanismo de compensación en el equilibrio interno, más allá de su función preponderante en el transporte de volúmenes de oxígeno. La oxidación del ion ferroso a ion férrico de la hemoglobina es consecuencia de varias circunstancias que de rutina pasan inadvertidas y pueden llegar a ser determinantes en el desenlace de clínico. Recientemente se han generado varios trabajos respecto a la importancia de la presencia del químico farmacéutico en la ronda de seguridad al interior de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y su papel al interior del equipo multidisciplinario de atención médica. Uno de ellos es un metaanálisis realizado por un grupo de autores asiáticos publicado en *Critical Care Medicine* en el año 2019 donde evidenciaron impactos favorables en la evolución y desenlace de los pacientes al interior de las unidades de terapia intensiva.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 80 años de edad con cuadro clínico de malestar general, dolor abdominal asociado a alteración del estado de conciencia y deterioro de los índices de oxigenación con aumento del trabajo respiratorio y de la clase funcional. Antecedentes de importancia: cardiopatía isquémica con fracción de eyección de 50%, hipertensión arterial, infección urinaria a repetición. Ingresó en la UCI con tensión arterial de 150/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, saturación 85% con fracción inspirada de oxígeno de 50%, temperatura de 39.5 °C, frecuencia respiratoria 29 por minuto. Glasgow de 13/15. Como datos positivos al examen físico se documenta palidez mucocutánea, crépitos bibasales y estado neurológico entre la somnolencia y la alerta. El reporte de laboratorios de ingreso se presenta en la [Tabla 1](#). Desde el punto de vista gasométrico se documentó acidemia metabólica sin predictores de bajo gasto ni de hipoperfusión tisular sin sufrimiento mitocondrial con gradiente venoarterial de CO₂ normal y cociente metabólico anaeróbico normal.^{1,2} En urocultivo se documenta *Escherichia coli* con resistencia extendida productora de anhidromuropéptidos, resistencia nuclear por porción 50 s y topoisomerasa IV, por lo que requirió

* Tolima UCI Honda. Honda, Tolima, Colombia.

Recibido: 07/11/2023. Aceptado: 07/08/2024.

Citar como: Giraldo SJM. Farmacovigilancia en la Unidad de Cuidados Intensivos respecto a un reporte de caso de metahemoglobinemia. Med Crit. 2024;38(4):316-319. <https://dx.doi.org/10.35366/118225>

www.medigraphic.com/medicinacritica

carbapenémicos direccionados por antibiograma y coeficiente mínimo inhibitorio.³ Evolucionan con deterioro de los índices de oxigenación con saturaciones de 83%, requiriendo incremento de la fracción inspirada de oxígeno. Persiste con disfunción visceral central por lo que se realizó escáner de cráneo, evidenciándose enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. Presenta disfunción cognitiva con desviación en la función mental, requiriendo control frontal y límbico.⁴⁻⁶ Persiste con acidemia metabólica e hidrogeniones metabólicos en 10, descenso de la diferencia de iones fuertes sin alteración de la filtración glomerular ni alteración hepática que explicara alteración ácido-básica.^{7,8} Se realizó gammagrafía renal con ácido dimetil succínico por antecedentes referidos; se documenta pielonefritis. Evolucionan con estabilidad hemodinámica y eléctrica sin respuesta inflamatoria sistémica, pero con compromiso del estado de conciencia entre la somnolencia y el estupor, por lo que se decide realizar tomografía cerebral con emisión de fotón único, evidenciándose adelgazamiento cortical frontotemporal derecho que no explica condición neurológica. Evolución gasométrica con importante alteración ácido-básica a pesar de control del foco y sin factores externos desencadenantes de tal efecto. Presenta mal control de la curva de autorregulación de tensión arterial media por lo que requiere inodilatadores parenterales. En la evaluación en la cooximetría al lado de la cama del paciente, llaman la atención incrementos de la metahemoglobina (Tabla 2), por lo cual, desde las rondas de seguridad, se identifican fármacos generadores de dicha condición y se descartan deficiencias enzimáticas de dichas causales.⁹ Adicionalmente, se ajustan los requerimientos de oxígeno de acuerdo a las necesidades del paciente por edad para evitar hiperoxia y eventual generación de mayor oxidación del ion ferroso a ion férrico además del uso de azul de metileno con lo que se logra optimizar los valores de la metahemoglobinemia.¹⁰⁻¹² Presenta recu-

Tabla 1: Resultados de laboratorios.

Hematología	Resultados	Química	Resultados
Glóbulos blancos	19-500 cel/mm ³	Nitrógeno u	32 mg/dL
Neutrófilos	94%	Creatinina	1.7 mg/dL
Linfocitos	5%	Aspartato aminotransferasa	22 u/L
Monocitos	1%	Alanino aminotransferasa	19 U/u/L
Plaquetas	110,000/mm ³	Fosfatasa alcalina	75 UI/L
Tiempo de protrombina	12 s		
Tiempo parcial de tromboplastina	33 s		
Glóbulos rojos	4'500,000 cel/mm ³		
Hemoglobina	14 g/dL		

Tabla 2: Evolución de cooximetría.

Evolución	Metahemoglobinemia (%)
Día 1	0.5
Día 3	1.8
Día 4	3.9
Día 6	5.8
Día 8	6.9
Día 10	3.5
Día 11	1.8
Día 13	0.5

peración del estado de conciencia más activa y reactiva sin alteraciones ácido-básicas en equilibrio interno, por lo que se decide traslado a menor nivel de complejidad para culminar cubrimiento antibiótico.

DISCUSIÓN

Las metas internacionales de seguridad en lo concerniente a la farmacovigilancia en cabeza del químico farmacéutico y su articulación con el equipo de atención básica al interior de la Unidad de Cuidados Intensivos permiten la identificación de escenarios clínicos adversos, aportando una invaluable ayuda en el fortalecimiento de la gestión asistencial.¹³ Lo anterior aunado al desarrollo de nuevas tecnologías dispuestas al interior de la UCI como lo es la cooximetría permite abordar condiciones clínicas desarrolladas muchas veces al interior de la UCI. La metahemoglobinemia es una de ellas y, debido a su presentación larvada e inespecífica, limita la presunción diagnóstica. La oxidación del ion ferroso a férrico Fe (III) en la molécula de la hemoglobina incrementa la afinidad por el oxígeno, generando disminución en la entrega y en el aporte mitocondrial: adicionalmente promueve la incapacidad de captar más oxígeno, lo cual produce un escenario clínico muy bizarro, pero con determinantes gasométricos de enfermedad grave. Su cuadro clínico es poco definido en lo que respecta a síntomas, lo que implica dificultad en su diagnóstico; sin embargo, Rolley y colaboradores demostraron que incrementos mínimos hasta de 3% en condiciones específicas y grupos etarios definidos impactan negativamente en morbilidad.¹⁴⁻¹⁶ Al margen de la respuesta humoral y celular frente a la presencia del antígeno direccionada por los patrones moleculares de reconocimiento y los patrones moleculares activadores de daño (DAMP), existen otras manifestaciones menos frecuentes durante la infección las cuales deben tenerse en cuenta; una de ellas es la metahemoglobinemia. Cepas de *E. coli* procedentes de recto y sigmoide, que en algún momento fueron comensales, son objeto de mutación frente a la presión de la flora con el uso indiscriminado de antibióticos –como a la que estuvo expuesta nuestra paciente–, condicionando su perfil de resistencia; ocasionando

efecto apoptótico mediado por caspasas e inducción de metahemoglobina a partir de lipopolisacáridos extramembranales masivamente distribuidos, constituyéndose éstos como fuente importante para la generación de especies reactantes de oxígeno.¹⁷⁻²⁰ Además de las cepas de *E. coli* relacionadas con incrementos de la metahemoglobina, también se han identificado otros patógenos involucrados en la oxidación de la hemoglobina; Brown y asociados documentaron colonizaciones por *Streptococcus gordonii* y por *Porphyromonas gingivalis* involucradas en la oxidación del ion ferroso a partir de enzimas alfa-hemolíticas mediada por superóxido de hidrógeno.²¹ Otras causas generadoras de oxidación son las relacionadas con fármacos que están íntimamente ligados con la aparición de metahemoglobinemia; medicamentos estos que, de acuerdo a la intervención del líder de farmacovigilancia en las rondas de seguridad, fueron develados en los perfiles fármaco-terapéuticos,²² pudiéndose precisar sobredosificaciones de paracetamol, ácido ascórbico y de metoclopramida en la reconciliación medicamentosa aunado al uso de nitroglicerina intrahospitalaria que requirió nuestra paciente, medicamentos inductores de oxidación referidos en la [Tabla 3](#).²³⁻²⁵ En condiciones normales, el ion ferroso se autooxida a ion férrico sin presentar impacto negativo en la viabilidad mitocondrial, ya que sus concentraciones se mantienen < 0.5% al interior de la célula gracias a los sistemas enzimáticos dispuestos para tal efecto; sin embargo, depleciones funcionales de los sistemas de antioxidación dependientes de nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato –como son los superóxido dismutasa citosólico y superóxido dismutasa mitocondrial– pueden ocasionar metahemoglobinemia, condición clínica muy frecuente en pacientes de edad avanzada. Xion y colegas lograron reproducir en modelos animales disfunciones de los sistemas derivados del glutatión a partir de la disminución del transportador de la L-cisteína en entornos clínicos específicos, con la consiguiente dis-

minución del aporte de sustrato energético de nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato.^{26,27} Desde el punto de vista diagnóstico, además de la cuantificación de metahemoglobinemia a partir de cooximetría, se ha observado con muy buenos resultados la visualización y distribución directa de metahemoglobinemia en tejidos de superficie mediante la utilización de espectroscopia cercana al infrarrojo, constituyéndose este medio como alternativa en la identificación de la oxidación altamente sensible y específica.²⁰ Se plantean varias opciones terapéuticas para el tratamiento de la oxidación del ion ferroso a ion férrico. La primera línea de ejecución es el azul de metileno; sin embargo, en casos específicos donde deleciones cromosomales generan ciertos tipos de metahemoglobinemia, el azul de metileno puede empeorar la oxidación de la hemoglobina similar a lo sucedido cuando se utilizan dosis elevadas;²⁸ recientemente se ha demostrado *in vitro* cómo la administración de complejos reducidos obtenidos a partir de tirosina y polidopamina logran disminuir la peroxidación lipídica y optimizan los procesos de reducción natural con la consiguiente disminución en las cifras de metahemoglobinemia.^{29,30} Adicionalmente, Cho y colaboradores reportaron cómo la administración de oxígeno hiperbárico, como terapia coadyuvante durante la administración de azul de metileno, generó importantes resultados en el tratamiento de la oxidación de la hemoglobina.³¹ Diariamente al interior de la Unidad de Cuidados Intensivos en Medicina Intensiva del Tolima UCI Honda, el regente de farmacia despliega la información de interacciones medicamentosas articulada con el paquete instruccional de atención de cada paciente hospitalizado para dar respuesta desde farmacovigilancia como meta internacional de seguridad.

CONCLUSIONES

La oxidación del ion ferroso a ion férrico en la molécula de la hemoglobina y su impacto en la respiración mitocondrial al interior de la UCI puede llegar a pasar inadvertida pues no todas las tecnologías que analizan gases sanguíneos están dotadas de módulos de cooximetría. Adicionalmente, la farmacovigilancia al interior de las UCI en cabeza del químico farmacéutico no está articulada con las rondas de seguridad al interior de la mayoría de las UCI, lo cual, junto a las debilidades tecnológicas, generan posibles desviaciones e inconformidades relacionadas con el desenlace de nuestros pacientes. Otro factor determinante en la presentación de la metahemoglobinemia es la polimedicación de nuestros pacientes (ácido acetilsalicílico, metoclopramida, vitamina C, nitroglicerina, paracetamol, benzocaína, dapsona, nitritos y cloroquina) y su longevidad, lo cual implica tener sistemas de alerta temprana que impacten favorablemente en la atención de nuestros usuarios.

Tabla 3: Productos generadores de oxidación.

Fármacos	Agentes químicos
Nitrato de anilo	Derivados de anilina
Nitrato de sodio	Clorobenceno
Benzocaína	Alimentos carbonizados
Dapsona	Nitritos contaminantes
Lidocaína	Nitrato de plata
Nitroglicerina	Mentoles
Nitroprusiato	Betún
Fenacetina	Crayoles
Cloroquina	Aminas aromáticas
Primaquina	Cloroanilinas
Metoclopramida	Espinacas
Piperacina	Hongos
Paracetamol	Azul de metileno (dosis altas)
Ácido ascórbico	

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la oportunidad de publicación como aporte a la academia y gestión del conocimiento.

REFERENCIAS

- Veno-arterial PCO₂ gradient. En: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, editores. The sepsis text. Boston, Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 2002. p. 339-340.
- Teboul JL, Monnet X. Clinical use of venoarterial PCO₂ difference in septic shock. En: Vincent JL, editor. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2003. p. 574-582.
- Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:321-338.
- Chanques G, Ely EW, Garnier O, Perrigault F, Eloi A, Carr J, et al. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care*. 2018;8:33.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: the reliability and validity of the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289:2983-2991.
- Van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PHJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ*. 2012;344:e420.
- Kimura S, Shabsigh M, Morimatsu H. Traditional approach versus Stewart approach for acid-base disorders: Inconsistent evidence. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050-3121.
- Schiraldi F, Guiotto G. Base excess, strong ion difference, and expected compensations: as simple as it is. *Eur J Emerg Med*. 2014;21:403-408.
- Rehman A, Shehadeh M, Khirfan D, Jones A. Severe acute haemolytic anaemia associated with severe methaemoglobinemia in a G6PD-deficient man. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223369.
- Xiong Y, Xiong Y, Wang Y, Zhao Y, Li Y, Ren Y, et al. Exhaustive exercise-induced oxidative stress alteration of erythrocyte oxygen release capacity. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018;96:953-962. doi: 10.1139/cjpp-2017-0691.
- Huet O, Dupic L, Batteux F, Matar C, Conti M, Chereau C, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Critical Care Medicine*. 2011;39:1712-1720.
- Choi MH, Kim HJ, Kim JH, Kim HS, Choi JS, Yi JH, et al. Correlation between cognitive ability measured by response time of 1-back task and changes of SpO₂ by supplying three different levels of oxygen in the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:384-387.
- World Health Organization Patient Safety: making health care safer. Number of pages: 20. Publication date: May 2017. Languages: Arabic, English. WHO reference number: WHO/HIS/SDS/2017.11.
- Rolley L, Bandeshe H, Boots RJ. "Safe" methaemoglobin concentrations are a mortality risk factor in patients receiving inhaled nitric oxide. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:919-925.
- Thomas CA, Valentine K. Utility of routine methemoglobin laboratory assays in critically ill pediatric subjects receiving inhaled nitric oxide. *J Crit Care*. 2018;48:63-65.
- Lei C, Berra L, Rezoagli E, Yu B, Dong H, Yu S. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(10):1279-1287. doi: 10.1164/rccm.201710-2150OC.
- Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Effects of piperacillin/tazobactam on *Clostridium difficile* growth and toxin production in a human gut model. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:974-982.
- Wang YC, Liu QX, Liu T, Xu XE, Gao W, Bai XJ, et al. Caspase-1-dependent pyroptosis of peripheral blood mononuclear cells predicts the development of sepsis in severe trauma patients: a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(8):e9859. doi: 10.1097/MD.0000000000009859.
- Currell DL, Levin J. The oxidative effect of bacterial lipopolysaccharide on native and cross-linked human hemoglobin as a function of the structure of the lipopolysaccharide. *Eur J Biochem*. 2002;269:4635-4640.
- Saiko G, Zheng X, Betlen A, Douplik A. Visualization of methemoglobin distribution in tissues: phantom validation. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1072:387-390.
- Brown JL, Yates EA, Bielecki M, Olczak T, Smalley JW. Potential role for *Streptococcus gordonii*-derived hydrogen peroxide in heme acquisition by *Porphyromonas gingivalis*. *Mol Oral Microbiol*. 2018;33:322-335.
- Santa María-Salamanca M, Londoño-Soto B. Consejo Unidad Sectorial de Normalización en Salud 14 de julio de 2011. Ministerio de la Protección Social ISBN: 978-958-8717-33-3 Manual de acreditación en salud, ambulatorio y hospitalario. Colombia. Versión 03 Bogotá, Colombia Octubre de 2011. 30-45.
- Queirós C, Salvador P, Ventura A, Lopes D. Methemoglobinemia after paracetamol ingestion: a case report. *Acta Med Port*. 2017;30:753-756. doi: 10.20344/amp.8722.
- Chen G, Chang TMS. Dual effects include antioxidant and prooxidation of ascorbic acid on the redox properties of bovine hemoglobin. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;2:1-10. doi: 10.1080/21691401.2018.1476374.
- Benz EJ, Ebert BL. Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity and methaemoglobinemias. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, editores. Hematology: Basic Principles and Practice. 7th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2018, capítulo 43.
- Xiong Y1, Xiong Y, Zhou S, Yu Z, Zhao D, Wang Z, et al. Inhibition of glutathione synthesis induced by exhaustive running exercise via the decreased influx rate of L-Cysteine in rat erythrocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40:1410-1421.
- Yamada M, Sakai H. Hidden antioxidative functions of reduced nicotinamide adenine dinucleotide coexisting with hemoglobin. *ACS Chem Biol*. 2017;12:1820-1829.
- Yamaji F, Soeda A, Shibata H, Morikawa T, Suzuki K, Yoshida S, et al. A new mutation of congenital methemoglobinemia exacerbated after methylene blue treatment. *Acute Med Surg*. 2018;5:199-201.
- Silkstone GGA, Simons M, Rajagopal BS, Shaik T, Reeder BJ, Cooper CE. Novel redox active tyrosine mutations enhance the regeneration of functional oxyhemoglobin from methemoglobin: implications for design of blood substitutes. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1072:221-225.
- Wang Q, Zhang R, You G, Hu J, Li P, Wang Y, et al. Influence of polydopamine-mediated surface modification on oxygen release capacity of haemoglobin-based oxygen carriers. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;10:1-9. doi: 10.1080/21691401.2018.1459636.
- Cho Y, Park SW, Han SK, Kim HB, Yeom SR. A case of methemoglobinemia successfully treated with hyperbaric oxygenation monotherapy. *J Emerg Med*. 2017;53:685-687.

Correspondencia:

Dr. Javier Mauricio Giraldo Sánchez

E-mail: dircientifico@ucihonda.com.co