

# Eficacia del azul de metileno como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con choque séptico

Mario Francisco Aguilar Arzápalo,\* Víctor Gabriel López Avendaño,\* Adrián Escalante Castillo,\* Jimmy José Góngora Mukul,\* Benjamín Franco Herrera,\* Marco Antonio Cetina Cámará\*

## RESUMEN

**Antecedentes:** La vasodilatación generalizada con hipotensión que no responde al tratamiento convencional se encuentra presente en la mitad de los pacientes que mueren de septicemia. El azul de metileno puede ser un valioso complemento en el tratamiento de la hipotensión refractaria. En este estudio se determina la eficacia del azul de metileno como coadyuvante en el tratamiento del choque séptico.

**Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Se estudiaron dos grupos de 30 individuos cada uno: el grupo A recibió azul de metileno en dosis única de 2 mg/kg de peso en 100 cm<sup>3</sup> de solución glucosada al 5% infundida en 60 minutos, y el grupo C (control) recibió 100 cm<sup>3</sup> de solución glucosada al 5% infundida en 60 minutos. Se realizaron mediciones basales de las variables de estudio (TAM, lactato, déficit de base, saturación venosa central y delta de CO<sub>2</sub>) antes de la administración y posteriormente horarias hasta que remitió el estado de hipoperfusión, manteniendo una TAM > 65 mmHg sin el uso de vasopresores, o se cumplieron 72 horas desde el inicio del estado de choque. Se contabilizó la dosis acumulada de vasopresor convertida a miligramos equivalentes de noradrenalina, días de estancia, días ventilación mecánica y mortalidad.

**Resultados:** La TAM presentó aumento progresivo en las primeras seis horas tras la infusión de azul de metileno en el grupo A de 22% y en el grupo C de 9.2% (p: < 0.05), manteniéndose hasta las 72 horas de monitoreo. La dosis de noradrenalina a las seis horas se redujo en el grupo A 86%; en el grupo C fue de 56% (p: < 0.05). El aclaramiento del lactato a las seis horas en el grupo A fue de 62%; en contraste, en el grupo C se halló un aclaramiento de 33% (p: < 0.05). La mortalidad al egreso en el grupo A fue de 20.0% y en el grupo C fue de 36.6% (p: < 0.05), sin variación a 21 días.

**Conclusión:** El azul de metileno es eficaz como coadyuvante en el tratamiento de sujetos con choque séptico.

**Palabras clave:** Azul de metileno, choque séptico.

## SUMMARY

**Background:** Generalized vasodilation with nonresponding hypotension is present in half of death cases due to septicemia. Methylene blue could be used as a valuable adjuvant in the treatment of refractory hypotension. The aim of this study was to determine the effectiveness of methylene blue as a contributory treatment in patients with septic shock.

**Material and methods:** A controlled, randomized, double-blinded, clinical trial was performed. Sixty patients were divided in two groups. Group A received a single dose of methylene blue calculated 2 mg/kg per body weight diluted in 100 cm<sup>3</sup> of 5% dextrose infused in 60 minutes, and group C (control) received 100 cm<sup>3</sup> of 5% dextrose infused in 60 minutes. Basal measurements of the study variables were taken (MBP, lactate, base deficit, central venous saturation and CO<sub>2</sub> delta) prior to the administration of methylene blue and every hour afterwards, until MBP > 65 mmHg without vasopressor or 72 hours had passed after shock began. Data about total noradrenaline dose in mg, length of stay, length of mechanical ventilation and mortality was recorded.

**Results:** MBP increased progressively the first six hours after the methylene blue infusion in group A, 22%, and in group C, 9.2% (p: < 0.05), steadily during the 72-hour follow-up. The noradrenaline dose decreased in the first six hours, in group A 86%, in group C, 56% (p: < 0.05). Lactate clearance in the first six hours was 62% in group A; in contrast, group C had a 33% clearance (p: < 0.05). Mortality at ICU discharge on group A was 20.0% and on group C was 36.6% (p: < 0.05), without variation on 21 days.

**Conclusion:** Methylene blue is effective as an adjuvant in the treatment of septic shock.

**Key words:** Methylene blue, septic shock.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, las tasas de mortalidad asociadas con sepsis y choque séptico son altas. De acuerdo con estos diagnósticos, la vasodilatación generalizada, junto con contractilidad miocárdica e hipotensión que no responden al tratamiento convencional, se encuentran presentes en la mitad de los individuos que mueren de septicemia; ésta es la causa número uno en la primera semana después del diagnóstico; en la segunda semana, el fracaso de múltiples órganos es resultante de la hipotensión prolongada y la mala distribución del flujo de sangre, y es la principal causa de muerte.<sup>1</sup>

El óxido nítrico (ON) tiene muchas funciones; entre otras, servir de molécula mensajera, la regulación de la transcripción de genes y la traducción de ARNm, así como ayudar en la neurotransmisión.<sup>2</sup> El ON también juega un papel importante en la regulación del tono vascular y la fisiopatología del choque cuando es producido excesivamente; la L-arginina fue el sustrato y la L-citrulina es un subproducto de la producción de ON por una enzima conocida como óxido nítrico sintasa (ONS).<sup>3</sup>

La óxido nítrico sintasa (ONS), enzima que produce ON, es un homodímero con un canal de acceso de sustrato que se extiende del sitio activo hacia la interfaz de dímero, junto con un dominio reductasa y un dominio oxigenasa (hemo y H4B de unión). En los seres humanos, existen tres isoformas diferentes de ONS, conocidas como ONS neuronal (nONS, ONS1), ONS inducible (iONS, ONS2) y ONS endotelial (eONS, ONS3).<sup>4</sup>

Todas las isoformas de ONS utilizan L-arginina como sustrato junto con oxígeno, y la reducción de fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleótido como cosustratos. Además, todas las isoformas de ONS se unen en calmodulina y calcio; en donde la calmodulina activada es importante para la regulación de la actividad de eONS y nONS.<sup>5</sup>

La producción de ON es un proceso de dos pasos. En el primero, ONS hidroxila a la L-arginina a un conocido intermedio, el N-hidroxi-L-arginina. Posteriormente, en el segundo paso, la oxidasa de ONS intermedia a L-citrulina y ON. La inactivación del ON se produce cuando se combina con un anión superóxido y O<sub>2</sub> para formar un oxidante muy potente conocido como peroxinitrito.<sup>6</sup>

El peroxinitrito provoca daños en el ADN y la oxidación, nitración, S-nitrosilación de los lípidos y las proteínas. La nONS existe en cerebro, la médula espinal, las glándulas suprarrenales y ganglios simpáticos; la mayor

\* Hospital General «Agustín O'Horán».

fuente de nONS en los mamíferos se encuentra dentro del músculo esquelético.<sup>6,7</sup>

El ONS endotelial (eONS) existe principalmente en células endoteliales, pero también ocurre en otros tipos celulares, incluyendo plaquetas y miocitos cardiacos.<sup>7</sup> La actividad de eONS aumenta significativamente el mecanismo de vasodilatación generalizada e implica la activación de la intracelular soluble.<sup>8</sup>

La anafilaxia y el choque distributivo son una reacción alérgica grave con una activación de respuesta sistémica que puede ser potencialmente mortal. La más común de las causas es una reacción alérgica a medicamentos, alimentos y el veneno de himenópteros, aunque en hasta 75% de los casos no hay antecedentes de alergia.<sup>9</sup>

La fisiopatología del choque distributivo de la anafilaxia es compleja, ya que involucra muchos mediadores como la bradicinina y otros leucotrienos, pero el mediador que pudiera tener el papel más significativo es la histamina. Los primeros experimentos demuestran que la vasodilatación inducida por histamina es dependiente del endotelio intacto que contiene eONS y sugieren que la acción de la histamina es, al menos en parte, mediada a través del óxido nítrico.<sup>9</sup>

El papel de la vía ON-GMPc en la anafilaxia y el choque distributivo se demuestra por el hallazgo de que el aumento de los resultados de histamina en la regulación positiva de la expresión del gen eONS con aumento de la producción de ON conduce a la vasodilatación mediante una mayor actividad de GC. La inhibición de la GC reduce la vasodilatación inducida por la histamina.<sup>9</sup>

El azul de metileno se utilizó con éxito para tratar a tres pacientes que experimentaron un choque anafiláctico después de la inyección de contraste radiológico durante la angiografía coronaria.<sup>7</sup> Todos tuvieron pronta mejoría y estabilización hemodinámica sin efectos adversos evidentes. También se informa del uso del azul de metileno para la hipotensión refractaria que se produce secundaria al uso de protamina durante el bypass cardiaco.<sup>7,10</sup>

El azul de metileno puede ser un valioso complemento en el tratamiento de la anafilaxia y otras causas de hipotensión refractaria. El choque vasodilatado tiene génesis multifactorial; en el caso de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, se debe principalmente a la exposición del cuerpo a materiales no fisiológicos y el uso de heparina/protamina que desencadena la activación SRIS.<sup>10-12</sup>

Recientemente, el azul de metileno fue también utilizado con éxito en un individuo con pobre estado hemodinámico que se sometió a la reparación de aneurisma de aorta. Asimismo, es una terapia eficaz en la prevención de la hipotensión de diálisis.<sup>11,13</sup>

Jang y sus colegas publicaron acerca azul de metileno (AM): un «nuevo uso potencial de un viejo antídoto» para el tratamiento del choque distributivo. La revisión incluyó en sus observaciones finales el aumento de óxido nítrico (ON) y el monofosfato de guanosina cí-

lico (GMPc). La producción es bien documentada en diversas condiciones de choque distributivo tales como sepsis y anafilaxia, así como para el tratamiento de la metahemoglobinemia y la intoxicación por quetiapina.<sup>14</sup>

La vía ON-GMPc juega un papel central en la fisiopatología del choque; se han observado evidencias clínicas que soportan que el uso del AM en los casos de choque vasodilatado y que es refractario al tratamiento convencional es una opción terapéutica al manejo. Esta conclusión considera al AM como una acción de rescate que merece cierta consideración.<sup>15,16</sup>

El AM es seguro a las dosis recomendadas (la dosis letal es de 40 mg/kg); no causa disfunción endotelial y tiene un efecto en los casos de regulación positiva. El ON no es un vasoconstrictor, sino que mediante el bloqueo de la vía cGMP libera la vía cAMP, facilitando el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina. En la mayoría de los estudios se utilizaron las dosis de 2 mg/kg en bolos IV seguidas por la misma infusión continua porque las concentraciones plasmáticas decaen fuertemente en los primeros 40 min. Se propone de igual forma la terapéutica de azul de metileno a pacientes con choque séptico que requieren inotrópicos de apoyo; en ella se pueden utilizar dosis de 1 y 2 mg/kg durante 15 minutos y obtener como resultado mejoras en la presión arterial media. Se puede continuar con infusión de azul de metileno durante 44 horas; con esto se observó beneficio hemodinámico sostenido y falta de toxicidad. Por lo tanto, se dice que existe una posible «ventana de oportunidad» para la eficacia del azul de metileno.<sup>15,16</sup>

Blacker y Whalen informaron de un caso de choque distributivo durante una derivación de la arteria coronaria con bomba injerto sin respuesta al uso de AM, por lo que concluye que «la acción del azul de metileno para tratar el choque distributivo es dependiente del tiempo».<sup>16</sup>

La forma más grave de sepsis es el choque séptico, que se define como la hipotensión con signos de hipoperfusión tisular a pesar de la reanimación con líquidos en la presencia de una infección, y se asocia con un perfil hemodinámico complejo cuando se compara con otras causas de choque. El choque séptico tiene características de fuga capilar con hipovolemia (es decir, choque hipovolémico) y función miocárdica deprimida con consiguiente reducción del gasto cardíaco (es decir, choque cardiogénico).<sup>9</sup>

El hallazgo más característico con el choque séptico es una vasodilatación periférica profunda (es decir, choque distributivo). La patogénesis del choque séptico es una respuesta celular compleja y una activación de una multitud de mediadores proinflamatorios que incluye ON excesivo. La sobreproducción de ON por iONS en los resultados de la sepsis y un aumento de la producción de cGMP contribuyen a la hipotensión refractaria que se observa en el choque séptico.<sup>9</sup> Las endotoxinas inician directamente la producción de ON sintasa inducible (iONS) y, además, activan la libera-

ción de interleucina 1-b, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y el interferón- $\gamma$ . Estas citoquinas son responsables de aumentar la liberación de iONS en las células diana, lo que conduce a una elevación en la producción de ON a partir de L-arginina; en el endotelio, ON a su vez activa guanilciclasa (GC), con posteriores concentraciones crecientes de cGMP en el músculo liso vascular. Esto da lugar a la vasodilatación sistémica.<sup>16</sup>

La sepsis en sí está asociada con una desregulación inmune significativa. Los defectos en la función de los leucocitos, alteraciones en la capacidad presentadora de antígeno y apoptosis acelerada contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica que resulta en la liberación de citoquinas y endotoxinas.<sup>17</sup>

Hay una diferencia significativa en la respuesta inmune a sepsis entre pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Los pacientes inmunocompetentes en general pueden demostrar una reacción antiinflamatoria específica como una respuesta inmediata a sepsis con el fin de localizar el proceso inflamatorio y prevenir el daño vascular; esta reacción incluye la liberación de varias citocinas, incluyendo interleucina-1 e interleucina-10.<sup>18</sup>

El choque séptico severo con vasoplejía es una devastadora complicación de la sepsis. Un número de investigaciones realizadas en pacientes en estado crítico demostraron la eficacia de la administración de AM en la reducción de ON en el plasma y la restauración de la estabilidad hemodinámica.<sup>14,19,20</sup>

Levin y su grupo aleatorizaron 56 individuos con vasoplejía para recibir 1.5 mg/kg en una hora de AM o placebo. AM redujo la duración de la vasoplejía y mejoró la mortalidad en estos sujetos (0 frente a 21%).

La dosis óptima para AM en estado de choque es desconocida. La mayoría de los estudios utilizaron una dosis en bolo de 1-2 mg/kg. Administrar dosis superiores a 3 mg/kg puede comprometer la perfusión esplácnica y debe ser evitado. Una dosis inicial de 2 mg/kg seguida de infusión continua de 0.25 mg/kg/hora es otra opción. Los efectos del AM en infusión prolongada (por ejemplo, > 24 h) no fueron adecuadamente estudiados.<sup>21</sup>

En 2001, Kirov y sus colegas, en un estudio con 20 pacientes con choque séptico que recibieron solución salina isotónica o azul de metileno (2 mg/kg en bolo seguido de infusión continua por etapas para cuatro horas) se observó el uso reducido de vasopresores y una prevención en la disminución de la función cardíaca debido a sepsis. Contrariamente a los anteriores estudios, no hubo ningún efecto perjudicial sobre el intercambio pulmonar de gases.<sup>21,22</sup>

En conclusión, utilizar como último rescate la opción terapéutica AM puede no lograr actuar o actúa demasiado tarde cuando ya el choque circulatorio es metabólicamente irreversible, con altos niveles de lactato y acidosis metabólica intratable. Puede ser más sensato no considerar al AM como tratamiento de rescate tardío, sino como un fármaco adyuvante para ser utilizado precozmente.<sup>23</sup>

El descubrimiento del óxido nítrico como mediador en la respuesta inflamatoria sistémica después de bypass cardiopulmonar, al igual que en otras situaciones, aliena el uso de fármacos tales como azul de metileno como un agente terapéutico.<sup>24</sup>

## Planteamiento del problema

¿Cuál es la eficacia del azul de metileno como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con choque séptico?

## Justificación

La mortalidad asociada al choque séptico es alta, desde 25 a 50%; la piedra angular del tratamiento sigue siendo una reanimación de la volemia y antimicrobianos de forma precoz, así como el uso de coadyuvantes en el tratamiento como esteroides, los cuales tienen indicaciones precisas de administración. Fuera del uso de los esteroides, los coadyuvantes son limitados y se investiga día con día la utilidad de nuevos agentes. El azul de metileno surge como opción viable y económica para el manejo coadyuvante del choque séptico, mejorando la hemodinamia del paciente y haciendo precoz el destete de los vasopresores. En nuestro medio tenemos disponibilidad del medicamento y la forma de administración es sencilla, lo que lo hace una alternativa viable para el manejo de esta patología. A pesar de que el beneficio del tratamiento con azul de metileno ha sido demostrado en algunas series y reportes de casos, no existe evidencia basada en ensayos clínicos controlados que establezca de forma adecuada su eficacia; así mismo, no forma parte del manejo sistemático recomendado en las guías actuales de tratamiento de la sepsis. Por estas razones, se decidió realizar el presente ensayo clínico controlado.

## Objetivos

### Objetivo general

- Se evaluó la eficacia del azul de metileno como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con choque séptico.

### Objetivos específicos

- Se comparó el tiempo medido en minutos en que el individuo permaneció en estado de choque en los dos grupos de estudio.
- Se analizó la dosis acumulada de soporte vasopresor durante el tratamiento con azul de metileno en los dos grupos.
- Se compararon las variables de perfusión de lactato, déficit de base, saturación venosa central.
- Se compararon los días de ventilación mecánica.

- Se compararon los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.
- Se comparó la mortalidad al egreso de la unidad de cuidados intensivos.

### Hipótesis

**Hipótesis de investigación (H<sub>i</sub>):** El azul de metileno es eficaz como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con choque séptico.

**Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):** El azul de metileno no es eficaz como coadyuvante en el tratamiento de individuos con choque séptico.

### MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Ensayo clínico controlado doble ciego.

**Tipo de estudio:** Prospectivo, longitudinal, analítico y comparativo.

**Propósito:** Establecer la eficacia de un medicamento coadyuvante en el tratamiento de una enfermedad crítica.

**Universo del estudio:** Pacientes enfermos en estado crítico que hubieren ingresado al Hospital General «Agustín O’Horán» de la ciudad de Mérida durante el periodo de estudio.

**Población en estudio:** Pacientes enfermos en estado crítico que hubieren ingresado al Hospital General «Agustín O’Horán» de la ciudad de Mérida durante el periodo de estudio y cuyo diagnóstico de ingreso fuera choque séptico de cualquier origen.

**Tamaño de la muestra:** Se usó la fórmula para el cálculo de la muestra para estudios de contraste de hipótesis, donde se utilizan proporciones de dos muestras diferentes, mediante la fórmula:

Comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{[Z_\alpha * \sqrt{2p(1-p)} + Z_\beta * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = Sujetos necesarios en cada una de las muestras.
- Z<sub>α</sub> = Valor Z correspondiente al riesgo deseado.
- Z<sub>β</sub> = Valor Z correspondiente al riesgo deseado.
- p<sub>1</sub> = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- p<sub>2</sub> = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- p = Media de las dos proporciones p<sub>1</sub> y p<sub>2</sub>.

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Donde:

- n = Sujetos necesarios en cada una de las muestras.
- Z<sub>α</sub> = 1.645      • Z<sub>β</sub> = 0.842      • p<sub>1</sub> = 0.5
- p<sub>2</sub> = 0.8      • p = 0.65

Resultaron un total aproximado de 27 pacientes por cada grupo de estudio, ajustado a un margen de seguridad de pérdida de individuos de estudio al 10%, quedaron un total de 30 sujetos por cada grupo.

Quedaron N: **60 pacientes.**

### Técnica de muestreo

Sistema de aleatorización probabilística tipo «tómbola»

### Criterios de selección

#### *Criterios de inclusión*

- 1) Individuos de uno u otro género.
- 2) Sujetos entre 18 y 65 años de edad.
- 3) Pacientes que se encontraran en estado de choque séptico al momento del ingreso.
- 4) Enfermos o familiares que firmaran el consentimiento informado.

#### *Criterios de exclusión*

- 1) Pacientes con alergia conocida al fármaco en estudio.
- 2) Mujeres que se encontraran cursando con embarazo.
- 3) Individuos que no contaran con un acceso venoso central.

#### *Criterios de eliminación*

- 1) Sujetos en los que no fuera posible medir todas las variables del estudio.
- 2) Pacientes que presentaran alguna reacción idiosincrática al fármaco en estudio.

### Definición de las variables

#### Variable independiente

Azul de metileno.

#### Variables dependientes

Choque séptico.

Duración del estado de choque.

Dosis de vasopresor.

Variables de perfusión.

Tiempo de ventilación mecánica.

Tiempo de estancia en la UCI.

Mortalidad al egreso de la UCI.

**Conceptuales****Variable independiente**

**Azul de metileno:** Colorante químico cuyo nombre científico es cloruro de metiltionina; compuesto heterocíclico aromático con fórmula C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>S, con propiedades antisépticas y de inhibición de la formación de óxido nítrico.

**Variables dependientes**

**Choque séptico:** Se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causada por un agente infeccioso; cursa con hipotensión que es refractaria a manejo hídrico, requiriendo el uso de vasopresores.

**Eficacia en el tratamiento del choque séptico:** Se refiere a la normalización de la cifra de presión arterial sistólica  $\geq 90$  mmHg junto con el destete de los fármacos vasopresores.

**Operacionales****Variable independiente**

**Azul de metileno:** Se refiere al uso de este fármaco a una dosis de 2 mg/kg de peso en 100 cm<sup>3</sup> de solución glucosada administrada durante un periodo de 60 minutos.

**Variables dependientes**

**Choque séptico:** Se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causada por un agente infeccioso; cursa con hipotensión medida en milímetros de mercurio que es refractaria a manejo hídrico, requiriendo el uso de vasopresores medidos en microgramos por kilogramo de peso.

**Escalas de medición**

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medida
Dosis de azul de metileno	Cuantitativa	Numérica	Miligramos por kg
Eficacia en el tratamiento del choque séptico	Nominal	Dicotómica	Sí/No
Dosis de vasopresor	Cuantitativa	Numérica	Miligramos de dosis de vasopresor convertida a noradrenalina
Variables de perfusión:			
1. Lactato	Cuantitativa	Numérica	Mmol/L
2. Déficit de base	Cuantitativa	Numérica	Meq/L
3. Saturación venosa central	Cuantitativa	Numérica	Porcentaje %
4. Delta de CO <sub>2</sub>	Cuantitativa	Numérica	Milímetros de mercurio mmHg

**Descripción de procedimientos**

Previa aprobación del Comité de Investigación y Ética del Hospital General «Agustín O'Horán», se realizó un ensayo clínico controlado abierto. Se obtuvo la muestra de 60 pacientes que ingresaron durante el periodo de estudio, de enero de 2015 a julio de 2015, cuyo diagnóstico de ingreso hubiera sido choque séptico de cualquier origen confirmado o sospechado. Se registraron las características demográficas, diagnósticos específicos y la severidad de los individuos usando las escalas de APACHE II, SAPS II y SOFA. El manejo terapéutico de los sujetos fue definido por el médico tratante. Se tomó la población en estudio con base en un método aleatorio tipo «tómbola». Se dividió la muestra en dos grupos de estudio de 30 pacientes cada uno: un grupo A que recibió azul de metileno a una sola dosis de 2 mg/kg de peso en 100 cm<sup>3</sup> de solución glucosada al 5% infundida en 60 minutos, y un grupo C correspondiente al grupo control, quien recibió sólo 100 cm<sup>3</sup> de solución glucosada al 5%. El método de cegamiento se realizó mediante el uso de bolsas plásticas de color negro con sistemas de venoclisis con protección solar teñidos de color negro, de tal modo que ni el médico tratante ni el paciente sabían qué medicamento estaba recibiendo. La preparación de la solución a infundir fue preparada por una enfermera que no tenía a su cargo al individuo, en un cuarto alterno que no estaba a la vista del médico o el sujeto. Se realizaron mediciones basales de las variables de estudio antes de la administración, y posteriormente, se realizaron mediciones horarias de los signos vitales: se registró la presión arterial sistólica horaria hasta remitir el estado de choque durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos; al mismo tiempo, se contabilizó la dosis acumulada de vasopresor convertido a miligramos equivalentes de noradrenalina, en caso de estar usando un vasopresor distinto a ésta. De igual forma, se registraron las variables de perfusión de lactato, déficit de base, saturación venosa central y delta de CO<sub>2</sub> cada hora hasta que remitió el estado de hipoperfusión, manteniendo una TAM  $> 65$  mmHg sin el uso de vasopresores, o se cumplieron 72 horas desde el inicio del estado de choque. Todos los pacientes recibieron 200 mg de hidrocortisona infundida en 24 horas. Se registraron también los días de ventilación mecánica en caso de que los individuos tuvieran soporte ventilatorio, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad al egreso de la misma.

**Validación de datos**

Obtenida la recolección de datos, se tuvo una base de información tipo Excel y se aplicó el programa estadístico SPP versión 22.1.

Se utilizó la prueba estadística de experimento lineal para las variables de estudio y se validó la hipótesis utilizando chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para valorar la relación de las variables nominales y T de Student para las variables numéricas.

### **Presentación de resultados**

Los resultados se presentaron en un análisis descriptivo con tablas y gráficas.

### **Difusión**

Se buscó publicar el proyecto en revistas de medicina crítica nacional e internacional.

### **Recursos**

#### *Humanos*

Equipo de trabajo e investigación del Hospital General «Agustín O'Horán».

#### *Materiales*

- Lápices
- Borradores
- Hojas blancas
- Computadora personal
- Impresora

#### *Financieros*

Propios del grupo de trabajo e investigación.

### **Consideraciones éticas**

Este protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General «Agustín O'Horán» de la Ciudad de Mérida, Yucatán.

Se solicitó el permiso a la dirección de la unidad de medicina, Hospital General «Agustín O'Horán» de la ciudad de Mérida, Yucatán, para proponer a los pacientes este estudio y su participación para recabar la información.

### **La investigación que se presentó se basa en dos principios**

El primero, el principio de beneficencia, considerando la dimensión de la garantía de no explotación, la cual menciona que el participar en un estudio de investigación no debe situar a las personas en desventaja o exponerlas a situaciones para las que no han sido preparadas explícitamente.

El segundo principio se refiere al respeto de la dignidad humana, empleando la técnica de colecta encubierta de datos u ocultamiento, ya que supone obtener información con consentimiento del sujeto; por lo tanto, esta técnica es aceptable ya que los riesgos para la participación son mínimos y no violan su derecho de intimidad.

La Ley General de Salud (1984) en su título quinto, investigación para la salud, capítulo único, artículo 100, nos dice que la investigación deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.

### **RESULTADOS**

Se lograron reunir 156 pacientes durante el periodo de estudio, 66 de ellos cumplieron con los diagnósticos de inclusión; sin embargo, en cinco individuos no fue posible recolectar todos los datos y un sujeto declinó participar tras la aleatorización. Por ello, la muestra total fue de 60 pacientes. La media de edad de la muestra total fue de 55.2 años de edad en el grupo A y de 53.5 años en el grupo C. Se realizaron las escalas de gravedad Apache IV y SAPS III en ambos grupos y no hubieron diferencias significativas en la gravedad de ambos grupos. El principal origen del estado de choque séptico fue en la mayor parte de los dos grupos abdominal, seguido de pulmonar y urinario. Así mismo, no se encontraron diferencias significativas en las demás variables demográficas (*Cuadro I*).

En cuanto a variables de perfusión, los niveles de lactato al ingreso fueron en promedio en el grupo A de 5.4 mmol/L (3.9-6.1 mmol/L) y en el grupo C de 5.7 mmol/L (3.4-5.9 mmol/L); la TAM inicial fue de 54.5 mmHg (45-57 mmHg) y de 55.1 mmHg (44-58 mmHg) en el grupo A y C, respectivamente, y la dosis de vasopresor al momento de iniciar el estudio fue en el grupo A de 0.67 µg/kg/min y en el grupo C de 0.65 µg/kg/min, no encontrándose diferencias significativas en todas estas variables de base (*Cuadro I*).

Con respecto a la evolución de la TAM, se halló un aumento progresivo posterior a la infusión de azul de metileno en el grupo A de 22% en las primeras seis horas de administración del medicamento, y en el grupo C sólo de 9.2% ( $p < 0.05$ ), manteniéndose de forma continua hasta las 72 horas de monitoreo, momento en el cual la TAM del grupo control y del grupo estudio igualaron sus valores (*Figura 1*). En cuanto a la dosis de noradrenalina, en el grupo A se obtuvo una baja de 86% a las seis horas de recibir la dosis de azul de metileno, disminuyendo a 0.09 µg/kg/min; en el grupo C, a las seis horas la reducción fue únicamente de 56%, con

un descenso a 0.28 µg/kg/min, una diferencia de 33% ( $p < 0.05$ ) entre ambos grupos (*Figura 2*).

El aclaramiento del lactato en el grupo A fue a las seis horas de haberse administrado el azul de metileno; fue de 62% a un valor de 2.05 mmol/L. En contraste, en el grupo C se halló un aclaramiento de 33%, con

un promedio de 3.81 mmol/L. Se obtuvo una diferencia neta de aclaramiento entre los dos grupos de 29% ( $p < 0.05$ ) (*Figura 3*).

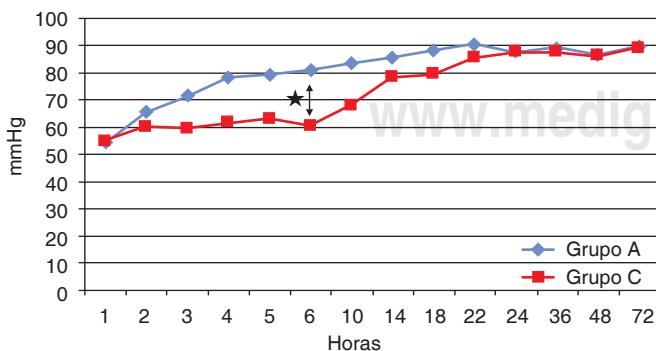
El comportamiento de la saturación venosa central ( $\text{SvCO}_2$ ) fue con un aumento de 20% hasta un valor de 80.4% en el grupo A, y en el grupo C un aumento neto de 18% a un valor de 76.05%, no hallándose diferencias significativas en este rubro ( $p > 0.05$ ). Por último, se hizo un seguimiento de los pacientes tras su estancia en la unidad de cuidados intensivos y se valoró la mortalidad al egreso de la unidad, que fue aproximadamente a los siete y hasta los 21 días; se pudo observar que en el grupo A la mortalidad al egreso fue de 20.0% y no varió a los 21 días, a diferencia del grupo C, donde al egreso la mortalidad fue de 36.6% y a los 21 días, de igual forma, no varió. La diferencia en la mortalidad al alta y a los 21 días fue de 16.6%, la cual fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (*Figuras 4 y 5*).

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El uso del azul de metileno ha sido evaluado como método de rescate en reportes de casos y existe muy poca evidencia con alto grado de calidad que evalúe este

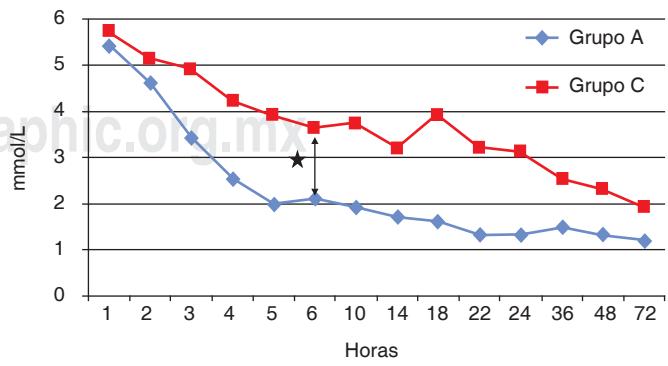
**Cuadro I. Características demográficas de los grupos de estudio.**

Medias	Grupo A (n = 30)	Grupo C (n = 30)	p
Edad	55.2	53.5	0.56
Sexo			
Femenino	45%	53%	0.051
Masculino	55%	47%	0.052
Peso	72.5 kg	74.3 kg	0.076
Talla	1.65 m	1.67 m	0.058
Diagnóstico:			
Pulmonar	45%	48%	0.58
Renal	23%	21%	0.56
Abdominal	17%	20%	0.67
Tejidos blandos	7%	6%	0.078
Otros	8%	5%	0.068
APACHE IV	55.5	57.9	0.32
SAPS III	53.6	51.5	0.35
SOFA	8.3	7.9	0.89
Estancia previa:			
Domicilio	26	28	0.056
Otro hospital	4	2	0.054
Otra UCI			
Soportes orgánicos			
Vasopresor	100%	100%	N/A
Ventilación mecánica	87%	86%	0.35
Hemodiálisis	3%	4%	0.37
Diálisis peritoneal	1%	0.5%	0.59
Inotrópicos	6%	7%	0.78
Sedación	88%	87%	0.87
Balance hídrico	+2100	+1950	0.56
Lactato de ingreso	5.4	5.7	0.67
Dosis de noradrenalina de ingreso	0.67 µg/kg/min	0.65 µg/kg/min	0.78
TAM al ingreso	54.5 mmHg	55.1 mmHg	0.43
Saturación venosa central ( $\text{SvO}_2$ )	67%	65%	0.07
Días de estancia en la UCI	6.7 días	6.9 días	0.059



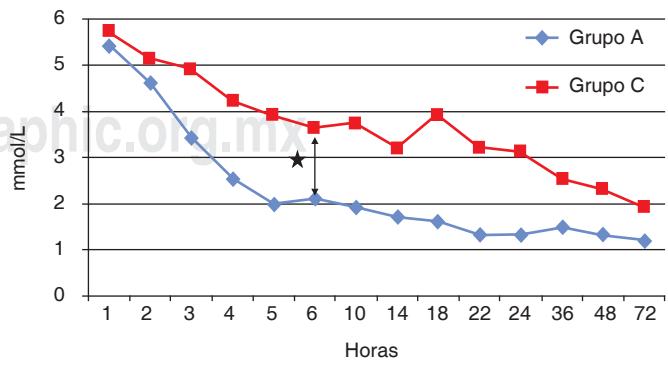
\*Diferencia significativa a las seis horas ( $p < 0.05$ ).

**Figura 1. Evolución de la TAM en los dos grupos de estudio, grupo A (azul de metileno), grupo C (grupo control).**



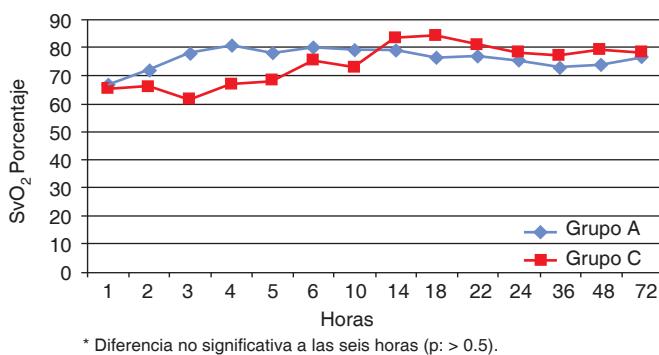
\*Diferencia significativa a las seis horas ( $p < 0.05$ ).

**Figura 2. Evolución de la dosis de vasopresor ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) en los dos grupos de estudio, grupo A (azul de metileno), grupo C (grupo control).**

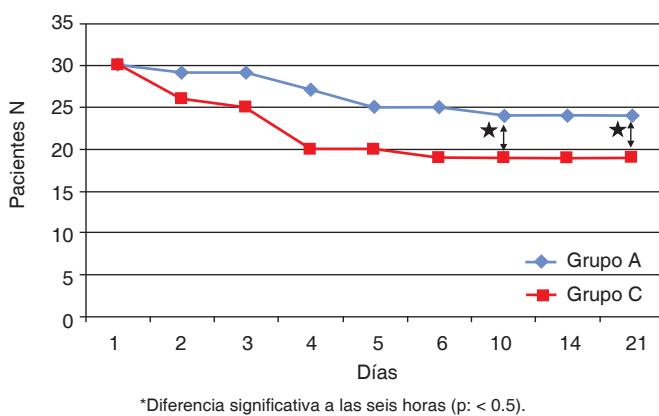


\*Diferencia significativa a las seis horas ( $p < 0.05$ ).

**Figura 3. Aclaramiento de lactato ( $\text{mmol}/\text{L}$ ) entre los dos grupos de estudio, grupo A (azul de metileno), grupo C (grupo control).**



**Figura 4.** Comportamiento de la saturación venosa central ( $SvO_2$ ) en los dos grupos de estudio, grupo A (azul de metileno), grupo C (grupo control).



**Figura 5.** Mortalidad al egreso (7 días) y a los 21 días en los dos grupos de estudio, grupo A (azul de metileno), grupo C (grupo control).

medicamento; en nuestro estudio, se pudo constatar una eficacia en el mejoramiento de todas las variables hemodinámicas, así como en las variables de perfusión, con un mejoramiento de la TAM en 22%, esto acorde a lo hallado por Kirov y colaboradores<sup>21</sup> donde obtuvieron una respuesta al azul de metileno a las cuatro horas de infusión del mismo; sin embargo, cabe aclarar que en ese estudio se usó una infusión de azul de metileno de cuatro horas posteriormente a un bolo de 2 mg/kg. De igual forma, el aclaramiento de lactato fue más rápido en los pacientes que recibieron azul de metileno, con una aclaramiento de 62%, muy por encima del 33% de los individuos que fueron tratados de forma habitual. Asimismo, se obtuvo un consumo menor de vasopresor en los sujetos que recibieron el agente de estudio, hallazgos que son concordantes con lo publicado por Levin y Jang.<sup>20,24</sup>

Una diferencia importante que se pudo controlar en este estudio fue el tiempo de administración del azul de metileno, debido a que en los reportes de casos y escasas series publicadas este medicamento sólo fue usado como una terapia de rescate, cuando ya las me-

didas habituales habían fracasado, y donde el grado de efectividad se limitaba debido a que los enfermos ya se encontraban en un estado de falla orgánica múltiple y con choque refractario más tardío. Levin<sup>24</sup> consideró, con base en esto, que este medicamento no debe ser usado únicamente como un medio de rescate, sino que debiese ser parte del manejo integral de los pacientes con choque séptico debido a su probada eficacia y su mejoría en la mortalidad de los individuos. La mortalidad encontrada en nuestro estudio en el grupo que recibió azul de metileno fue 20% versus 36% en el grupo que no lo recibió, aunque se debe notar que esta mortalidad fue al alta de la UCI y que a los 28 días no se obtuvieron diferencias en la mortalidad.

Este ensayo es quizá el primero que se realiza con el rigor científico y con un control y cegamiento acerca del uso del azul de metileno; pese a esto, todavía no se tiene claro cuál sería el protocolo específico de administración de este medicamento y si es necesario repetir una dosis, administrarla en bolo o en infusión, y si es posible agregar el uso de vasopresina —cuya efectividad ya ha sido probada en otras series— al mismo manejo.

Se necesitan más estudios con muestras mayores, con aleatorización y cegamiento para confirmar los hallazgos de este estudio y que el AM pase de ser un medicamento de uso sólo de rescate a ser parte integral del manejo de los pacientes con choque séptico.

## CONCLUSIONES

- El azul de metileno es eficaz como coadyuvante en el tratamiento de individuos con choque séptico.
- El tiempo de choque, así como el consumo de vasopresor, se reduce de forma significativa con el uso de azul de metileno.
- El aclaramiento del lactato y la mejoría de la saturación venosa central son significativamente mejores con el uso de azul de metileno.
- La mortalidad al alta es menor con el uso de azul de metileno, no así la mortalidad a los 28 días.

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a las autoridades sanitarias del Hospital General «Agustín O’Horán», Mérida, Yucatán.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Edmund S, Kwok M, Daniel H. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2006;21(6):359-363.
2. Alderton W, Cooper C, Knowles G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*. 2001;357:593-615.
3. Hibbs J, Taintor R, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for l-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science J*. 1987;235:473-476.

4. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem.* 1993;268(17):12231-12234.
5. Tatsumi R, Wuollet A, Tabata K, Nishimura S, Tabata S, Mizuno W, et al. A role for calcium-calmodulin in regulating nitric oxide production during skeletal muscle satellite cell activation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;296:922-929.
6. Förstermann U, Closs EI, Pollock J, Nakane M, Schwarz, Gath I, et al. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension.* 1994;(6 pt 2):1121-1131.
7. Oz M, Lorke D, Hasan M, Petroianu. Cellular and molecular actions of methylene blue in the nervous system. *Med Res Rev.* 2011;31(1):93-117.
8. Venema RC, Sayegh HS, Arnal JF, Harrison DG. Role of the enzyme calmodulin-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide syntase. *J Biol Chem.* 1995;270:14705-14711.
9. Jang D, Nelson L, Hoffman R. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol.* 2013;9:242-249.
10. Del Duca D, Sheth SS, Clarke AE, Lachapelle KJ, Ergina PL. Use of methylene blue for catecholamine-refractory vasoplegia from protamine and aprotinin. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):640-642.
11. Farina J, Celotto A, Silva M, Evora P. Guanylatecyclase inhibition by methylene blue as an option in the treatment of vasoplegia after a severe burn. A medical hypothesis. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):13-17.
12. Viaro F, Dalio M, Evora P. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated: should methylene blue be the treatment of choice. *Chest.* 2002;122(3):1061-1066.
13. Evora P, Ribeiro P, Vicente W, Reis C, Rodrigues A, Menardi A, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. *Rev Bras Cardiovasc.* 2009; 24(3):279-288.
14. Fisher J, Taori G, Braitberg, Graudins A. Methylene blue used in the treatment of refractory shock resulting from drug poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(1):63-65.
15. Brown G, Frankl D, Terry P. Continuous infusion of methylene blue for septic shock. *Postgrad Med J.* 1996;72(852):612-624.
16. Park BK, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. The effects of methylene blue on hemodynamics parameters and cytokine levels in refractory septic shock. *Korean J Intern Med.* 2005;20(2):123-128.
17. Boomern JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton A, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-2605.
18. Munford R, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):316-321.
19. Ramamoorthy S, Patel S, Bradburn E, Kadry Z, Uemura T, Janicki P. Use of methylene blue for treatment of severe sepsis in an immunosuppressed patient after liver transplantation. *Case Rep Transplant.* 2013;1:1-4.
20. Jang D, Nelson L, Hoffman R. Response to methylene blue does not have to be considered only as rescue therapy for distributive shock. *J Med Toxicol.* 2013;9(4):247.
21. Barbosa P. Methylene blue does not have to be considered only as rescue therapy for distributive shock. *J Med Toxicol.* 2013;9(4):246-426.
22. Kirov M, Evgenov O, Evgenov N, Egorina E, Sovershaev M, Sveinbjörnsson B, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: A pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001; 29(10):1860-1867.
23. Bassi E, Park M, Pontes L. Therapeutic strategies for high dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract.* 2013; 2013:654708.
24. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):496-499.

*Correspondencia:*

Dr. Mario Francisco Aguilar Arzápalo  
Unidades de Cuidados Intensivos  
del Hospital General «Agustín O'Horan»,  
Mérida, Yucatán.  
Tel. 9 (993) 39-93-04  
Tel. 9 (999) 00-21-25  
E-mail: uciohoran@gmail.com