

CASO CLÍNICO

Vol. 33. No. 4 Octubre-Diciembre 2010
pp 214-219

Azul de metileno para el manejo del choque séptico refractario a vasopresores

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Jesús Ojino Sosa-García,**
Dr. Jorge Raúl Carrillo-Córdova,*** Dr. Luis Daniel Carrillo-Córdova****

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

** Residente de Primer año de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

*** Pasante de Servicio Social. Instituto Nacional de Cardiología.

**** Estudiante de Medicina. Grupo NUCE UNAM.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo Esper.

Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica

Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150.

Colonia Toriello Guerra. México, DF.

E-mail: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 12-02-10.

Aceptado para publicación: 23-04-10.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Introducción: El óxido nítrico (ON) endógeno induce vasodilatación en enfermos con choque séptico por medio de la activación de la guanilato ciclasa. El objetivo de este trabajo es describir los efectos de la infusión de azul de metileno, un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, en el comportamiento hemodinámico y requerimiento de vasopresores en un enfermo con choque séptico refractario y revisar los consensos actuales relacionados a esta interesante alternativa terapéutica. **Caso clínico:** Enfermo de 64 años con choque séptico refractario al manejo con líquidos, vasopresores, inotrópicos y esteroides. Se administró azul de metileno a dosis de 2 mg/kg. Posterior a su infusión se presentó mejoría del gasto cardíaco, presión arterial media y saturación venosa de oxígeno. Fue posible disminuir la dosis de vasopresores e inotrópicos. **Conclusión:** El azul de metileno tiene efecto vasopresor en enfermos con choque séptico refractario. Recomendamos su uso temprano y oportuno.

Palabras clave: Azul de metileno, choque séptico refractario.

SUMMARY

Background: Endogenous nitric oxide (NO) induces the peripheral vasodilation via the activation of guanylate cyclase in patients with septic shock. The aim of this study was to assess the acute effects of methylene blue, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on hemodynamics and vasopressor requirements in a patient with refractory septic shock and review current concepts related to this therapeutic approach. **Clinic case:** 64 years old men with refractory septic shock despite the management with volume, vasopressors, inotropes and steroids. The patient received 2 mg/kg intravenous bolus of methylene blue. Cardiac output, median arterial pressure and venous oxygen saturation improve after of infusion of methylene blue and it was possible to decrease the dose of dose of vasopressors and inotropics. **Conclusion:** Methylene blue has vasopressor effect in refractory septic shock. We recommend early and appropriate use.

Key words: Methylene blue, septic refractory shock.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). A pesar de los avances en el diagnóstico, monitoreo y tratamiento, la tasa de mortalidad en los pacientes con choque séptico es alta, en especial en

casos de refractariedad al manejo con volumen, vasopresores y esteroides, entidad que se ha denominado choque vasopléjico refractario debido a que su base fisiopatológica es la vasodilatación arteriolar.

Las endotoxinas bacterianas estimulan diferentes tipos de células que liberan citoquinas como el factor de necrosis

tumoral alfa (FNT- α), interleucina 1 β e interferón γ , así como también otros mediadores inflamatorios que inducen la activación de la isoforma de la sintetasa de óxido nítrico (iSON). Esta isoforma estimula la producción de óxido nítrico (ON). La activación de la guanilato ciclasa soluble en las células del músculo liso, la generación cíclica de guanosin monofosfato (cGMP) incrementa el ON. La fase hiperdinámica de la sepsis, la excesiva formación de ON y cGMP está asociada a profunda vasodilatación, hiporreactividad a las catecolaminas y depresión miocárdica.

La inhibición de la producción de ON y cGMP puede eventualmente prevenir las alteraciones hemodinámicas asociadas a choque séptico. El azul de metileno inhibe la guanilato ciclasa soluble y por lo tanto la formación de ON, revirtiendo la hipotensión inducida por endotoxinas y antagoniza la hiporreactividad a vasoconstrictores.

El síndrome vasopléjico (SV) o vasoplejía es un estado de vasodilatación profunda relacionado a la respuesta inflamatoria sistémica, asociado a una gran variedad de entidades clínicas como cirugía cardiopulmonar, sepsis grave, choque anafiláctico y hemodiálisis. La definición clásica del síndrome vasopléjico consiste en un estado clínico caracterizado por hipotensión, resistencias vasculares sistémicas bajas e incremento de los requerimientos de líquidos y vasopresores^(1,2).

La incidencia del SV varía dependiendo de la entidad clínica desencadenante, mayor del 10% posterior a la cirugía cardíaca, 42% en pacientes con dispositivo de asistencia ventricular izquierda o falla cardíaca terminal. La incidencia exacta de la vasoplejía en choque séptico no está del todo bien definida, pero el SV se presenta en la mitad de los pacientes que fallecen por sepsis⁽³⁾.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de síndrome vasopléjico secundario a choque séptico, su respuesta al azul de metileno y revisar los conceptos actuales relacionados a esta alternativa terapéutica.

CASO CLÍNICO

Enfermo de 64 años que ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con diagnóstico de oclusión intestinal secundaria a hernia inguinal encarcelada con datos de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis grave que evolucionó a choque séptico con buena respuesta a metas tempranas de manejo. Posterior a la reanimación se practicó laparotomía exploradora con hallazgos de necrosis de 2 metros de intestino delgado procediéndose a realizar resección intestinal e ileostomía. A su reingreso a la UTI en estado de choque séptico y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) requiriendo manejo con expansión de volumen, vasopresores, inotrópicos y esteroides sin que se presentara reversión del estado de choque, a pesar de haber escalado los vasopresores e inotrópicos hasta alcanzar las siguientes dosis: norepinefrina 1.04 $\mu\text{g/kg/min}$, vasopresina 8.8 U/h, levosimendan a 0.2 $\mu\text{g/kg/min}$ y dobutamina a 2.96 $\mu\text{g/kg/min}$. Con el diagnóstico de choque vasodilatado refractario (vasoplejía) se decidió iniciar manejo con infusión de azul de metileno a dosis de 2 mg/kg en bolo de 30 minutos, obteniendo respuesta inmediata, logrando romper el estado de vasoplejía que se manifestó con incremento de la presión arterial media e índice cardíaco, lo que mejoró la microcirculación, evento que se manifestó con la disminución en los niveles de lactato e incremento en la SvO₂. La estabilidad hemodinámica alcanzada después de la infusión de azul de metileno hizo posible el descenso de las dosis de vasopresores (Figuras 1 a 3).

DISCUSIÓN

El SV o vasoplejía se debe a un estado de disfunción endotelial con hipotensión persistente a pesar de una reanimación hídrica adecuada y administración de dosis altas de vasopresores, característico del cuadro que describimos. Ozal⁽⁴⁾ lo define como presión arterial media < 50 mmHg, índice cardíaco

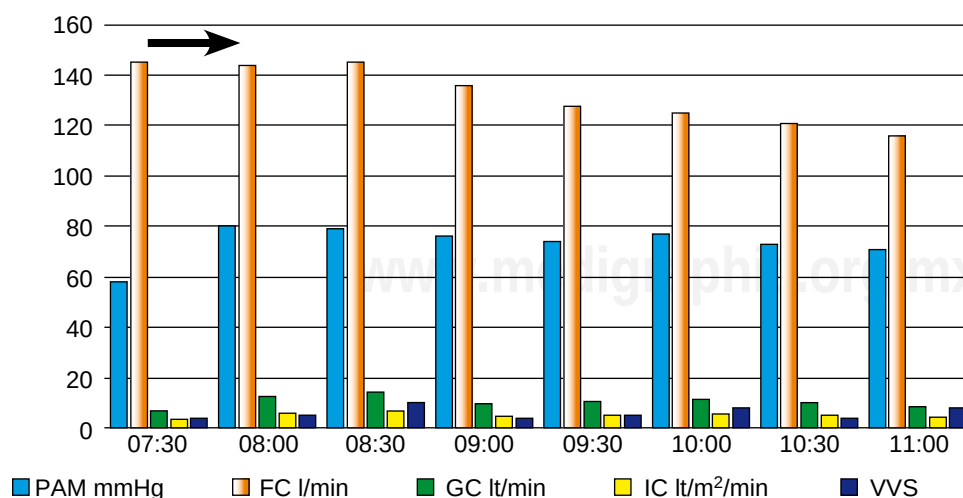


Figura 1. Evolución de parámetros hemodinámicos posterior a la infusión de azul de metileno (flecha).

> 2.7 L/min/m², presión auricular derecha < 5 mmHg, presión auricular izquierda < 10 mmHg, resistencias vasculares sistémicas bajas (< 800 dinas/seg/cm⁵) durante la infusión de norepinefrina. Donati⁽⁵⁾ presión arterial sistólica < 90 mmHg posterior a reanimación hídrica para mantener una presión de oclusión de la arteria pulmonar entre 14 a 16 mmHg, infusión de agentes vasopresores como la norepinefrina y/o dopamina y gasto urinario < 0.5 mL/kg/h.

La etiología del SV se debe a una disregulación de la síntesis y liberación del ON y activación de la guanilato ciclasa (GC) del músculo liso vascular. El ON es producido por dos tipos de óxido nítrico sintetasa (ONS) la ONS endotelial (eONS) y la ONS inducible (iONS). La sobreexpresión de la iONS y del ON generan la producción de la guanosin monofosfato cíclica 3'-5' (cGMP), lo cual contribuye a depresión miocárdica, disminución vasoconstrictora a agentes

vasopresores, incremento de la permeabilidad vascular y colapso circulatorio⁽⁶⁻⁹⁾ (Figura 4).

El SV se atribuye a la combinación de lesión endotelial, disfunción del sistema arginina-vasopresina e incremento en los niveles de mediadores inflamatorios de vasodilatación. El mediador inflamatorio más importante de inflamación es el incremento en la producción de ON por la iONS, factor de necrosis tumoral alfa (FNTα) e interferón gamma (IFNγ), activando el endotelio y músculo liso vascular por medio de la iONS, incrementando el ON y cGMP.

El ON participa en los mecanismos fisiológicos responsables de la hipotensión en la endotoxemia y choque séptico. Los cambios fisiopatológicos en el SV se deben a la acción inducida por el ON producido a través de la L arginina y producción de iONS de novo en diferentes órganos (corazón, pulmón, músculo liso vascular) bajo la influencia de citocinas y endotoxinas proinflamatorias.

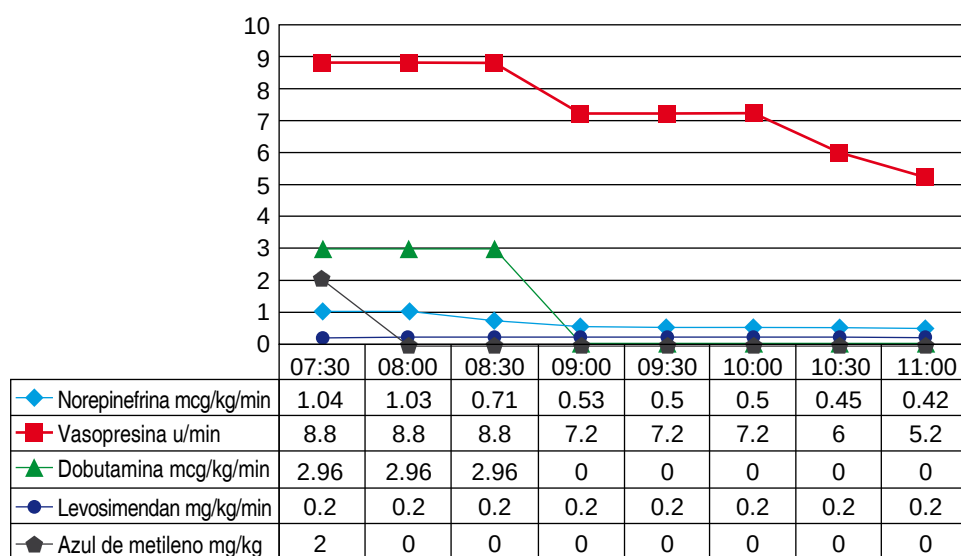


Figura 2. Disminución en los requerimientos de vasopresores posterior a la infusión de azul de metileno.

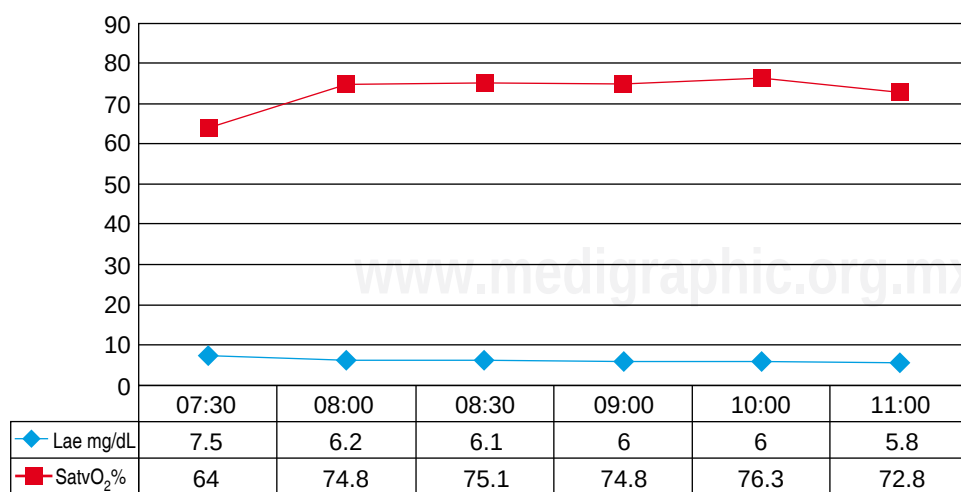


Figura 3. Mejoría en la saturación venosa central y disminución en los niveles de ácido láctico posterior a la infusión de azul de metileno, lo que refleja mejoría de la microcirculación.

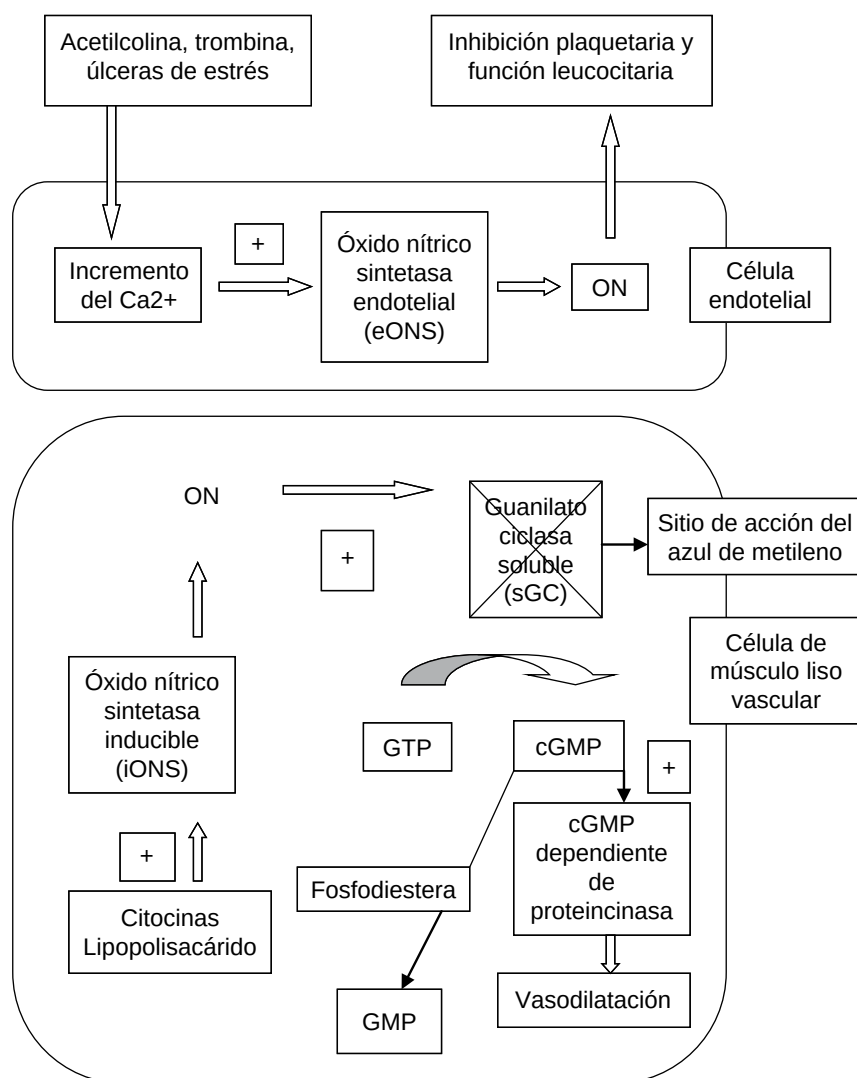


Figura 4. Fisiopatología del choque vasopléjico refractario y su bloqueo con azul de metileno.

El azul de metileno (3,7- dipropan-2- cloruro de fenotiazida y 3,7- dipropan-2- trihidrato de cloruro de fenotiazida) tiene un peso molecular de 371.923 y consiste en cristales de color verde oscuro que cambia a azul profundo al mezclarse en agua o alcohol. La fórmula molecular del azul de metileno AM es $C_{16}H_{18}Cl N_3S \cdot 3H_2O$. El AM es un inhibidor de la sGC que bloquea la acción de esta enzima en el músculo liso vascular e inhibe la síntesis de ON, por lo cual disminuye los niveles de cGMP y el efecto de relajación vascular observado en el SV. El AM entra al eritrocito donde es reducido a azul leucometileno. Es eliminado a través de la bilis, heces y orina como azul leucometileno⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

El AM se utiliza en diferentes entidades clínicas, ya sea vía oral o intravenosa. El uso más común es como colorante en la investigación del tracto urinario y gastrointestinal. En oncología se utiliza para la detección de nódulos linfáticos centinelas. Un uso poco común pero bien establecido, es su

utilización en el tratamiento de la metahemoglobinemia. Otros usos del AM en metahemoglobinemia congénita, priapismo, hipotensión neonatal, antipalúdico, vasoplejía en cirugía cardíaca, sepsis, anafilaxia y hemodiálisis. La presentación del AM es en solución (10 mg/mL) y se administra en vía enteral o intravenosa. La dosis de seguridad recomendada es de 1-2 mg/kg y 3-4 mg/kg, dependiendo de la fuente⁽¹⁶⁻²³⁾.

La monodosis intravenosa de AM (2 mg/kg en infusión de 20 minutos) está recomendada como terapia de rescate en síndrome vasopléjico. La dosis administrada en choque anafiláctico es de 1.5 a 2 mg/kg de AM al 4%. La infusión continua es una opción en los pacientes que no responden a dosis única de AM, administrado a dosis de 120 mg en solución glucosada 5%, en 1 a 6 horas^(24,25).

La inhibición de la producción excesiva y actividad del ON y cGMP es una opción terapéutica en el manejo del choque vasodilatado. El AM no debe utilizarse en pacientes

con hipersensibilidad documentada al AM, contraindicado en insuficiencia renal severa, pero puede emplearse con seguridad en pacientes con tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.

Las reacciones adversas con el uso intravenoso del AM incluyen trastornos del ritmo (ritmo nodal transitorio y ectopia ventricular), vasoconstricción coronaria, dolor precordial, disminución del gasto cardíaco, flujo renal y mesentérico, incremento de las resistencias vasculares pulmonares y empeoramiento del intercambio gaseoso. La presencia de arritmias y angina asociada a administración de AM son habitualmente transitorias y autolimitadas. Los efectos adversos del AM son dosis-dependiente y raramente ocurren con dosis menor a 2 mg/kg⁽²⁶⁻²⁹⁾.

La experiencia del uso del AM en vasoplejía por choque séptico es en base a estudios retrospectivos y serie de casos reportados, ya que sólo existen dos estudios controlados y aleatorizados sobre la administración de AM en vasoplejía relacionada a sepsis. Sin embargo, los resultados se toman con reserva debido a deficiencia metodológica y muestras pequeñas de pacientes. La mayoría de los estudios demuestran un incremento en las resistencias vasculares sistémicas, incremento en la presión arterial media y disminución de los requerimientos de vasopresores⁽³⁰⁾.

Kirov⁽³¹⁾, examinó el comportamiento hemodinámico de pacientes sometidos en forma aleatoria a recibir solución salina o bolos de AM intravenoso (2 mg/kg) en 24 horas, demostrando que los pacientes que recibieron AM presentaron incremento de la presión arterial media. El volumen sistólico, índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo se mantuvo

posterior al uso de AM. Los pacientes en el grupo de AM redujeron los requerimientos de norepinefrina, epinefrina y dopamina en 87, 81 y 40% respectivamente. La mortalidad a los 28 días fue del 50% en los pacientes de AM y 70% en el grupo de solución salina.

Memis⁽³²⁾, valoró el uso de AM en pacientes con sepsis, observando que los pacientes del grupo de AM presentaron incremento significativo de la presión arterial media comparada con el grupo control, sin eventos adversos.

Múltiples reportes de estudios pequeños sobre el uso de AM en sepsis han sido publicados, principalmente serie y reporte de casos. Universalmente, estos reportes describen un incremento de la presión arterial media, resistencias vasculares sistémicas y reducción en los requerimientos posterior a la administración de AM, sin presencia de eventos adversos. Algunos autores asocian el uso indebido del AM a mortalidad, así como deterioro de la oxigenación en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda^(33,34).

CONCLUSIONES

El choque séptico refractario asociado a vasoplejía se asocia a elevada mortalidad. El empleo de azul de metileno en esta entidad es una alternativa terapéutica satisfactoria para revertir la vasoplejía y el estado de choque. Es importante comentar que debe indicarse de manera temprana y oportuna y no dejar su empleo como medida de rescate terminal, escenario en el cual su efecto y utilidad disminuye de manera significativa.

REFERENCIAS

- Friedrich M, Brauer A, Tirilomis T, Lotfi S, Mielck F, et al. Methylene blue administration in severe systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after thoracic surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002;8:306-310.
- Shanmugam G. Vasoplegic syndrome-the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:705-710.
- Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:496-499.
- Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1615-1619.
- Donati A, Conti G, Loggi S, Munch C, Coltrinari R, et al. Does methylene blue administration to septic shock patients affect vascular permeability and blood volume? *Crit Care Med* 2002;30:2271-2277.
- Evgenov OV, Sveinbjornsson B, Bjertnaes LJ. Continuously infused methylene blue modulates the early cardiopulmonary response to endotoxin in awake sheep. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1246-1254.
- Grayling M, Deakin CD. Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:426-427.
- Ghiassi S, Sun YS, Kim VB, Scott CM, Nifong LW, et al. Methylene blue enhancement of resuscitation after refractory hemorrhagic shock. *J Trauma* 2004;57:515-521.
- Miclescu A, Basu S, Wiklund L. Methylene blue added to a hypertonic-hyperoncotic solution increases short-term survival in experimental cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:2806-2813.
- Marczin N, Ryan US, Catravas JD. Methylene blue inhibits nitrovasodilator- and endothelium-derived relaxing factor-induced cyclic GMP accumulation in cultured pulmonary arterial smooth muscle cells via generation of superoxide anion. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:170-179.
- Mayer B, Brunner F, Schmidt K. Novel actions of methylene blue. *Eur Heart J* 1994;14:22-26.
- Evora PR, Roselino CH, Schiavetto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med* 1997;30:240.
- Tsopelas C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med* 2002;43:1377-82.
- Allegaert K, Miserez M, Lerut T, Naulaers G, Vanhole C, et al. Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: relevance for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg* 2004;39:E35-7.
- Clifton J, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003;10:289-291.
- Scherer K, Bircher AJ, Figuereido V. Blue dyes in medicine-a confusing terminology. *Contact Dermatitis* 2006;54:231.
- Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Gattuso J, et al. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique

- for sentinel lymph node localization in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:147-152.
18. Albert M, Lessin MS, Gilchrist BF. Methylene blue: dangerous dye for neonates. *J Pediatr Surg* 2003;38:1244-1245.
19. Baraka AS, Ayoub CM, Yazbeck-Karam V, Kaddoum RN, Gerges FJ, et al. Prophylactic methylene blue in a patient with congenital methemoglobinemia. *Can J Anaesth* 2005;52:258-261.
20. Martinez-Portillo FJ, Hoang-Bohm J, Weiss J, Alken P, Juenemann KP. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically induced priapism. *Eur Urol* 2001;39:20-23.
21. Driscoll W, Thurin S, Carrion V, Steinhorn RH, Morin 3rd FC. Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. *J Pediatr* 1996;129:904-908.
22. Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B, Witte S, Tapsoba T, et al. Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine. *Malaria J* 2006;5:84.
23. Brown G, Frankl D, Phang T. Continuous infusion of methylene blue for septic shock. *Postgrad Med J* 1996;72:612-614.
24. Dagenais F, Mathiue P. Rescue therapy with methylene blue in systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2003;19:167-169.
25. Rodrigues JM, Filho AP, Rodrigues AJ, De Andrade-Vicente WV, Evora PRB. Methylene blue for clinical anaphylaxis treatment: a case report. *Sao Paulo Med J* 2007;125:60-62.
26. Evora PR. Should methylene blue be the drug of choice to treat vasoplegias caused by cardiopulmonary bypass and anaphylactic shock? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:632-634.
27. Almeida JA, Riordan SM, Liu J, Galhenage S, Kim R, et al. Deleterious effect of nitric oxide inhibition in chronic hepatopulmonary syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:341-346.
28. Zhang H, Rogiers P, Preiser JC, Spapen H, Manikis P, et al. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1711-21.
29. Sweet G, Standiford SB. Methylene-blue-associated encephalopathy. *J Am Coll Surg* 2007;204:454-458.
30. Kwok ES, Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Inten Care Med* 2006;21:359-363.
31. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2001;29:1860-1867.
32. Memis D, Karamanlioglu B, Yuksel M, Gemlik I, Pamukcu Z. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:755-762.
33. Scheneider F. Methylene blue infusion in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1935-1936.
34. Gachot B, Bedos JP, Veber B, Wolff M, Regnier B. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:1027.