

Utilización de azul de metileno en el tratamiento del síndrome vasopléjico del postoperatorio de cirugía cardíaca

J.M. MORA-ORDÓÑEZ, F. SÁNCHEZ-LLORENTE, J.L. GALEAS-LÓPEZ, B. HERNÁNDEZ SIERRA, M.A. PRIETO-PALOMINO Y A. VERA-ALMAZÁN

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

La vasoplejía es una complicación frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca y determina un importante aumento en la morbi-mortalidad.

Cuando a pesar de una fluidoterapia optimizada con el uso del catéter Swan-Ganz y una perfusión de noradrenalina persiste la vasoplejía, disponemos de una alternativa segura, eficaz y económica, el azul de metileno.

Presentamos el caso de un paciente que en el postoperatorio programado de revascularización miocárdica desarrolló una vasoplejía refractaria al tratamiento y shock. La utilización de una sola dosis de azul de metileno resolvió la inestabilidad hemodinámica y permitió la suspensión total de los fármacos vasoactivos. Por tanto, se expone esta novedosa indicación del azul de metileno, aún no aprobada por los organismos correspondientes, de la que no hemos encontrado publicaciones nacionales, así como su manejo clínico y la ausencia de efectos adversos tras su utilización.

PALABRAS CLAVE: azul de metileno, vasoplejía, shock, circulación extracorpórea.

USE OF METHYLENE BLUE IN THE TREATMENT OF VASOPLEGIC SYNDROME OF POST-OPERATIVE HEART SURGERY

Vasoplegia is a frequent complication in post-operative heart surgery and determines a significant increase in morbidity-mortality.

Correspondencia: Dr. J.M. Mora Ordóñez.
Urbanización Pinos de Alhaurín.
Avda. Andalucía, 146.
29130 Alhaurín de la Torre, Málaga. España.
Correo electrónico: jumo111975@hotmail.com

Manuscrito aceptado el 15-XI-2005.

When vasoplegia persists in spite of optimized fluid therapy with the use of Swan-Ganz catheter, we have a safe, effective and economical alternative, methylene blue.

We present the case of a patient who developed vasoplegia refractory to treatment and shock in the scheduled post-operative period of myocardial revascularization. The use of a single dose of methylene blue resolved the hemodynamic instability and allowed for total discontinuation of vasoactive drugs. Thus, we present this new indication of methylene blue, still not approved by the corresponding bodies, for which no national publications have been found and its clinical management and the absence of adverse effects after its use.

KEY WORDS: methylene blue, vasoplegia, shock, cardiopulmonary bypass.

INTRODUCCIÓN

La vasoplejía es una complicación frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), con una incidencia del 8 al 22% en las diferentes series¹⁻³.

Se define por la presencia de una tensión arterial media menor de 60 mmHg, con un índice cardíaco (IC) igual o mayor de 2,5 l/min/m², unas presiones de llenado bajas definidas por una presión venosa central (PVC) inferior a 5 mmHg y presión de enclavamiento pulmonar (PCP) inferior 10 mmHg, resistencias vasculares sistémicas menores de 600 dinas. seg⁻¹. cm⁻⁵ y necesidad de soporte inotrópico con noradrenalina en dosis superior a 0,5 µg. kg⁻¹. min⁻¹.^{1,2}

El tratamiento consiste en optimizar la reposición de líquidos guiada por una monitorización adecuada, así como la utilización en perfusión de un vasoconstrictor como la noradrenalina (fármaco de elección). Si, pese a ello, continúa la inestabilidad hemodinámica, nos enfrentamos a una vasoplejía refractaria y se plantearía el empleo de azul de metileno.

Este medicamento presenta múltiples indicaciones, entre las que merecería valorarse la vasoplejía refractaria, debido a su efecto inhibitor de la guanilato-ciclasa. De hecho, ha sido utilizada en la vasoplejía ligada al shock séptico^{4,5}, en la hipotensión de la hemodiálisis⁶, en el shock provocado por una reacción a la protamina o a la infusión de radiocontrastante⁷, e incluso en el síndrome vasopléjico del postoperatorio de cirugía cardíaca, según se desprende de la primera publicación al respecto⁸. Asimismo, está descrita su utilización terapéutica en la hipotensión del postoperatorio de cirugía cardíaca con CEC⁹. No obstante, en la bibliografía nacional no existen referencias con esta última indicación, ni ésta se recoge en la ficha técnica.

Exponemos un caso clínico de vasoplejía refractaria tras cirugía revascularizadora miocárdica con CEC, resuelta con la utilización de una sola dosis de Azul de Metileno, sin aparición de efectos adversos.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 73 años, fumador de 55 paquetes de cigarrillos al año, sin alergias medicamentosas conocidas y sin tratamiento previo alguno. Ingresó por un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), complicado a las 72 horas con angina postinfarto. Se le realizó un estudio hemodinámico que reveló una obstrucción del 90% de la arteria coronaria derecha (CD), del 70% en descendente anterior (DA), del 90% en la primera diagonal, del 70% en la bisectriz y del 70% en la circunfleja (CX). En el cateterismo se observó una fracción de eyección del 75% con una presión telediastólica ventricular izquierda normal. En sesión médico-quirúrgica se aceptó al paciente para cirugía, instaurándose tratamiento con carvedilol, captopril, amlodipino, simvastatina y ácido acetilsalicílico. A los 30 días, se realizó una revascularización miocárdica programada mediante injertos de vena safena a CD y a diagonal y de arteria mamaria a DA, durante el procedimiento se empleó un tiempo de CEC de 112 minutos, un tiempo de isquemia de 76 minutos y se alcanzó una hipotermia de 29° C. Se indujo la anestesia con etomidato y cisatracurio y se mantuvo con midazolam (5-7,5 mg/hora), cisatracurio (2,5-5 mg/hora), y remifentanilo (0,01-0,02 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Se utilizó derivación cardiopulmonar habitual con flujo pulsátil. La actividad de la heparina fue antagonizada con protamina. La salida de bomba fue normal, y no hubo incidencias intraoperatorias.

A su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, mostró los siguientes parámetros hemodinámi-

cos: tensión arterial media (TAM) de 77 mmHg, con perfusión de dobutamina a 4,5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, frecuencia cardíaca de 80 l/min, presión de arteria pulmonar de 31/20 mmHg, PVC de 18 mmHg y PCP de 16 mmHg. El gasto cardíaco (GC) era 6,8 l/min, con un índice (IC) de 3,35 l/min/m².

En apenas 2 horas de evolución, el paciente presentó deterioro hemodinámico, con hipotensión marcada pese a añadir perfusión de noradrenalina a 0,4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ y aumentar la dosis de dobutamina hasta 8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Mantuvo la diuresis, permaneció afebril y bien adaptado a ventilación máxima. Los drenajes mediastínicos fueron de escasa cuantía. La radiología simple de tórax no mostró imágenes de condensación parenquimatosa, el catéter Swan-Ganz estaba en posición correcta y no presentó cambios en el electrocardiograma (ECG).

Se administraron 2.200 cc entre cristaloides y coloides en una hora, es decir, unos 30 ml/kg (peso: 70 kg) y se incrementó la perfusión de noradrenalina por encima de 0,5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, sin apreciarse respuesta alguna. La perfusión de dobutamina se mantuvo a las mismas dosis. La sedación se realizó con bajas dosis de midazolam. Un control ecocardiográfico descartó otras complicaciones. La temperatura central era 35° C y no se produjo un recalentamiento precoz, con arreglo a la pauta habitual. Ante la presencia de datos compatibles con vasoplejía postoperatoria refractaria al tratamiento, se decidió utilizar azul de metileno. No obstante se extrajeron hemocultivos que resultaron negativos. Además de solicitar los consentimientos correspondientes, se informó a los familiares del uso de esta medicación.

Los parámetros hemodinámicos medidos con el catéter de arteria pulmonar antes y en varios momentos tras la infusión del azul de metileno se expresan en la tabla 1. Se apreció una respuesta hemodinámica espectacular a la hora de la infusión, que se mantuvo en el tiempo. Permitió la retirada de noradrenalina, normalizándose la TAM y aumentando las resistencias vasculares sistémica (RVS) y pulmonar (RVP). No se registraron cambios en la gasometría arterial.

El azul de metileno se administró en dosis de 2 mg/kg diluidos en 250 cc de suero glucosado al 5%, a pasar en 60 minutos.

No observamos ningún efecto adverso de interés, salvo la tinción de la orina. No hubo fracaso renal, manteniendo valores normales de urea y creatinina y diuresis conservada. Los niveles de hemoglobina no presentaron cambios y no presentó alteraciones en la coagulación ni fallo hepático. El nivel de metahemoglobinemia no se determinó, si bien este efecto adverso, como los demás, están descritos con el uso de dosis muy superiores a las que empleamos en nuestro caso.

Tras la estabilización del paciente fue extubado a las 24 horas de su ingreso, prolongándose el alta de forma preventiva hasta las 72 horas, sin que surgieran nuevas complicaciones. El alta hospitalaria se produjo 11 días más tarde y no se observaron complicaciones tardías.

TABLA 1. Evolución de los valores medidos con catéter Swan-Ganz

	Antes de la infusión	1 hora después	3 horas después	7 horas después	12 horas después	24 horas después
TA media (mmHg)	50	70	81	76	73	92
PVC (mmHg)	4	4	4	5	4	8
PCP (mmHg)	11	12	12	12	11	12
IC (l/min/m ²)	4,1	4	3,9	3,1	2,75	3,1
RVS (dinas.sg/cm ²)	450	700			737	800
Noradrenalina (µg. kg ⁻¹ . min ⁻¹)	0,5	0,25	0,15	0,1	Retirada	Retirada
PAP (mmHg)	37/13	33/11	40/13	37/13	35/12	45/24
RVP (dinas.sg/cm ²)	150	140			240	

TA: tensión arterial; PVC: presión venosa central; PCP: presión capilar pulmonar; IC: índice cardíaco; RVS: resistencias vasculares sistémicas; RVP: resistencia vascular pulmonar; PAP: presión arteria pulmonar.

DISCUSIÓN

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea provoca una respuesta hemodinámica, hormonal y especialmente inflamatoria en todos los pacientes¹⁰. La pérdida de control de una respuesta inflamatoria balanceada y controlada puede conducir al inicio de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y vasoplejía.

La vasoplejía, como respuesta inadecuada del organismo a la cirugía cardíaca, es una complicación frecuente del postoperatorio inmediato, presentando una incidencia entre el 8-10% en nuestro medio y llegando hasta el 22% en algunas series³. Esta respuesta, que en algunos pacientes simplemente requiere el uso de vasopresores, en otros provoca serias consecuencias clínicas, como es nuestro caso, y determina un importante aumento tanto en la morbilidad como en la mortalidad^{2,3,11}.

La etiología de este fenómeno no está clara, pero probablemente se impliquen moduladores de la inflamación, fenómenos de isquemia miocárdica, hipoperfusión durante la CEC y respuesta inmune por la exposición al circuito extracorpóreo^{10,12}.

Descartadas otras posibilidades diagnósticas, nos pareció razonable considerar la administración del azul de metileno toda vez que un aporte de volumen para alcanzar presiones de llenado óptimas, más la acción de vasopresores en concentraciones adecuadas no bastó para controlar el deterioro hemodinámico del paciente. Los escasos trabajos publicados así lo sugieren, pero se precisaría un protocolo de utilización con claras definiciones operativas, pautas de monitorización y respuesta, así como de uso del producto. En nuestro caso optamos por una dosis baja, esencialmente para no dar lugar a efectos adversos que empeorasen aún más el estado clínico del paciente. Ciertamente, pudo apreciarse una respuesta hemodinámica espectacular a la hora del comienzo de la infusión consistente no sólo en la normalización de la presión arterial y resistencias vasculares, sino en el mantenimiento de dichos parámetros a lo largo de su estancia. Tal respuesta nos permitió retirar la perfusión de noradrenalina y dobutamina e hizo posible el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos, que diferimos un tiempo para comprobar la inexistencia de reacciones adversas. Hay que te-

ner en cuenta que la mayoría de estos efectos secundarios son dosis dependientes¹³, y que con pautas como la que utilizamos se minimiza el riesgo.

En conclusión, la utilización de una dosis baja y aislada de azul de metileno puede revertir el síndrome vasopléjico refractario secundario a una cirugía cardíaca con circulación extracorpórea de forma efectiva, segura y económica. Obviamente se requieren estudios controlados para establecer su utilidad en esta población.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Leyh RG, Kofidis T, Struber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Sur.* 2003;125:1426-31.
- Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:496-99.
- Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg.* 2000; 15:347-53.
- Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med.* 1995;23:259-64.
- Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: A pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001;29:1860-7.
- Peer G, Itzhakov E, Wollman Y, Chernihovsky T, Grosskopf I, Segev D, et al. Methylene blue, a nitric oxide inhibitor, prevents haemodialysis hypotension. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1436-41.
- Viaro F, Dalio M, Evora PR. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamina are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated. Should methylene blue be the treatment of choice? *Chest.* 2002;123:1061-6.
- Andrade JCS, Batista Filho ML, Evora PRB. Methylene blue administration in the treatment of vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *Rev Bras Circ Cardiovasc.* 1996;11:107-14.
- Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information system. Micromedex INC. Englewood, Colorado (2004). Drug evaluation monographs of methylene blue. Disponible en: <http://mdxsefh.gpm.es>

10. Johnson MR. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: Are we any closer to understanding the enigma? *Crit Care Med.* 1999;27:1048-50.

11. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1998;39:619-23.

12. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment: an update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:232-44.

13. Dagenais F, Mathieu P. Rescue therapy with methylene blue in systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2003;19:167-9.