

Universidad Abierta
Interamericana

Empleo Preoperatorio de Azul de Metileno como Prevención del Síndrome Vasopléjico Postoperatorio

Director de Tesis: Dr Mg Rafael Porcile

Dra Marcela Degrange

Doctorando: Ricardo Luis Levin

Título a obtener: Doctor en Ciencias Médicas

Facultad: Medicina y Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: Marzo 2020

- Índice……..página 3
- Resumen…….página 5
- Abstract……..página 7
- Abreviaturas…….. página 9
- Introducción…….. página 11
- Formulación del problema…….página 14
- Justificación……...página 37
- Hipótesis……página 43
- Objetivos……página 43
- Marco Teórico……página 44
- Material y Métodos……página 49
- Resultados……..página 55
- Discusión……página 67
- Conclusiones……..página 77
- Bibliografía……página 79
- Anexo 1-Lista de Figuras……..página 93
- Anexo 2-Lista de Tablas……página 95
- Anexo 3-Publicaciones del autor sobre el tema……pagina 96

Resumen:

Introducción: El síndrome vasopléjico representa una reconocida complicación del postoperatorio de cirugía cardiaca cuyo desarrollo se asocia con mal pronóstico.

En su fisiopatología participa una generación exagerada de Óxido Nítrico el cual a través de la vía de las enzimas Óxido Nítrico sintetása y Guanilato ciclasa induce vasodilatación con frecuente refractariedad a los vasopresores convencionales. El Azul de Metileno representa un inhibidor de la vía referida el cual ha sido utilizado como tratamiento de rescate postoperatorio del cuadro. La detección de factores predisponentes para el desarrollo del síndrome vasopléjico ha planteado la consideración del uso preoperatorio del Azul de Metileno.

Objetivos: 1) Valorar el empleo preoperatorio de Azul de Metileno en pacientes en riesgo de vasoplegia considerando: incidencia de la misma, duración del cuadro, requerimiento de vasopresores y complicaciones postoperatorias.

2) Analizar su seguridad valorando el desarrollo de efectos adversos mayores.

Métodos: Estudio de diseño cuasi experimental, analítico, transversal, unicéntrico con comparación de una cohorte de pacientes valvulares con dos o más factores de riesgo para vasoplegia, tratados con Azul de Metileno preoperatorio comparada contra una cohorte histórica. El fármaco fue iniciado dos horas previas al inicio de la cirugía, en dosis de 1.5 mg/kg endovenoso seguido por una infusión de 0.5 mg/hora durante la circulación extracorpórea. Pacientes con antecedentes de alergia al fármaco, historia de anemia hemolítica, bajo tratamiento con inhibidores de recaptación de Serotonina o de la monoaminooxidasa así como pacientes con insuficiencia renal resultaron excluidos. Un valor de p menor de 0.05 se consideró significativo.

Resultados: Fueron incluidos 140 pacientes, 128 (91.43%) de ellos de sexo masculino con un promedio de edad de 53.8 años. Cincuenta y tres (37.9%) pacientes conformaron la cohorte tratamiento quienes recibieron una dosis media de 3.9 mg/kg de Azul de Metileno y

fueron comparados frente a 87 controles históricos. Un total de 37 pacientes desarrollaron vasoplegia, 8 (15.09%) en el grupo tratamiento frente a 29 (33.33%) pacientes en el grupo control (Chi^2=5.635, P=0.018). Se observó una menor duración del cuadro en los primeros, 21 horas (8-38 horas) versus 64.7 horas (36-103; t=5.691, P < 0.001). Setenta y siete pacientes requirieron de vasopresores, 22 (41.51%) pacientes tratados con Azul de Metileno frente a 55 (63.21%) del grupo control (Chi^2=6.271, P= 0.012).

Se apreció la reducción de la morbilidad entre los tratados con Azul de Metileno con menor desarrollo de insuficiencia renal, 8 (15.09%) versus 26 (29.88%) pacientes (P=0.024), insuficiencia respiratoria, 11 (20.75%) frente a 36 (41.37%) pacientes (P=0.006) y arritmia supraventricular 19 (35.84%) versus 51 (58.62%) pacientes (P= 0.009) con una tendencia a la reducción de la mortalidad, con 6 (11.32%) fallecidos bajo Azul de Metileno frente a 19 (21.83%) en el grupo control (Chi^2=2.484, P=0.115). No se observaron efectos adversos mayores entre los tratados con Azul de Metileno.

Conclusiones:

1) El empleo preoperatorio de Azul de Metileno redujo la incidencia de síndrome vasopléjico, la duración del mismo y el requerimiento de fármacos vasopresores.

2) Se apreció la reducción de complicaciones postoperatorias como insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y arritmia supraventricular con una tendencia a menor mortalidad.

2) El uso preoperatorio de Azul de Metileno resulto seguro.

Palabras clave: Vasoplegia-Síndrome Vasopléjico-Respuesta Inflamatoria-Azul de Metileno-Cirugía Cardiaca-Óxido Nítrico

Abstract:

Introduction: Vasoplegic syndrome represents a recognized postoperative complication of cardiac surgery which is associated with a bad prognosis. In its pathophysiology is involved an exaggerated production of Nitric Oxide which throughout the Nitric Oxide-Guanilate ciclasa enzymatic pathway generates a reduction of vascular tone which is frequently refractory to conventional vasopressor drugs. Methylene Blue is an inhibitor of the mentioned pathway which was used as a postoperative rescue treatment for vasoplegic syndrome. The knowledge about predisposing factors has raised the consideration about its preventive use.

Objectives: 1) To value the preventive use of Methylene Blue on valve patients with risk factors for vasoplegia considering its incidence and duration, requirements of vasopressors drugs and development of postoperative complications. 2) To analyze the safety use of this strategy observing mayor adverse events developed.

Methods: Quasi-experimental, cross sectional, single institution study comparing a cohort of patients with two or more risk factors for vasoplegia treated preoperatively with Methylene Blue compared with an historical cohort. The drug was intravenously administered two hours previously to the surgery at a dosage of 1.5 mg/kg followed by a continuous infusion of 0.5 mg/hour during extracorporeal circulation. Patients with past medical history of Methylene Blue s allergy, haemolytic anemia, using inhibitor of serotoninergic re-uptake drugs or monoamine oxidase inhibitors drugs or with renal failure were excluded. A p value less than 0.05 was considered significant.

Results: There were admitted 140 patients, 128 (91.43%) of them males with an average age of 53.8 years. Fifty-three patients represented the treatment cohort receiving a dosage of 3.9 mg/kg of Methylene Blue and there were compared with 87 historical patients (control cohort).

Thirty-seven patients developed vasoplegia, 8 (15.09%) patients in the treatment group

against 29 (33.33%) ones in the control group (Chi^2=5.635, P=0.018). It was observed a lower lasting time of vasoplegia, 21 hours (8-38 hours) versus 64.7 hours (36-103; t=5.691, P<0.001). Seventy-seven patients required use of vasopressor drugs, 22 (37.28%) of them in the Methylene Blue pre-treatment group against 55 (63.21%) patients from control group (Chi^2=6.271, P= 0.012). A reduced morbidity was observed in the treated patients with a lower development of renal failure, 8 (15.09%) versus 26 (29.88%) patients (P=0.024), respiratory failure, 11 (20.75%) against to 36 (41.37%) patients (P=0.006) and supraventricular arrhythmias, 19 (35.84%) versus 51 (58.62%) patients (P= 0.009) with a tendency to a reduced mortality, 6 (11.32%) treated patients against 19 (21.83%) controls (Chi^2=2.484, P=0.115) There were no mayor adverse events in those patients treated with Methylene Blue.

Conclusions:

1) Preoperative use of Methylene Blue reduced the development of vasoplegic syndrome, its duration and the requirement of vasopressors.

2) It was observed a reduction of morbidity with a lower incidence of renal failure, respiratory failure and supraventricular arrhythmias and a trend to reduction of mortality.

3) Preoperative use of Methylene Blue was safe.

.**Key words**: Vasoplegia-Vasoplegic Syndrome-Inflammatory Response-
Methylene Blue-Cardiac Surgery-Nitric Oxide

Cuadro de Abreviaturas

SV: síndrome vasopléjico

CEC: Circulación extracorpórea

IL: interleuquinas

PVC: presión venosa central

PCP: presión capilar pulmonar:

IC: índice cardiaco

RVS: resistencias vasculares sistémicas

FSVI: función sistólica ventricular izquierda

IECA: inhibidores de la enzima convertidora

ICard: Insuficiencia Cardiaca

DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda

Ca2+: Calcio

ON: óxido nítrico

ONs: óxido nítrico sintetása

ONsi: óxido nítrico sintetása inducible

GC: Guanilato ciclasa

GTP: Trifosfato de Guanosina

GMPc: Monofosfato de Guanosina cíclico

K_{ATP}: canales de potasio sensibles a ATP

AM: Azul de Metileno

VASST: Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

ATHOS 3: Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock

VIS: score de vasopresores e inotrópicos

Introducción

"La inflamación no constituye en sí misma una enfermedad,

sino un mecanismo saludable...

…pero en ocasiones no consigue ese propósito beneficioso

pudiendo resultar dañina"

John Hunter

(1726-1793)

"A pesar de la ausencia de estudios multicéntricos definitivos,

el uso de Azul de Metileno constituye, en la actualidad,

la mejor, la más segura y más económica opción

para el tratamiento de la vasoplegia en cirugía cardiaca"…

Paulo Roberto Evora

Twenty years of vasoplegic syndrome treatment

in heart surgery. Methylene blue revised

La mortalidad constituye uno de los principales indicadores del resultado de una cirugía cardiaca además de representar un importante marcador de calidad del procedimiento.

En los últimos años, resulta destacable el continuo descenso observado en la mortalidad operatoria a pesar que el perfil clínico de la población intervenida se ha modificado en forma desfavorable, con pacientes que presentan mayor edad y fragilidad, además de un número creciente de comorbilidades asociadas.

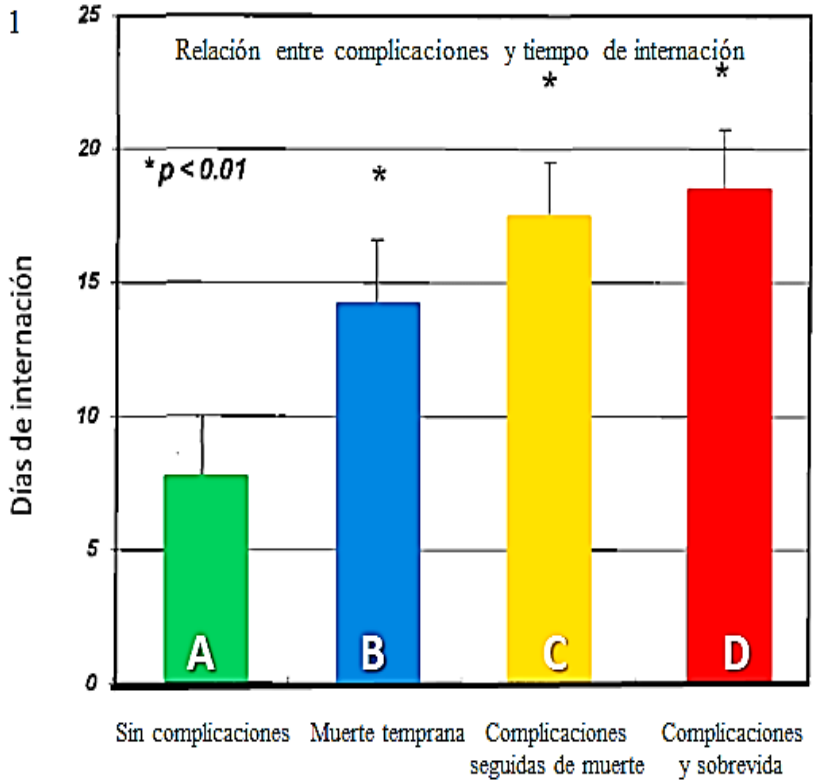
En simultáneo con lo anterior se han incrementado el número y la severidad de las complicaciones postoperatorias lo cual ha impactado en forma negativa en el pronóstico de la cirugía. Una cantidad de evidencias demuestran que la morbilidad postoperatoria constituye una condición preocupante y costosa, tanto desde el punto de vista de la reducción del beneficio de la intervención con una menor expectativa y calidad de

vida para los pacientes que las desarrollan, así como desde una óptica estrictamente económica [1].

Los pacientes que evidencian complicaciones presentan estadías hospitalarias más prolongadas, tanto en áreas críticas como en internación general, consumen un mayor número de recursos del sistema de salud (en forma de asistencia respiratoria mecánica, dispositivos para monitoreo, hemodiálisis, antibióticos, fármacos vasoactivos, rehabilitación, etc.) e incrementan los costos hospitalarios.

En algunas series se ha evidenciado que hasta el cuarenta por ciento del total de los gastos hospitalarios consumidos en la cirugía cardiaca resultan debidos al desarrollo de complicaciones postoperatorias severas (figura 1) [2].

Figura 1



En la figura 1 se ilustra la comparación entre los días de internación ocurridos según el desarrollo o no de complicaciones y mortalidad de los pacientes. En A se observan pacientes sin complicaciones con un menor tiempo de internación, en B pacientes que fallecen tempranamente sin llegar a desarrollar complicaciones severas, en C pacientes con complicaciones graves que fallecen y en D pacientes con complicaciones severas que, finalmente, sobreviven a las mismas. Nótese que estos últimos son quienes presentan el mayor tiempo de internación.

Desde un punto de vista práctico, las complicaciones postoperatorias pueden dividirse

entre aquellas impredecibles, y por ende imposibles de anticipar y las predecibles o esperables y por ende pasibles de prevenir mediante estrategias que eviten o por lo menos limiten su desarrollo. Entre estas últimas se incluye al **síndrome vasopléjico** (SV) o **vasoplegia** postoperatoria (figura 2).

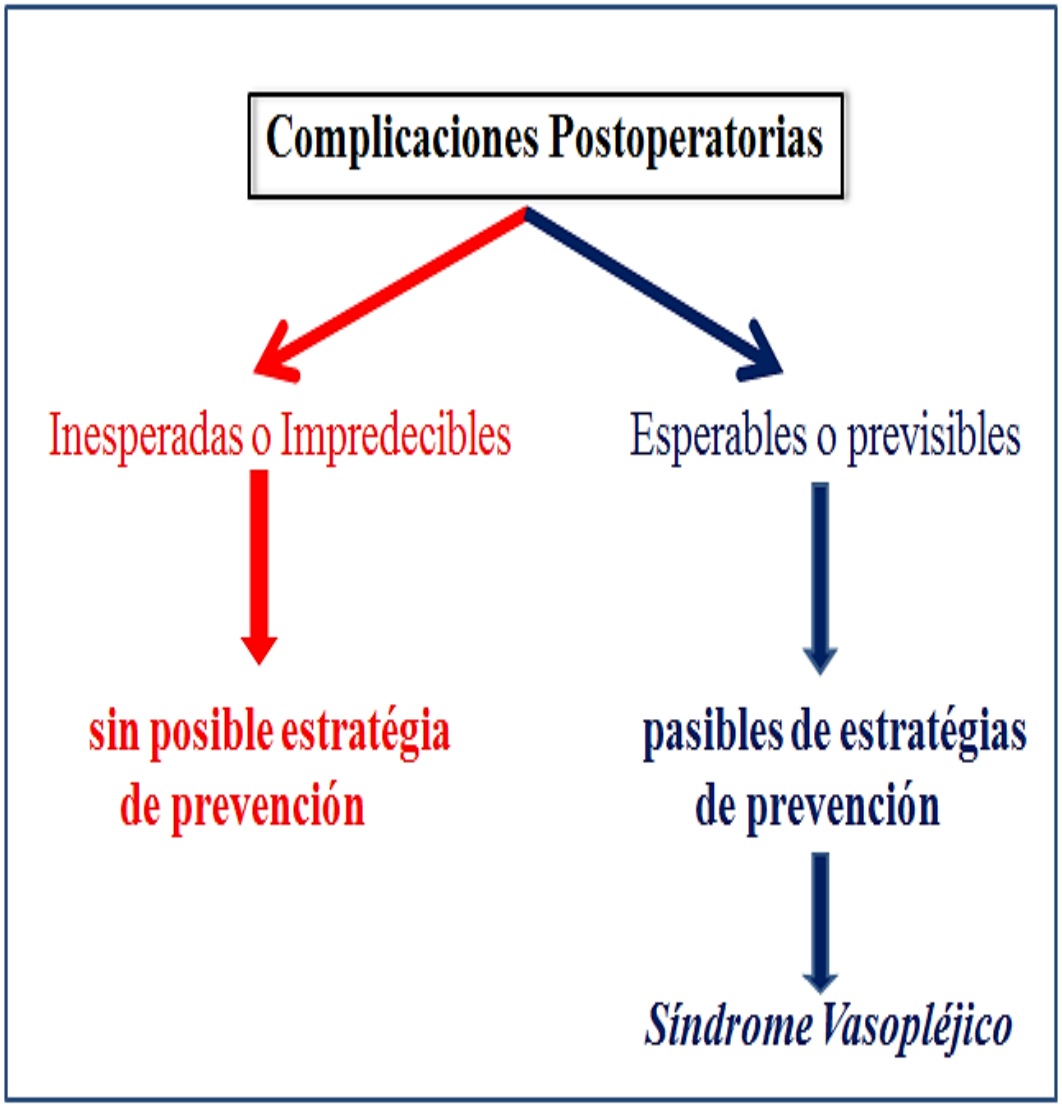


Figura 2: en la figura 2 se observa la distinción entre complicaciones inesperadas y complicaciones esperables, éstas últimas pasibles de prevenir mediante acciones preoperatorias. El Síndrome Vasopléjico se considera dentro de éstas últimas

Formulación del problema

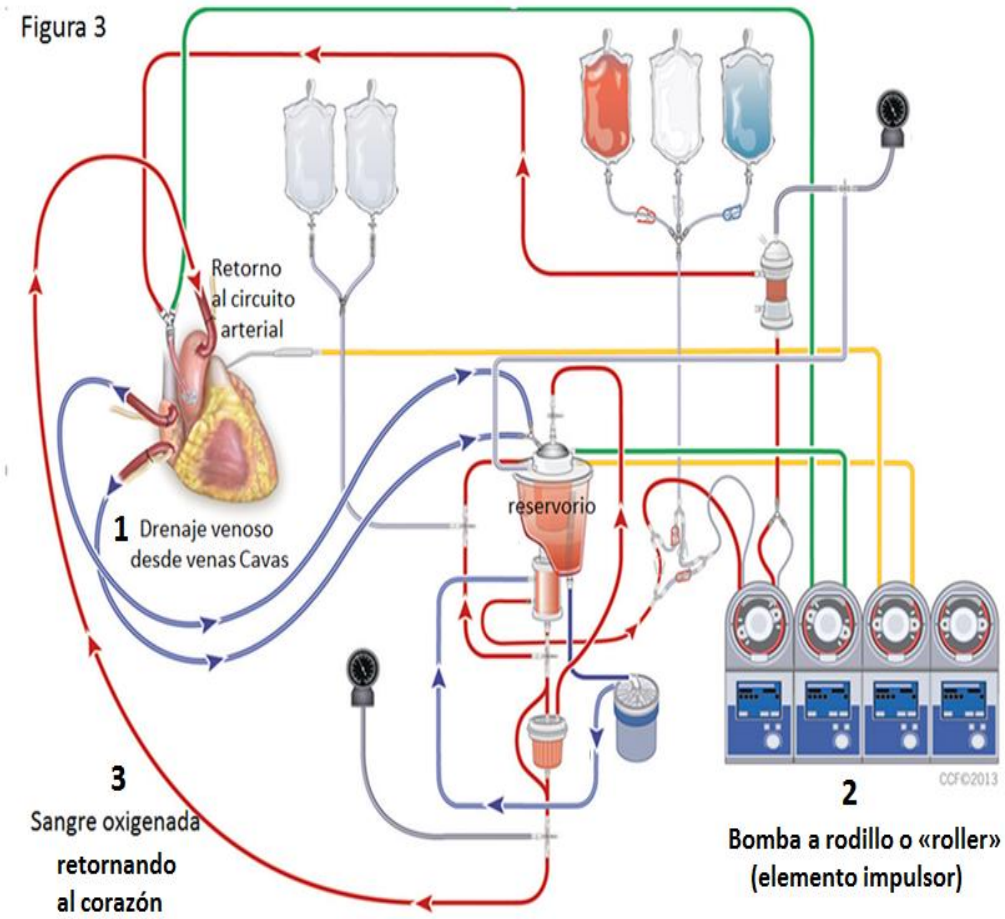
La historia de la cirugía cardiaca se inicia en la década de mil novecientos cuarenta a partir de unos pocos procedimientos que podían realizarse con anterioridad al desarrollo de la circulación extracorpórea (CEC). Diversas condiciones cardiacas complejas no resultaban pasibles de corrección con el corazón latiendo o, aún con este detenido, en el corto tiempo y con el escaso margen de seguridad provistos por la hipotermia, el método de protección utilizado por entonces.

Circulación extracorpórea (maquina corazón- pulmón): La CEC o bypass cardiopulmonar permitió el sostenimiento de la perfusión tisular en simultáneo con la oxigenación de la sangre mediante la conexión entre los circuitos venoso y sistémico, con exclusión del corazón, el cual se detiene con la utilización de una solución rica en potasio (solución cardioplégica), para permitir al cirujano trabajar sobre el mismo. El esquema básico de la CEC consiste en el drenaje de la sangre por medio de cánulas desde el circuito derecho, habitualmente desde la aurícula derecha o desde ambas venas cavas, su movilización por medio de dispositivos (bombas de rodamiento o tipo roller) que la impulsan mediante flujo continuo en su recorrido a través del circuito formado por cánulas, un reservorio sanguíneo, un oxigenador y un intercambiador de calor, y su retorno, ya saturada de oxígeno, al circuito sistémico en la raíz de la arteria Aorta (figura 3) [3-5].

Si bien algunos conceptos elementales sobre circulación artificial habían sido desarrollados durante el siglo diecinueve a partir de observaciones que evidenciaban que la contractilidad muscular podía ser mantenida mediante la perfusión de sangre oxigenada bajo presión, con el sostenimiento de la circulación de los diversos órganos y sistemas, la necesidad de desarrollar dicho sistema devino una realidad recién a comienzos del siglo veinte tras el descubrimiento del sistema de grupos sanguíneos ABO, lo que redujo los inconvenientes vinculados a la incompatibilidad sanguínea, y al desarrollo de la Heparina lo que permitió evitar la coagulación de la sangre circulante dentro del circuito.

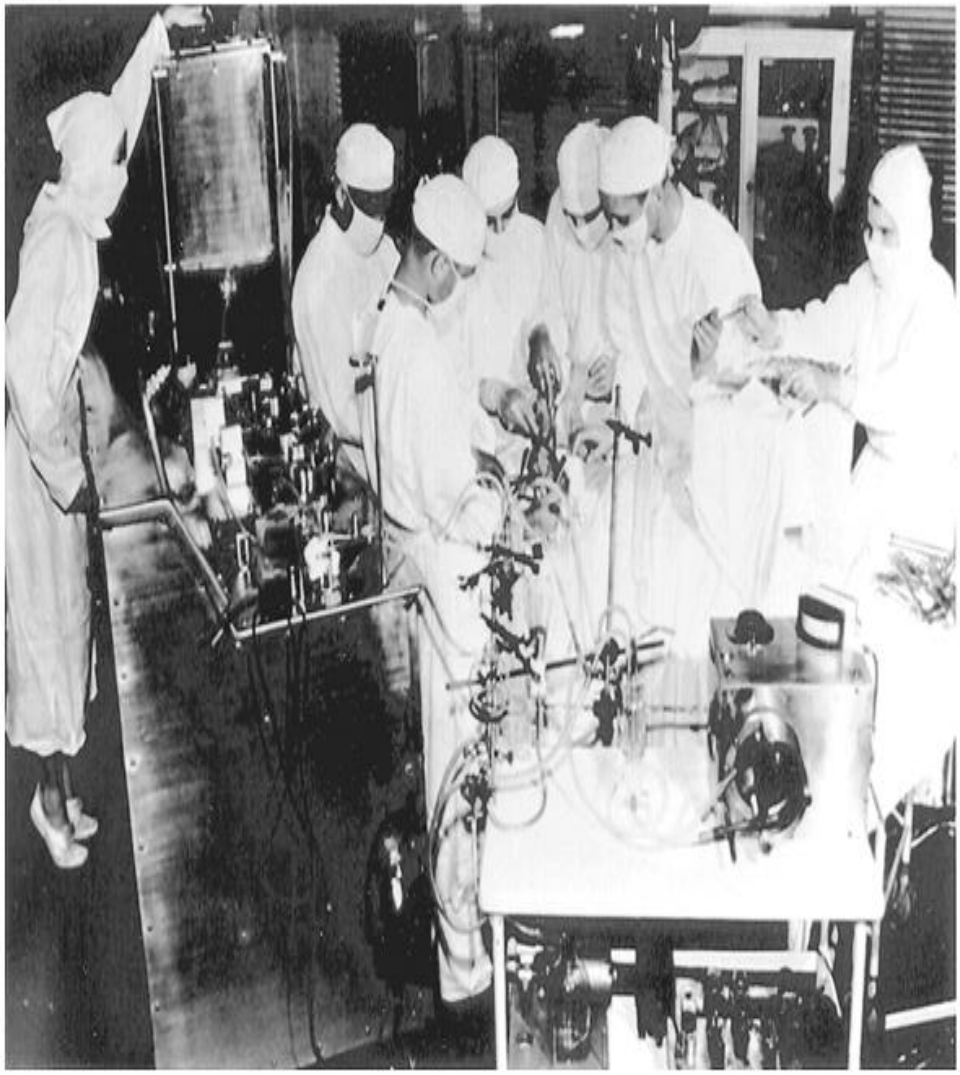
El primer procedimiento exitoso con uso de CEC fue realizado en el Hospital

Jefferson de Filadelfia por **John H Gibbon Jr** el 6 de Mayo de 1953, con el cierre de una comunicación interauricular en una paciente de 18 años, dando comienzo a la realización, más o menos rutinaria, de intervenciones desde el año 1955 por los grupos quirúrgicos encabezados por **John Kirklin** en la Clínica Mayo y por **Walton Lilehei** en Minnesota (figuras 4 y 5) [6-11].



En la figura 3 se ilustra el esquema general de la circulación extracorpórea. La sangre es drenada desde la circulación venosa (1), impulsada a través de bombas roller (2), oxigenada y retornada (3) al circuito sistémico.

Figura 4



En la figura 4 puede observarse (a la izquierda) uno de los primeros modelos de bomba de circulación extracorpórea en ser utilizados (Gibbon-IBM)

El desarrollo de la circulación extracorpórea está considerado como uno de los grandes progresos de la medicina moderna lo que permitió la expansión de la cirugía cardiaca, hasta entonces un procedimiento poco más que experimental reservado a unas pocas instituciones y cuyo limitado suceso dependía de la habilidad y, especialmente, de la velocidad del cirujano y que estaba restringido a la corrección de unos pocos defectos congénitos.

Figura 5

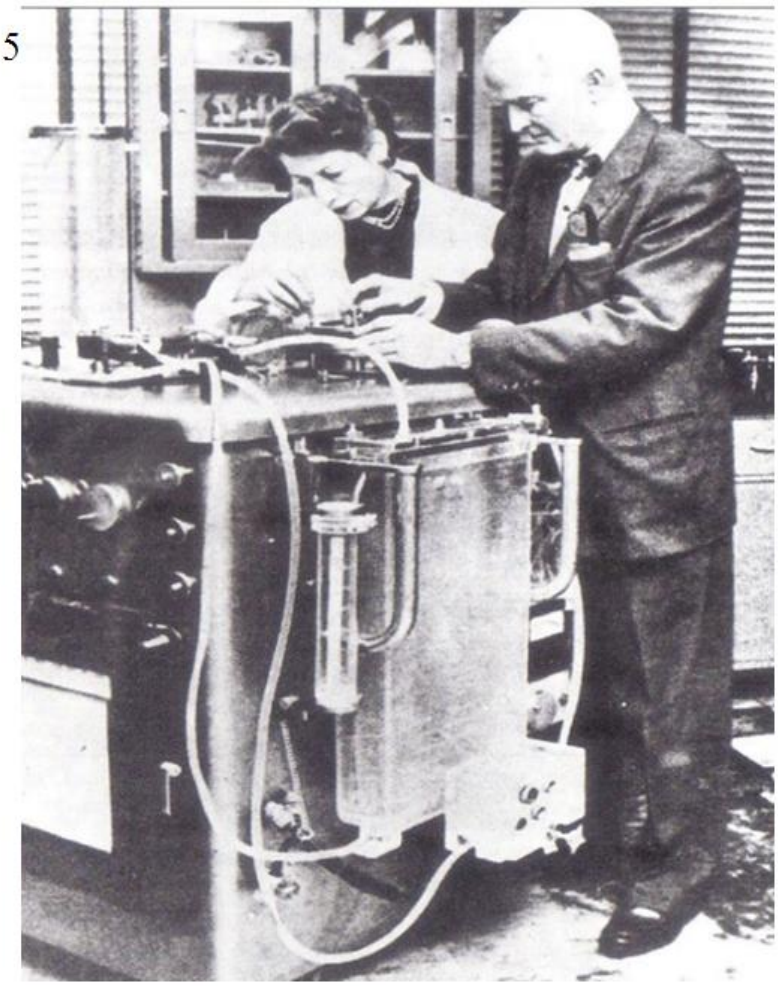


Figura 5: John y Mary Gibbon (desarrolladores de la bomba de circulación extracorpórea) junto a uno de los primeros prototipos.

A partir de la utilización de la CEC y con la posibilidad de efectuar, en forma segura y controlada, procedimientos cada vez más complejos y demandantes con el corazón detenido y sobre un lecho exangüe, la cirugía cardiaca evoluciono pasando a convertirse en una de las intervenciones más frecuentes y normatizadas durante la segunda mitad del siglo veinte, lo cual permitió reparar y reemplazar válvulas cardiacas dañadas, efectuar revascularizaciones coronarias complejas, cirugías de la raíz de la Aorta y posteriormente el reemplazo cardiaco mediante el trasplante del órgano (figura 6) [12-18].

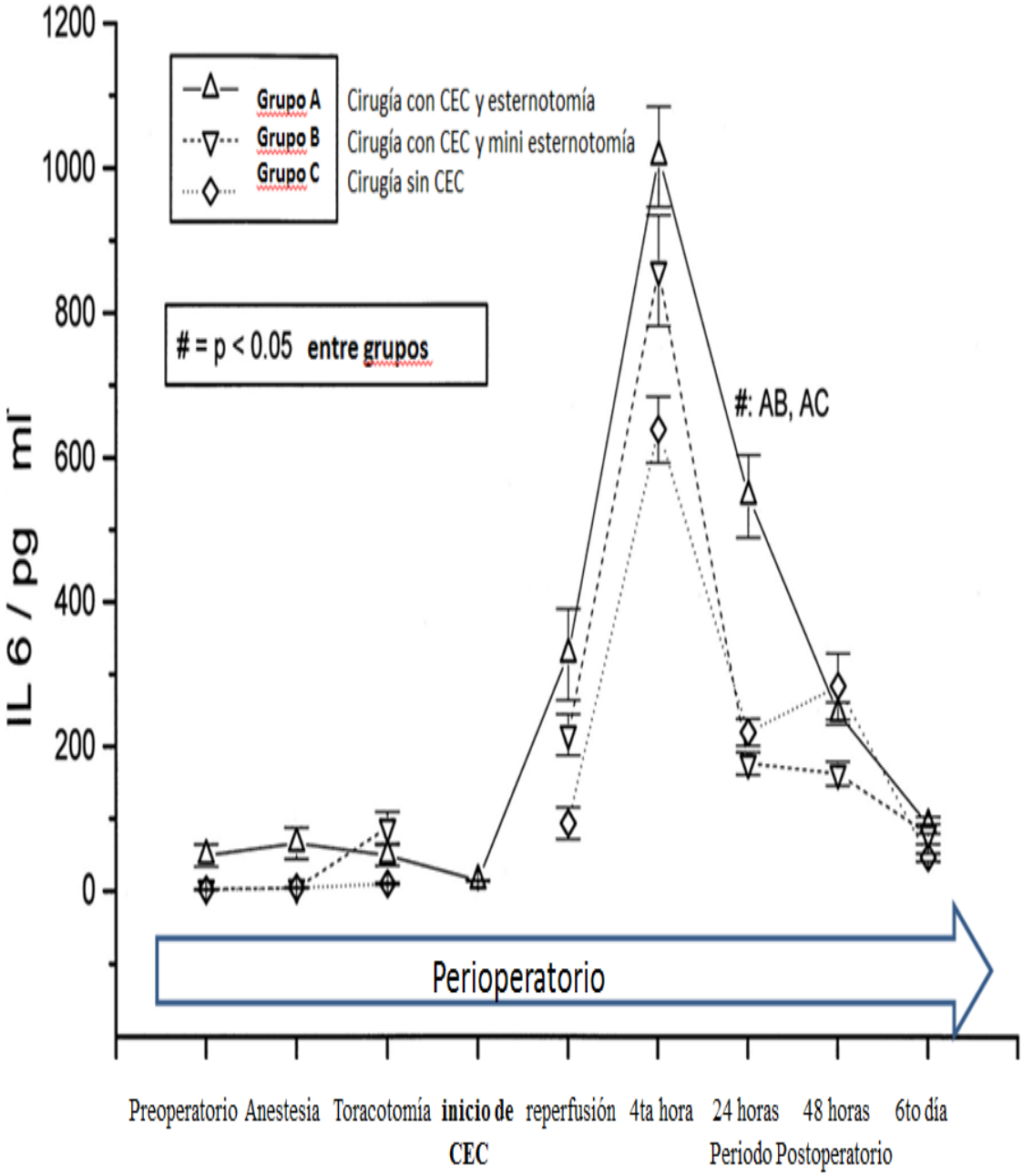
Figura 6



La figura 6 permite observar una imagen moderna de la bomba de circulación extracorpórea (en el centro) a cargo del perfusionista, mientras que sobre la derecha se encuentra el cirujano cardiovascular.

Respuesta inflamatoria asociada a la CEC: A pesar de los beneficios evidentes que acompañaron a la implementación de la CEC, el procedimiento no resulto exento de presentar complicaciones. Entre las mismas fue observado el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica expresada, en la mayoría de los casos, por el incremento de marcadores de laboratorio tales como glóbulos blancos, citoquinas pro-inflamatorias (interleuquinas-IL-1, IL- 6, factor de necrosis tumoral alfa), proteína C-reactiva, la activación de diversas fracciones del complemento (fundamentalmente C3 y C5) y factores de la coagulación, entre otros (figuras 7 a 9) [19-25].

Figura 7 Respuesta humoral a la circulación extracorpórea



La figura 7 expresa los niveles de Interleuquina 6 (IL-6) valorados en distintos momentos del perioperatorio evidenciando su incremento a partir del inicio de la circulación extracorpórea (CEC) y su mantenimiento elevado en las primeras horas postoperatorias. Comparación entre 3 grupos, el grupo A operado con circulación extracorpórea (CEC) y esternotomía, el grupo B con CEC y mini-esternotomía y el grupo C intervenido sin CEC.

Dicha respuesta inflamatoria adquirió, en algunos pacientes, una expresión clínica

distintiva como en el síndrome de distress respiratorio del adulto y el SV o vasoplegia postoperatoria [26-27].

Figura 8 Respuesta humoral a la circulación extracorpórea

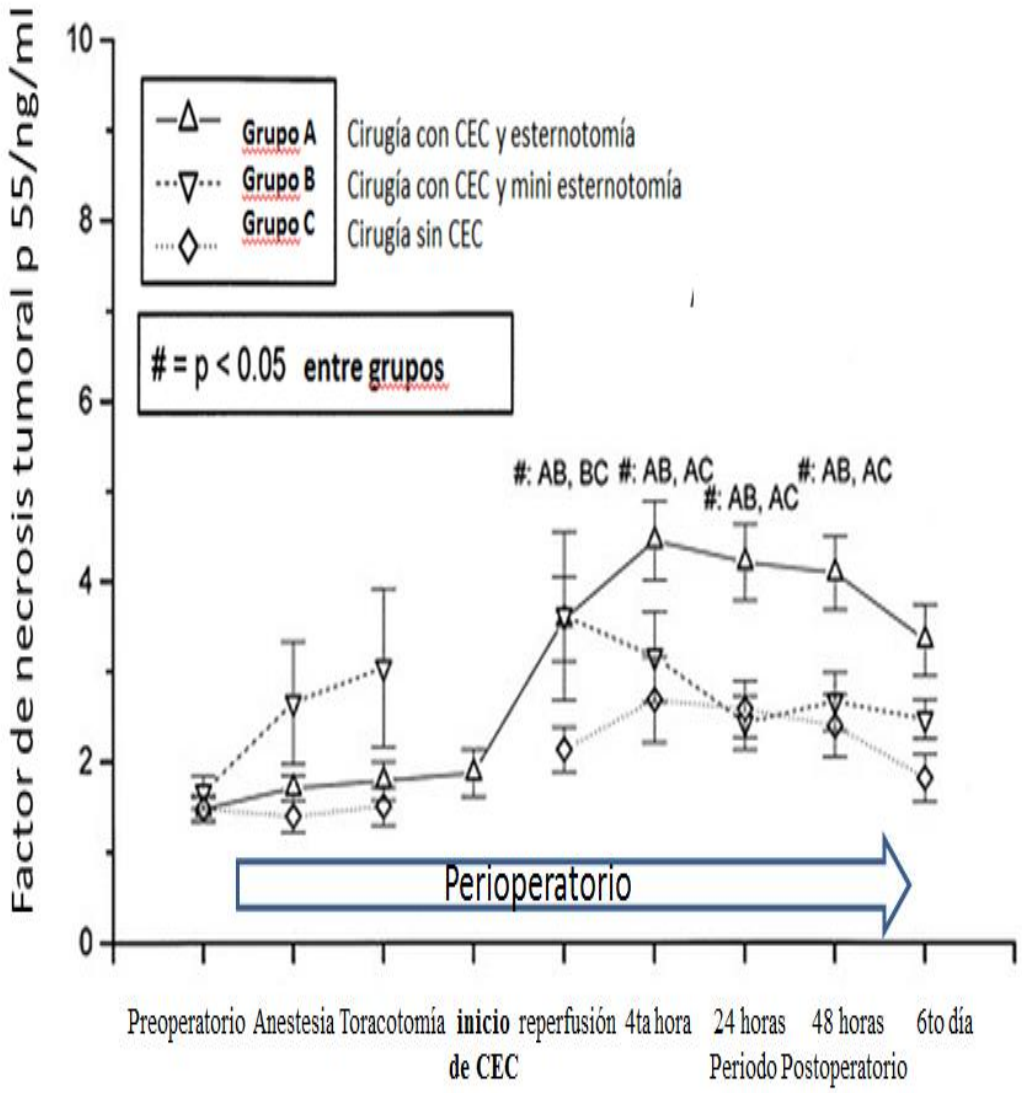
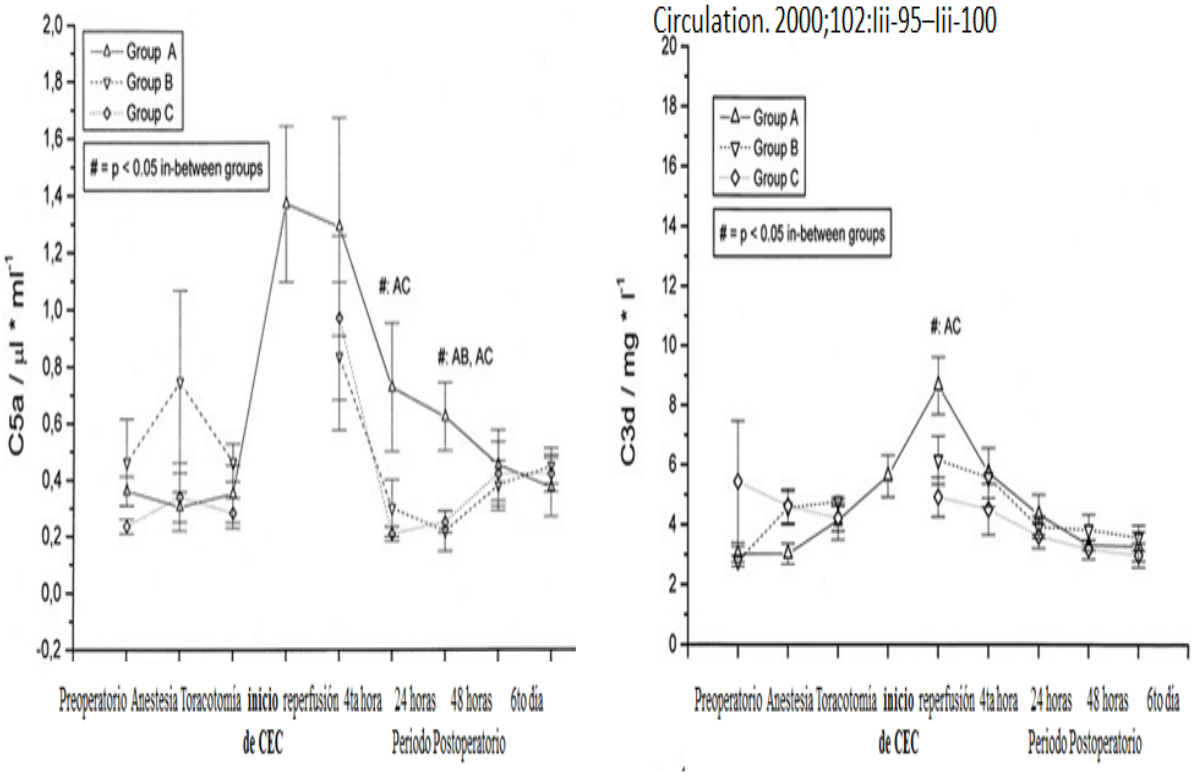


Figura 8: La figura 8 valora niveles de Factor de necrosis tumoral valorados en distintos momentos del periodo perioperatorio evidenciando su incremento a partir de la circulación extracorpórea (CEC) y continuando en las primeras horas postoperatorias.

Figura 8 Respuesta humoral durante la CEC- Incremento de factor 5 (C5) y factor 3 (C3) del Complemento

Diegeler A et al.
Circulation. 2000;102:Iii-95–Iii-100



La figura 8 representa los incrementos de las fracciones C3 y C5 a lo largo del periodo perioperatorio demostrando el aumento de los mismos con el inicio de la circulación extracorpórea

Síndrome vasopléjico postoperatorio: Si bien la vasoplegia como tal había sido descripta previamente en condiciones como la anafilaxia o la sepsis, su consideración en el marco de la cirugía cardiaca representa una situación relativamente reciente y que se inicia tras la publicación de **Gomes y cols**, en 1994, quienes reportaron un grupo de 6 pacientes intervenidos bajo CEC los cuales desarrollaron un cuadro clínico-hemodinámico caracterizado por hipotensión arterial severa con presiones de llenado intracardiacas (presión venosa central-PVC- y presión capilar pulmonar-PCP) bajas, un índice cardiaco (IC) normal o elevado y resistencias vasculares sistémicas (RVS) descendidas y quienes

requirieron, durante varias horas, de soporte vasopresor, siendo empleada (la catecolamina) Noradrenalina, en vista de la refractariedad evidente a la expansión con volumen.

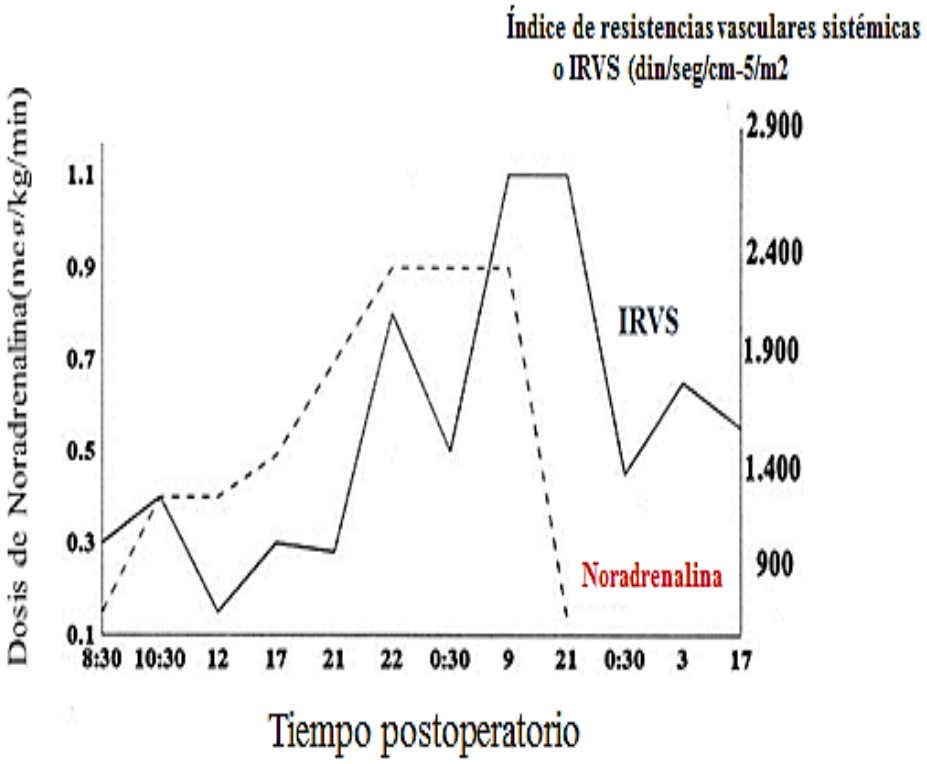
La condición, que fue caracterizada como un "nuevo dilema" en cirugía cardiaca, se consideró como parte integrante del síndrome post-perfusión y fue acuñada, por primera vez, la expresión **vasoplegia postoperatoria** (Tabla I y Figura 10). En una serie posterior, que incluyo 16 casos, los autores corroboraron un hallazgo semejante [28-29].

Tabla I Características clínico-hemodinámicas en la descripción original de vasoplegia postoperatoria

Característica	Valores
• Hipotensión arterial	TAM 40 to 65 mm Hg
• Presiónes de llenado intracardiacas bajas	Presión capilar pulmonar 4-11 mm Hg
• Índice cardiaco normal o elevado	IC 2.97 to 3.82 L/min/m^2
• Resistencias sistémicas descendidas (Índice de resistencias sistémicas)	700 to 1200 din/seg/crrr^{-5}/ m2
• Tratamiento vasopresor	Requerimiento variable de Noradrenalina

Tomado de Gomes W y cols
J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107(3):942-3

Figura 10



En la figura 10 esta graficada la evolución postoperatoria de las resistencias sistémicas (valoradas como IRVS, en la línea entera) y el requerimiento vasopresor (línea punteada) en la descripción original del síndrome vasopléjico postoperatorio efectuada , en 1994, por Gomes y cols.

A partir de las descripciones referidas y en función del incremento del número de reportes, la vasoplegia postoperatoria paso a ser considerada como una complicación establecida de la cirugía cardiaca, cuya incidencia era variable entre el 5 al 20% (figura 11)

[30,28,31,19,32-33].

Figura 11

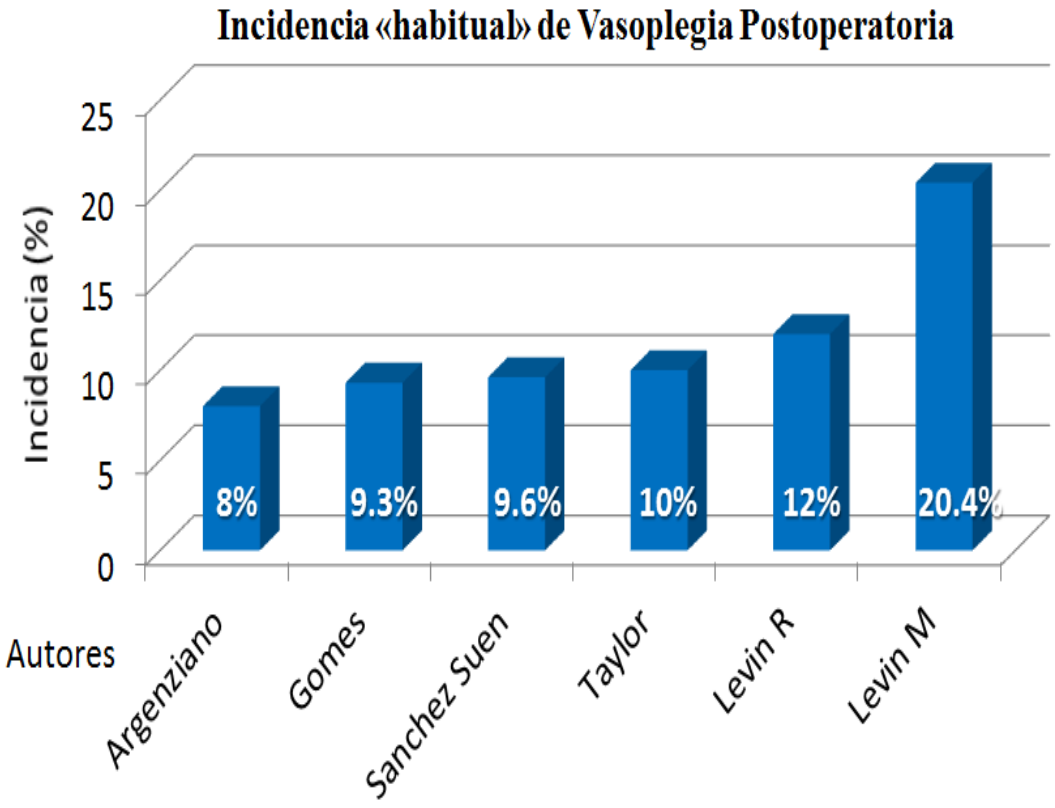


Figura 11 : La figura 11 expresa la incidencia, considerada normal, de vasoplegia de acuerdo a los autores mencionados.

Observaciones posteriores detectaron que, en algunas poblaciones específicas, su incidencia resultaba muy superior a dichos porcentajes, y que podía llegar a manifestarse en más de la mitad de los pacientes intervenidos, entre quienes se incluyeron a aquellos portadores de deterioro severo de la función ventricular izquierda (FSVI), a pacientes bajo tratamiento preoperatorio prolongado con fármacos inhibidores de la enzima convertidora (IECA), Amiodarona o antagonistas cálcicos, o bajo la utilización de Heparina

endovenosa, así como a los pacientes intervenidos de cirugías valvulares (plásticas o reparaciones y reemplazos valvulares), y a aquellos sometidos a los diversos tipos de cirugías de la insuficiencia cardiaca (ICard), incluyendo a procedimientos de reparación o reconstrucción ventricular (procedimiento de Door, plástica mitral), trasplante cardiaco e implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI-figura 12-) [33-40].

Figura 12 **Estudios con incidencia «elevada» de Vasoplegia postoperatoria**

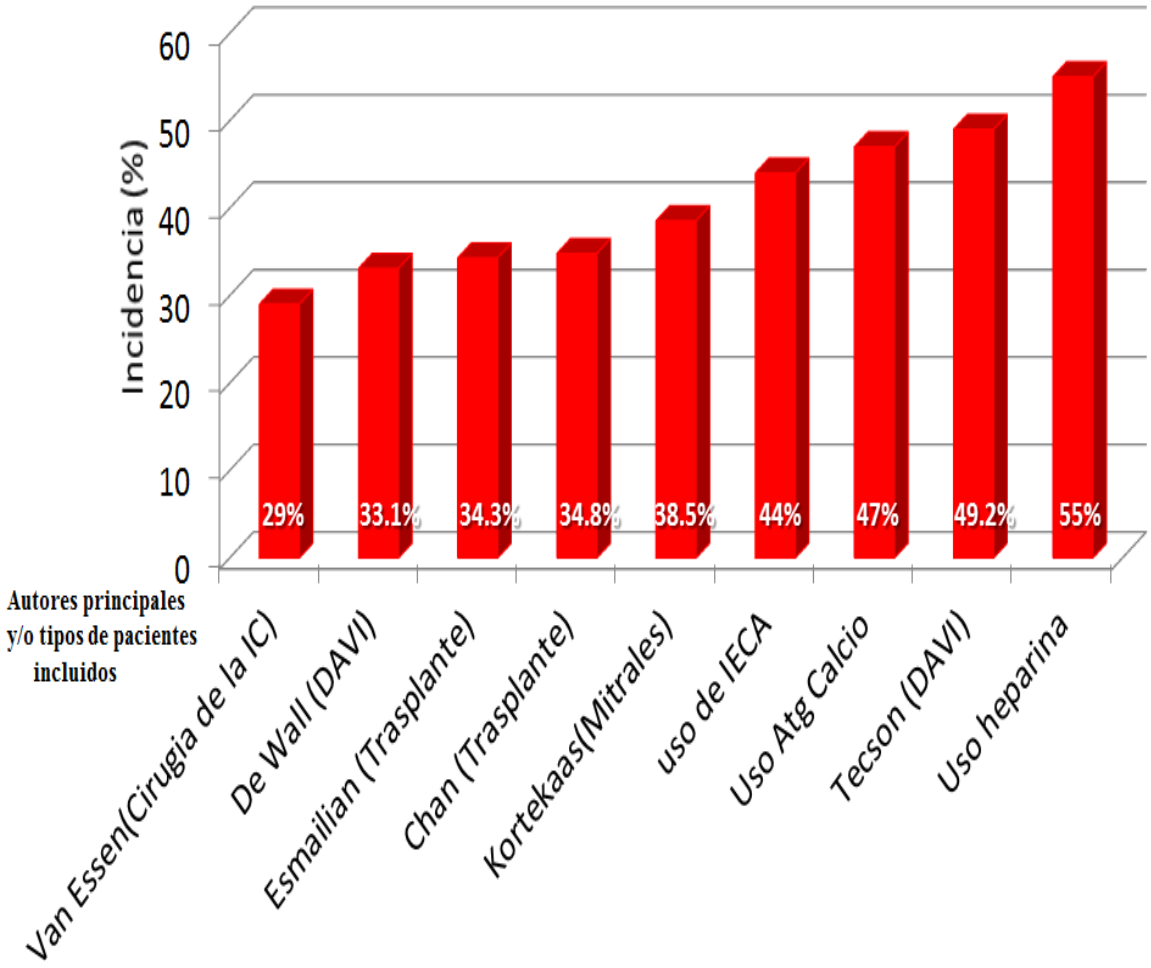


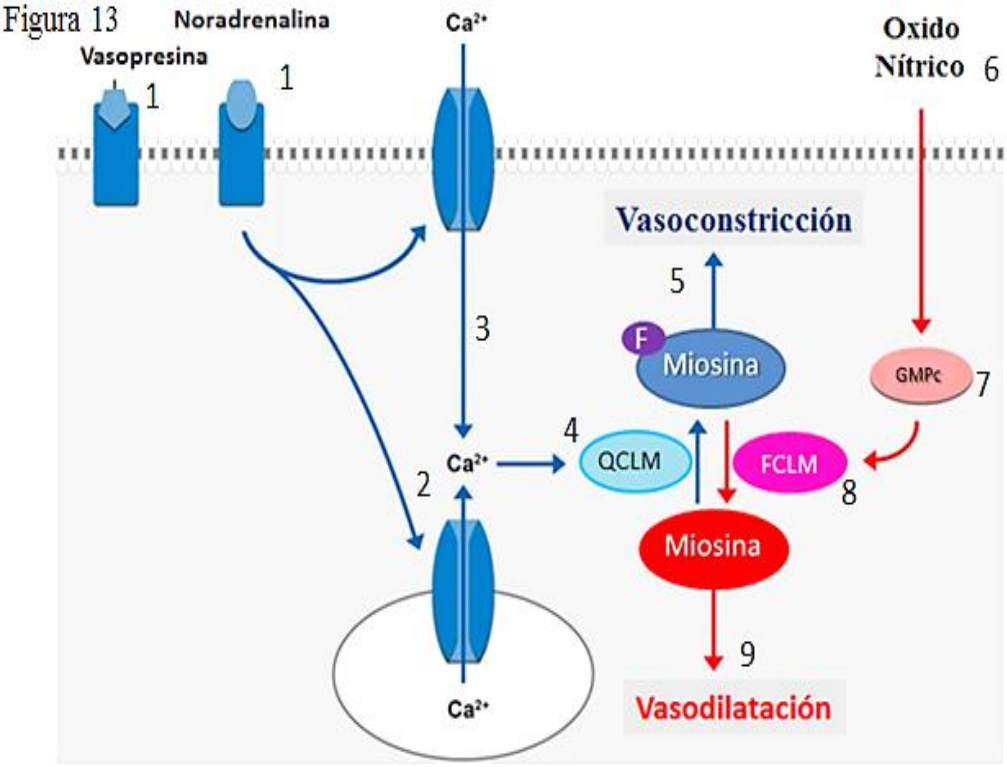
Figura 12 : la figura 12 muestra diversos estudios con incidencia elevada de vasoplegia postoperatoria
IC: Insuficiencia Cardiaca
IECA: inhibidores de enzima convertidora
Atg Calcio: antagonistas del Calcio
DAVI: dispositivos de asistencia ventricular izquierda

Si bien existen algunas variaciones en la definición estricta del SV postoperatorio el cuadro resulta caracterizado por la combinación de hipotensión arterial secundaria al

descenso de las RVS, en presencia de un IC normal o elevado (lo que descarta un origen cardiogénico del cuadro) y necesidad de vasopresores, muchas veces con falta de respuesta a los mismos. Dicha refractariedad es una consecuencia de un defecto del musculo liso vascular para contraerse ante estímulos endógenos normales o efectos exógenos.

Normalmente la célula muscular lisa se contrae secundariamente a la unión de uno o varios ligandos (Noradrenalina, Vasopresina, etc.) a un receptor ubicado en la superficie de dicha célula. Esta unión activa un proceso de transducción de señales cuya consecuencia resulta el incremento del calcio (Ca2+) intracelular, tanto por ingreso desde el retículo sarcoplásmico como desde el exterior a través de canales de Ca2+ dependientes de voltaje (figura 13).

Figura 13



La figura 13 ilustra acerca del mecanismo «fisiológico» de la vasoconstricción. El contacto de ligandos con receptores de membrana (1) activa una transducción de señales que incrementa el Calcio (Ca2+) intracelular, por liberación desde el retículo sarcoplásmico (2) e ingreso del exterior (3). El Ca2+ se une a Calmodulina provocando la fosforilación (4) de la cadena ligera de la Miosina (QCLM) la que activa a la Miosina y genera vasoconstricción (5). Por el contrario, el efecto de vasodilatadores como el Oxido Nítrico(6) vía GMPc (7) activan a la fosfatasa (8) de la cadena ligera de Miosina (FCLM) inactivando a la Miosina con la subsecuente vasodilatación (9).

La Tabla II refiere algunas características diagnosticas del síndrome vasopléjico en diversos estudios y los vasopresores que fueron utilizados en los mismos, con sus dosis [39, 41, 32, 30, 29, 42].

Tabla II Características de estudios sobre Síndrome Vasoplejico Postoperatorio y vasopresores utilizados

Autor principal	Número pacientes	Diseño	Tension Arterial media (mm Hg)	Resistencias Sistémicas (din/seg/cm-5)	Índice Cardíaco (L/min/m2)	Vasopresor empleado (mcg/kg/min)
Mekontso-Dessap	36	Caso-control	< 70	< 1400	> 2.5	Dopamina > 10
Leyh	54	Observacional	< 60	< 600	> 4	Noradrenalina > 0.5
Levin	56	Aleatorizado	< 50	< 800	> 2.5	Noradrenalina 0.73
Argenziano	11	Observacional	< 70	no definidas	> 2.5	Noradrenalina-dependientes
Gomes (1998)	16	Observacional	40-55	330-400	2.93-7.73	Noradrenalina 0.12-5.0
Gomes (off pump)	4	Observacional	40-51	675/1159	3.5-4.2	Noradrenalina 0.15-4.0

Fisiopatología del SV postoperatorio: La fisiopatología del cuadro es compleja y multifactorial con la participación de diversas condiciones concurrentes durante la cirugía cardiaca incluyendo la circulación de la sangre sobre superficies no fisiológicas (cánulas,

oxigenadores, reservorios y bombas), el empleo de hemodilución, el uso de flujo circulatorio continuo (y por ende no fisiológico), la hipotermia, fenómenos de isquemia y reperfusión, una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada, el uso de fármacos anestésicos, la utilización de Heparina y Protamina y el propio trauma quirúrgico, entre otros.

En 1996 **Speziale y cols** detectaron, en base a la reacción de Griess, niveles plasmáticos elevados de metabolitos del **óxido nítrico** (ON) en pacientes que desarrollaban SV postoperatorio y plantearon un rol del mismo como mediador en el cuadro. Los autores fueron los primeros en sugerir la utilidad de la inhibición del ON como una opción terapéutica en la vasoplegia postoperatoria [43].

El ON constituye un intermediario en diversas funciones biológicas, el cual ejerce acciones como mensajero molecular, regulando la transcripción de genes y la traslación de ácidos nucleicos y que colabora en la transmisión neuronal mientras que participa, además, de la regulación del tono vascular y en la fisiopatología del shock, cuando su producción ocurre en exceso [44].

El ON es generado por la familia de enzimas **Óxido Nítrico sintetása** (ONs) de la cual se han identificado tres isoformas diferentes, la **ONs neuronal**, la **ONs endotelial** y la **ONs inducible (ONsi)**, esta última involucrada en el proceso de vasodilatación. Todas las isoformas de la enzima utilizan L-Arginina como sustrato con actividad del agente oxido-reductor NADP como cofactor, en un proceso de dos reacciones, en la primera la L-Arginina es hidroxilada a N-hidroxi-L-Arginina y en la segunda este producto es oxidado a L-Citrulina y ON [44-45] .

La expresión de la ONs inducible resulta regulada por diversos factores como citoquinas, interleuquinas y lipopolisacardidos bacterianos y si bien la enzima fuera inicialmente identificada en macrófagos, posteriormente, su existencia fue reconocida en prácticamente todos los tipos celulares. La sobreproducción de ON está implicada en diversas formas de

shock vasodilatador como la sepsis, las reacciones anafilácticas y el SV postoperatorio, y resulta evidente por la alteración (reducción) del tono vascular con vasodilatación arteriolar e hipotensión con una pobre o directamente nula respuesta a los fármacos vasopresores [44-45] .

El ON generado actúa mediante la activación de la enzima citosólica **Guanilato-ciclasa** (GC) la cual cataliza la conversión del nucleótido Trifosfato de Guanosina (GTP) a Monofosfato de Guanosina cíclico (GMPc). Este, a su vez, interactúa tanto con una proteín-quinasa dependiente del GMPc, con canales de Ca2+ regulados por GMPc y con una fosfodiesterasa (que es también dependiente de GMPc) todo lo cual lleva a la inhibición de la entrada de Ca2+ al citoplasma y favorece su captación por el retículo sarcoplásmico. La consecuente reducción de los niveles de Ca2+ libre intracelular bloquean la estimulación de la quinasa de la cadena ligera de la Miosina (la que es dependiente de calcio y calmodulina) y antagoniza la contracción del musculo liso [44-47] .

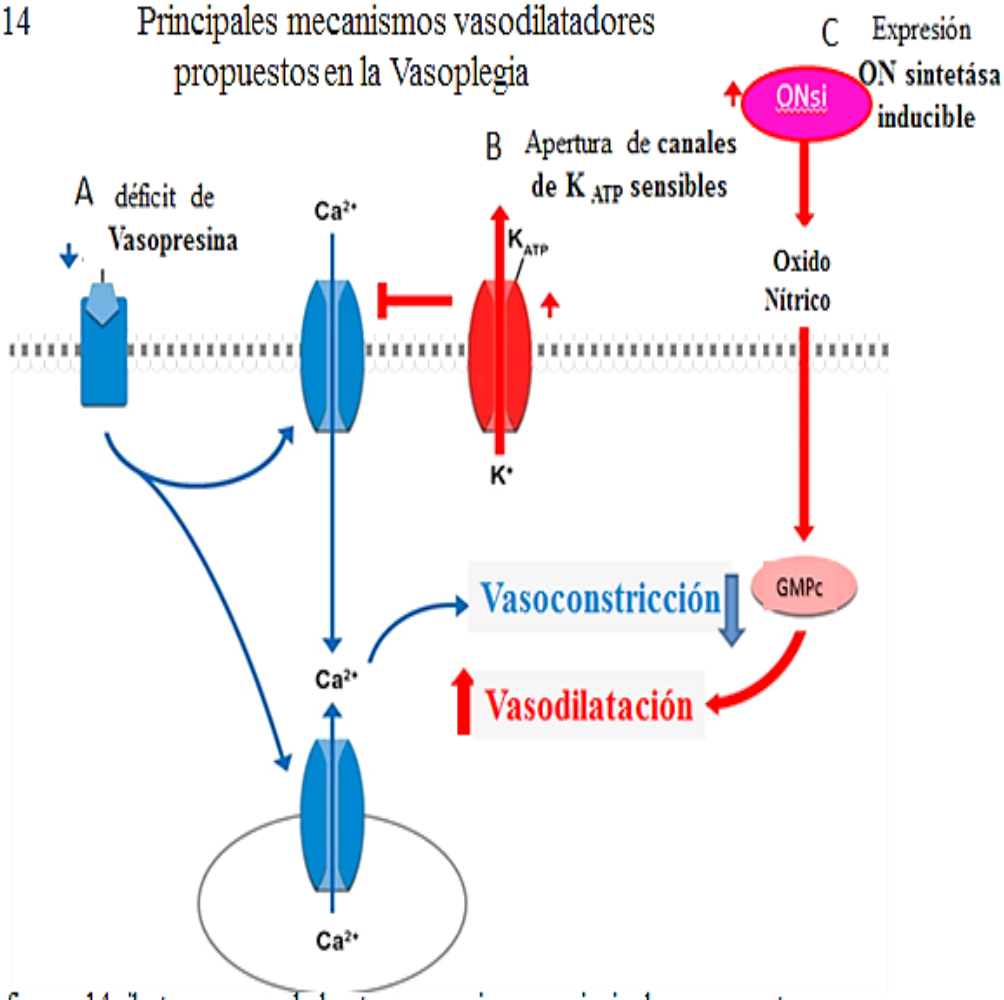
Además de la citada cascada ON-GMPc, existen otros mecanismos que han sido propuestos como concurrentes o complementarios en el desarrollo del SV, como la activación de canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}), los que también se ubican en la membrana celular del musculo liso vascular. Como se expresara previamente, al ocurrir la despolarización de estas células, los canales de Ca2+ dependientes de voltaje se abren favoreciendo la entrada de Ca2+ y la vasoconstricción, mientras que, por el contrario, la hiperpolarización**,** inactiva a dichos canales y activa a los canales K_{ATP} con un eflujo de potasio que genera aun mayor hiperpolarización de membrana y mayor inactivación de canales de Ca2+ con inducción de vasodilatación [47].

En condiciones fisiológicas los canales K_{ATP} se encuentran cerrados pero se abren ante situaciones como un descenso en la concentración intracelular de ATP o el incremento del lactato o hidrogeniones, hechos comúnmente observados ante condiciones de hipoxia o estrés metabólico. El péptido atrial natriurético, la adenosina y el incremento de los niveles

de ON pueden, también, generar la apertura de los referidos canales K_{ATP} .

Una deficiencia de Vasopresina puede participar en la menor capacidad del musculo liso vascular para contraerse. En pacientes con vasoplegia postoperatoria ha sido posible determinar niveles prequirúrgicos elevados de **Copeptina**, un precursor de la Vasopresina, mientras que, por el contrario, niveles postoperatorios reducidos de la misma han sido detectados. Los tres mecanismos principales propuestos para la vasodilatación de la vasoplegia se observan en la figura 14 [47].

Figura 14 Principales mecanismos vasodilatadores propuestos en la Vasoplegia

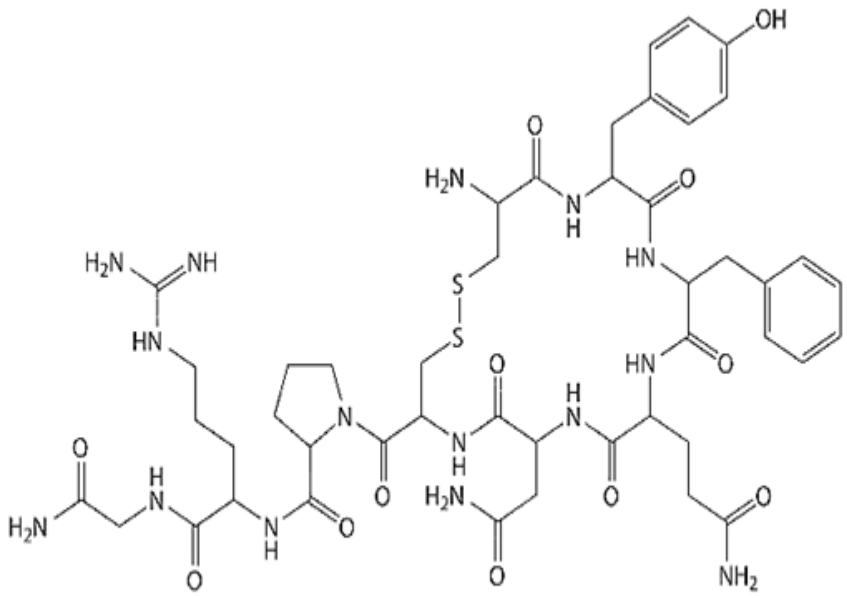


La figura 14 ilustra acerca de los tres mecanismos principales propuestos como responsables de la vasoplegia. En A el déficit de Vasopresina, en B la apertura de canales K_{ATP} sensibles y en C la activación de la ONs inducible

Autores como **Orozco Viñasco** y cols, además de jerarquizar la vía ONs-GC-GMPc plantearon la participación de la **Bradiquinina** la cual promovería la liberación de otros factores hiperpolarizantes derivados del endotelio, tales como el ácido epoxieicosatrienoico y el peróxido de hidrogeno, los que activarían, en una forma diferente, a canales K_{ATP} sensibles con inhibición de la apertura de los canales de calcio y resistencia a las catecolaminas [47-49].

Una forma sintética de **Vasopresina** (figura 15) ha sido valorada como tratamiento de rescate en diversas formas de shock vasodilatador, entre ellas la vasoplegia postoperatoria habiéndose considerado incluso su utilización profiláctica, en el periodo preoperatorio, por autores como **Papadopoulos y cols** y por **Hasija y cols** en pacientes operados bajo uso preoperatorio de fármacos IECA. En ambos estudios pudieron determinarse un mejor perfil hemodinámico y una reducción del requerimiento de fármacos vasoactivos, entre los pacientes tratados con Vasopresina [50-51] .

Figura 15 Vasopresina



La figura 15 ilustra la formula química de la Vasopresina u hormona antidiurética

Debe tenerse en cuenta que el uso de **Vasopresina** se asocia frecuentemente a complicaciones debido a un potente efecto vasoconstrictor sistémico con riesgo de isquemia tisular y el hecho que, debido a su corta vida media, se requiere de una titulación constante de la misma.

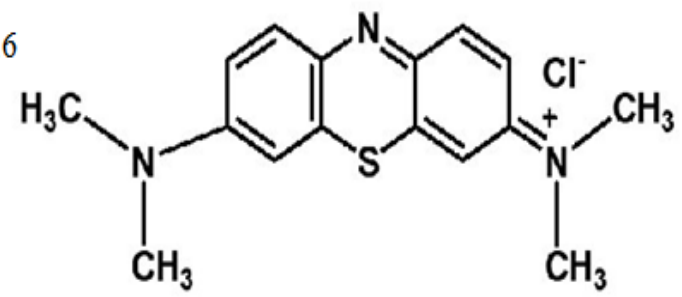
Además, la Vasopresina evidencia efectos estimulantes inespecíficos sobre todos los tipos de receptores a la misma con la subsecuente retención de líquido y riesgo de hiponatremia y presenta un costo económico muy elevado. En el estudio **VASST** (*Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock*) si bien la Vasopresina logro reducir la utilización de Noradrenalina no evidenció efectos beneficiosos sobre la mortalidad [52].

También, debe destacarse el hecho que autores como **Del Ducca y cols** evidenciaron, en pacientes con vasoplegia postoperatoria, la refractariedad a la acción de la Vasopresina lo que llevo a la necesidad de utilización de Azul de Metileno para revertir la condición [53].

Azul de Metileno: El **Azul de Metileno** (AM) o Cloruro de Metiltionina, es un derivado fenotiazinico desarrollado en 1876 por Heinrich Caro y que fuera utilizado, inicialmente, como tratamiento de la malaria, rol del cual fue desplazado por la **Cloroquina**. El AM represento el primer fármaco de elaboración totalmente sintética y constituyo la molécula precursora de diversos fármacos quimioterápicos, antibióticos y algunos neurolépticos como, por ejemplo, la **Clorpromazina** [45].

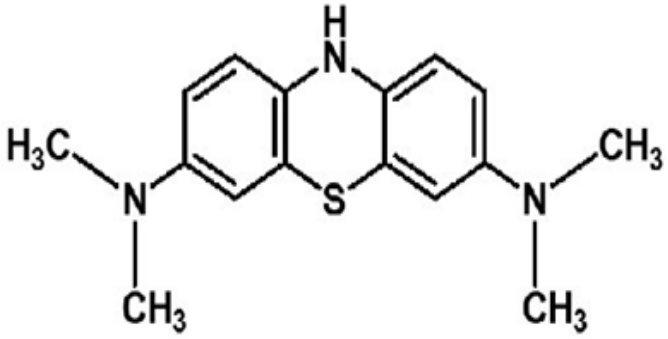
Se presenta como una solución azul verdosa, inodora, que es soluble en agua, alcohol y cloroformo con un peso molecular de 319 $g.mol^{-1}$ y un pH de 3. Tanto su administración endovenosa como por vía oral han demostrado una farmacocinética multi-compartimental y una vida media plasmática de 5-6 horas. En los glóbulos rojos y tejidos periféricos, el AM es reducido a su principal metabolito (65-85%) el Azul de Leucometileno **(figura 16).** Este es excretado en forma predominante en la orina pero también por bilis y materia fecal. La fracción no metabolizada del fármaco es eliminada por la orina y le confiere un típico color azul verdoso [46].

Figura 16



Azul de Metileno

(Color Azul)



Azul de Leucometileno

(Incoloro)

En la figura 16 se observan el Azul de Metileno y su principal metabolito el Azul de Leucometileno.

Para su empleo endovenoso es preparado en solución, en agua estéril, al 1 % (10 mg/ml- figura 17).

La principal utilización contemporánea del fármaco es en el tratamiento de la metahemoglobinemia, en función de su actividad reductora además de emplearse como antagonista de la neurotoxicidad generada por **Isofosfamida**, como un antídoto en la intoxicación por cianuro, para la visualización quirúrgica de las trompas de Falopio, como un marcador tumoral y, también, en el priapismo. Actualmente es investigado, en estudios de fase II, como tratamiento de formas leves a moderadas de Alzheimer y su rol en el paludismo ha sido recientemente reconsiderado debido el desarrollo de formas resistentes a la Cloroquina [54-60].

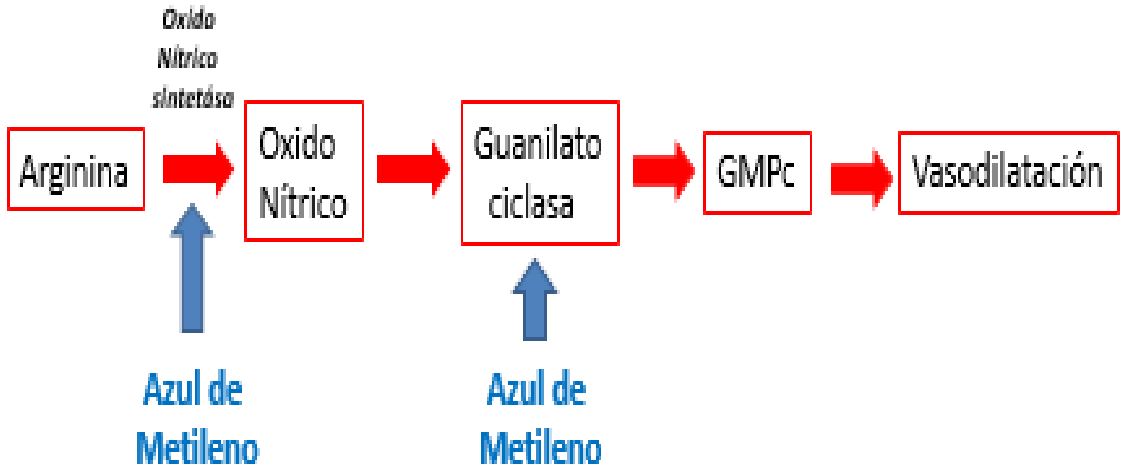
Figura 17



La figura 17 muestra dos formas diferentes de Azul de Metileno preparado en solución al 1%, listo para su utilización endovenosa

Basado en su capacidad de competir por las enzimas ONSi y Guanilato-ciclasa el AM fue valorado, tanto experimental como clínicamente, en el tratamiento de diversas formas de shock distributivo incluida la vasoplegia postoperatoria en la cual se hicieron evidentes diversos efectos beneficiosos, los que variaron desde una mayor estabilidad hemodinámica, un requerimiento menor de vasopresores hasta la reducción de la morbilidad y de la mortalidad postoperatorias (figura 18) [61-70].

Figura 18



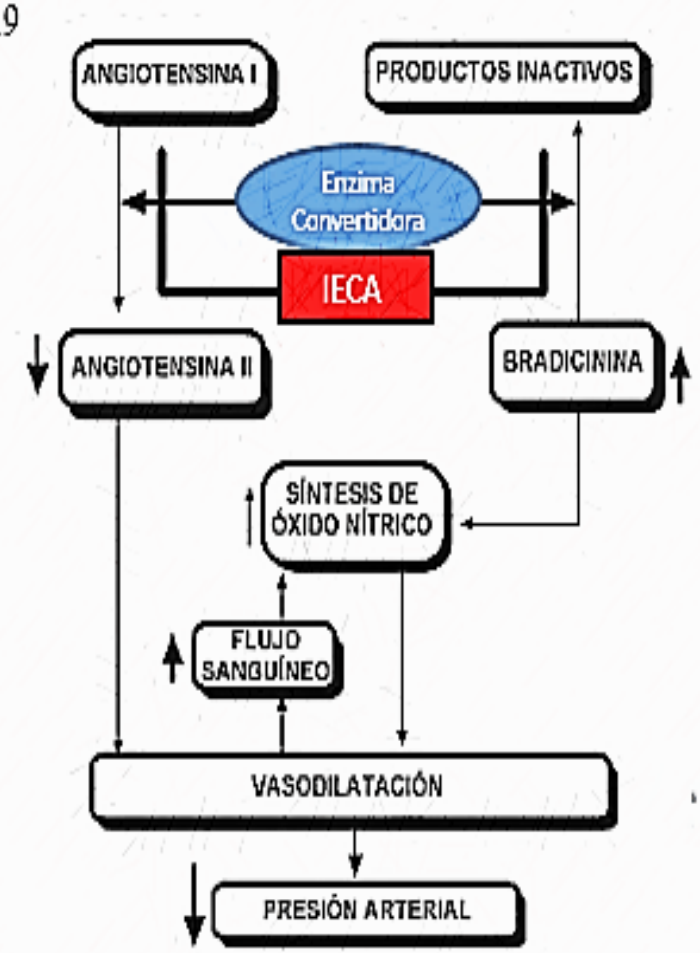
La figura 18 muestra los sitios de acción del Azul de Metileno dentro de la «cascada» Oxido-Nítrico-GMPc

La utilización más estudiada del AM en SV postoperatorio ha sido en pacientes bajo tratamiento crónico con fármacos IECA, en los cuales se ha demostrado que el uso crónico y la consecuente acumulación tisular de los mismos contribuyo al desarrollo de un tono vascular reducido. La enzima convertidora de angiotensina, también conocida como convertasa o quininasa II, se ubica en una "encrucijada" metabólica y representa el paso final enzimático en la producción de **Angiotensina II**, con potente efecto vasoconstrictor, a partir de **Angiotensina I**.

La enzima convertidora constituye, además el principal factor inactivador de la **Bradiquinina** por lo cual su inhibición causa tanto una reducción en los niveles de Angiotensina II como una acumulación de Bradiquinina, con un enlentecimiento del

proceso de degradación de la misma, en la Arginina C terminal, lo que contribuye a retardar su metabolismo y prolongar sus efectos biológicos vasodilatadores. Además, los principales metabolitos de la Bradiquinina son degradados en los pulmones los cuales se encuentran excluidos durante la CEC, lo cual contribuye al incremento de sus niveles plasmáticos y una mayor influencia vasodilatadora (figura 19) .

Figura 19



En la figura 19 se evidencia la «encrucijada» enzimática representada por la enzima convertidora y las consecuencias de su inhibición, con reducción de la Angiotensina II e incremento de Bradiquinina

Justificación

La justificación de la presente investigación se apoya en los siguientes argumentos: 1) La creciente importancia otorgada al estudio de la morbilidad postoperatoria, dentro de la cual el SV constituye una reconocida manifestación y cuyo desarrollo ha incrementado, en algunos estudios, la mortalidad, el desarrollo de otras complicaciones graves, los tiempos de internación y los costos hospitalarios.

Respaldando dichos puntos, **Tsouris y cols** observaron que pacientes con vasoplegia postoperatoria presentaron un tiempo de internación mayor con un incremento promedio de 1.17 días en área crítica y una elevación de los costos de 3738 dólares por paciente, lo que represento un aumento total equivalente a 1.4 billones de dólares [71].

Levin y cols evidenciaron un resultado combinado desfavorable, compuesto por muerte y estadía hospitalaria prolongada, en el 57.4% (308 de 537 pacientes) delos pacientes que desarrollaron SV frente a un 22.9% (481 de 2099) observado del mismo entre pacientes sin evidencia de vasoplegia (P>0.001) [33].

Byrne y cols reportaron el incremento de la mortalidad hospitalaria que afecto a 7 de 28 (25%) pacientes con vasoplegia frente a 11 fallecidos sobre 119 (9%) entre pacientes sin desarrollo de SV, en coincidencia con **Gomes y cols** quienes refirieron una mortalidad semejante, 25%, la cual ocurrió en 4 de los 16 pacientes con vasoplegia, en su segunda serie [72, 28] .

En un estudio argentino, **Levin y cols**, refirieron una mortalidad hospitalaria de pacientes, mayoritariamente coronarios, con desarrollo de SV del 20% (6 de 30 pacientes) versus un 4.1% (9 de 219) entre los que no manifestaron vasoplegia, mientras que **Sun y cols** observaron un hallazgo semejante con una mayor mortalidad hospitalaria, 12% frente a 5.1% (P=0.03) en una población de pacientes portadores de valvulopatía mitral [32, 73] .

Chemmalakuzhy y cols observaron una mortalidad a 30 días del 33% en pacientes con desarrollo de SV post trasplante cardiaco, frente al 15% entre quienes no presentaron

vasoplegia. Dicho pronostico desfavorable parece extenderse en el tiempo, de acuerdo con **Asleh y cols,** que informaron una mortalidad al año del 16%, cuatro veces superior al 4% apreciado entre pacientes trasplantados sin desarrollo de vasoplegia [74-75] .

En pacientes bajo implante de DAVI con desarrollo de vasoplegia, **Argenziano y cols** reportaron una mortalidad del 27%, coincidiendo, en el hallazgo de una mortalidad elevada con **de Wall y cols** [30, 35] .

Todas las referencias citadas no hacen más que corroborar el peso pronóstico negativo asociado al desarrollo de un SV en el postoperatorio de cirugía cardiaca y la importancia de su prevención.

2) La observación frecuente, en pacientes con vasoplegia, de ausencia de respuesta a vasopresores catecolamínicos e incluso al uso combinado de los mismos, lo cual obligó a la consideración de alternativas terapéuticas.

Si bien no hay consenso absoluto en una definición de refractariedad a vasopresores, diversas propuestas consideraron a la imposibilidad para obtener o sostener un valor determinado de presión, o la necesidad de asociar tratamientos de rescate farmacológicos o mecánicos (dispositivos de asistencia circulatoria), o a la necesidad utilizar dosis extremadamente elevadas de fármacos vasopresores.

El estudio **ATHOS 3** (*Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock*) definió como refractariedad a vasopresores a la utilización de una dosis equivalente a 0.2 mcg/kg/min de Noradrenalina y reporto resultados desfavorables en aquellos pacientes que requirieron de una dosis superior a los 0.5 mcg/kg/min [76-77].

Entre las alternativas terapéuticas "no catecolamínicas" propuestas se encuentran, además de la ya mencionada **Vasopresina**, la **Terlipresina**, la **Hidroxicobalamina**, la **Angiotensina** y el más investigado de todos ellos, el **Azul de Metileno,** Tabla III [78-79].

Leyh y cols reportaron la respuesta hemodinámica favorable al uso de Azul de Metileno en 51 de 54 pacientes con SV postoperatorio sin efecto previo al tratamiento con

Noradrenalina, coincidiendo con **Levin y cols** quienes observaron persistencia del SV a pesar del uso conjunto de **Fenilefrina** y **Noradrenalina** [41, 32].

Tabla III Vasopresores no catecolamínicos

Droga	Mecanismo de acción	Dósis	Efectos adversos
Vasopresina	unión a receptores a Vasopresina (V1a, V1b, V2)	0.04 a 0.1 U/min	Retención de liquido (V2) Trombósis microvascular (V2) Vasoconstricción sistémica (V2) Isquémia visceral-Efecto "rebote"
Angiotensina	unión a receptors a Angiotensina AT1 y AT2	20-200 ngr/kg/min	Sepsis-disfunción multiorgánica Paro cardiaco-arritmias
Terlipresina	efecto selectivo sobre receptor a Vasopresina V1	1 mg en bolo	Hipertensión pulmonar Trastornos de coagulación Vida media prolongada (6 horas)
Azul de Metileno	inhibición de ONs inducible inhibición de Guanilato ciclasa	1.5-2 mg/kg dósis	Anémia hemolítica Síndrome serotoninérgico Alteración color de la orina Interferencia con oximetría
Hidroxi-Cobalamina	inhibición de ONs inhibición de Guanilato Ciclasa inhibición del ácido sulfídrico	5 gr en bolo	Interferencia con oximetría Alteración color de la orina (roja o anaranjada)

Manghelli y cols refirieron la refractariedad al uso combinado de 0.25 mcg/kg/min de

Noradrenalina, 0.2 mcg/kg/min de **Adrenalina** y 0.04 U/min de **Vasopresina** en un paciente en postoperatorio de reemplazo valvular aórtico el cual respondió en forma favorable a 50 mg de Azul de Metileno endovenosos, lo cual permitió la sucesiva reducción de los vasopresores mencionados [69].

Grayling y Deakin observaron, durante el periodo intraoperatorio de un paciente intervenido por un cuadro de endocarditis bacteriana, falta de respuesta al uso simultaneo de tres drogas vasopresoras (**Noradrenalina, Fenilefrina y Dopamina**) con efectiva respuesta al uso de Azul de Metileno, mientras que **Evora y cols** aportaron un caso de vasoplegia secundario al uso intraoperatorio de **Protamina** el cual se estabilizo bajo Azul de Metileno [80-81] .

3) La identificación de **características predisponentes** para el desarrollo del SV que permiten reconocer a pacientes en riesgo para su desarrollo e intervenir, en forma temprana, en un intento por prevenir su presentación.

Dichas referidas características han sido divididas, académicamente, en factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios, de los cuales los primeros representan aquellos pasibles de una estrategia preventiva, habiendo sido caracterizados como dependientes e independientes del paciente. Entre los primeros se incluyeron el uso preoperatorio de ciertos fármacos, como los IECA, los antagonistas del calcio, la Amiodarona y la Heparina endovenosa, el deterioro severo de la FSVI (con valores inferiores al 35%) así como también la evidencia de ICard preoperatoria, incluyendo a la necesidad de fármacos vasoactivos (inotrópicos) previos a la intervención.

Entre las características independientes del paciente se consideran a las reoperaciones y al tipo de cirugía cardiaca correspondiéndole a los procedimientos valvulares un riesgo superior al de la revascularización coronaria aislada (Tabla IV) [68, 82-85].

Tabla IV Factores perioperatorios asociados al desarrollo de síndrome Vasoplejico

- **Preoperatorios**
  - ***Dependientes* del paciente**
    - Empleo preoperatorio de IECA
    - Empleo preoperatorio de Heparina
    - Empleo preoperatorio de Antagonistas del Calcio
    - Empleo preoperatorio de Amiodarona
    - Deterioro Severo Función Ventricular Izquierda
    - Insuficiencia Cardiaca preoperatoria
  - ***Independientes* del paciente**
    - Cirugías valvulares
    - Reoperaciones
    - Cirugías de la Insuficiencia Cardiaca: Trasplante Cardiaco; Dispositivos de Asistencia Ventricular
- **Intraoperatorios**
  - Tiempos quirúrgicos prolongados
  - Hipotensión intraoperatoria
  - Politransfusión
- **Postoperatorios** ➡ Politransfusión

4) Otro aspecto se refiere a la consideración específica de la vasoplegia en pacientes valvulares los que han estado, históricamente, subrepresentados en estudios sobre el cuadro, los cuales se han focalizado mayormente en pacientes coronarios o con insuficiencia

cardiaca.

La incidencia observada de SV ha sido variable de acuerdo a los distintos tipos de cirugía cardiaca, y se ha reportado un desarrollo incrementado en pacientes valvulares en comparación con aquellos coronarios. **Kortekaas y cols** reportaron vasoplegia en 15 de 39 (38.5%) pacientes sometidos a plástica de la válvula mitral (por insuficiencia valvular), mientras que **Tsouris y cols** destacaron la asociación de diversos tipos de cirugías cardiacas con un mayor riesgo de SV. Así, mientras que la revascularización coronaria aislada presentaba un riesgo menor (valorado como razón de riesgo u odds ratio-OR-) de 1.395 para vasoplegia, aquel se elevaba a 1.417 para el reemplazo valvular aórtico, 1.782 para la reparación mitral, 2.206 para el reemplazo valvular mitral y 2.391 para otros procedimientos valvulares [38, 71].

La cirugía valvular, como tipo de intervención ha sido reconocida como un factor de riesgo preoperatorio definido en el desarrollo de vasoplegia postoperatoria y de allí la importancia de su potencial prevención.

Hipótesis:

El tratamiento preoperatorio con Azul de Metileno reducirá la incidencia de síndrome vasopléjico postoperatorio en pacientes con riesgo para su desarrollo.

Objetivos

a-Objetivo general

Valorar el empleo preoperatorio de Azul de Metileno como estrategia de prevención que evite o limite el desarrollo de síndrome vasopléjico en pacientes intervenidos de cirugías valvulares con factores de riesgo para el mismo.

b-**Objetivos específicos**

Objetivos primarios:

b1- Establecer la incidencia de síndrome vasopléjico postoperatorio en pacientes valvulares con factores de riesgo para vasoplegia tratados con Azul de Metileno preoperatorio.

b2-Determinar la duración del síndrome vasopléjico en dichos pacientes.

b3- Analizar su requerimiento de drogas vasoactivas.

b4-Considerar la seguridad del uso preoperatorio de Azul de metileno

Objetivos secundarios:

b5-Determinar la morbilidad postoperatoria de pacientes tratados con Azul

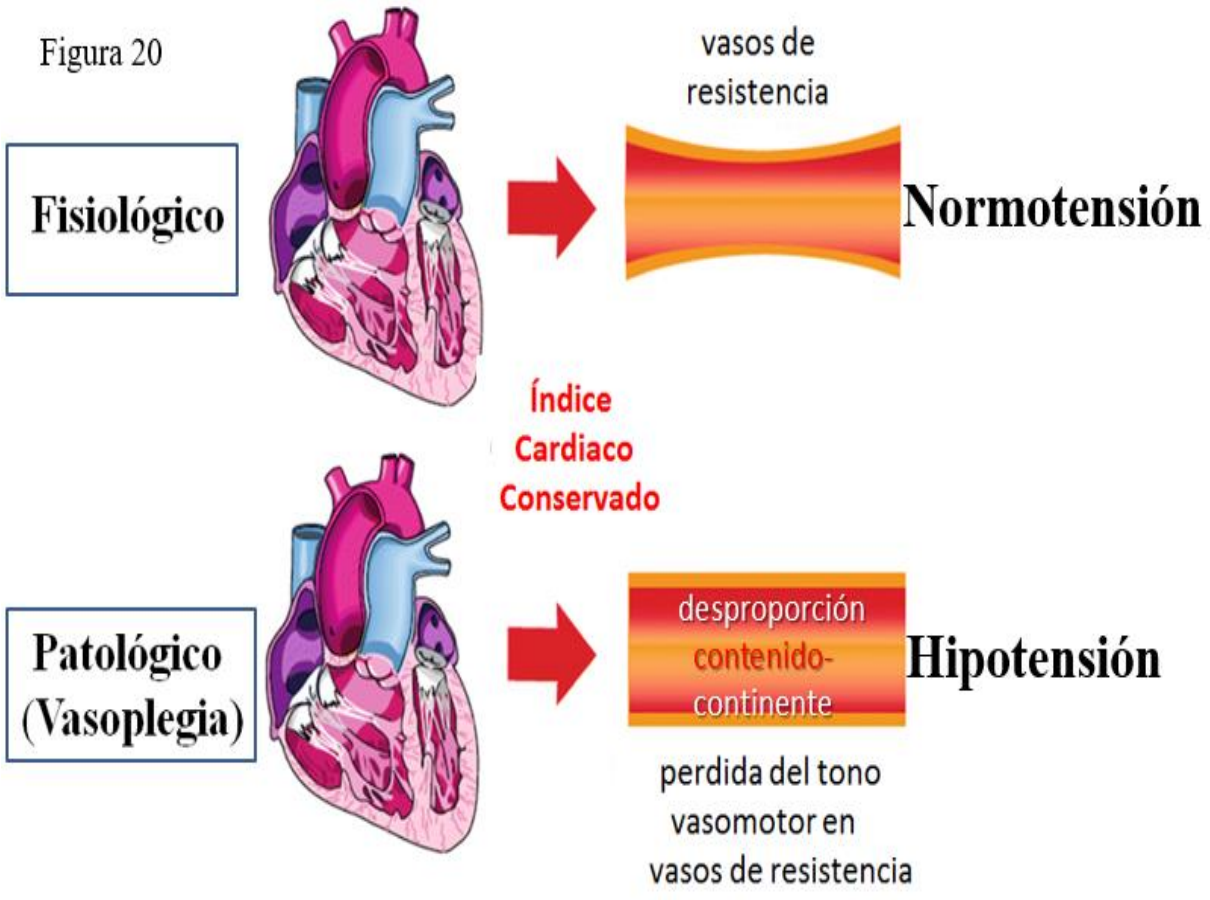
de Metileno preoperatorio.

b6-Considerar la mortalidad de dichos pacientes.

Marco teórico

El SV postoperatorio representa una **desproporción contenido-continente** a expensas del incremento de este último y que evidencia una inadecuada respuesta al aporte de volumen y, en forma frecuente, refractariedad al uso de vasopresores “convencionales” o catecolamínicos (figura 20).

Figura 20



La Figura 20 demuestra la desproporción contenido-continente observada en la vasoplegia Obsérvese que el Índice Cardiaco se encuentra normal o elevado.

La comprensión del rol fisiopatológico del ON a través de la cascada ON-GMPc ha llevado a la consideración de la utilidad terapéutica del Azul de Metileno el cual fuera utilizado, inicialmente, como un último recurso, en el periodo postoperatorio tras el desarrollo del SV.

Dicho práctica comenzó a ser revisada tras la comprensión de la existencia de pacientes con riesgo preoperatorio elevado para desarrollar SV en los cuales se podría intervenir en forma preventiva, previamente al desarrollo del shock y a sus consecuencias asociadas.

Este uso profiláctico **"temprano"**, (intraoperatorio o preoperatorio) del Azul de Metileno se ha visto respaldado, en los últimos años, por la publicación de casos clínicos, series de pacientes, revisiones y opiniones de expertos.

Grayling y Deakin, en 2003, fueron los primeros en utilizar precozmente Azul de Metileno mediante la infusión de 2 mg/kg en bolo del fármaco, seguido de 1 mg/kg/hora, previo al inicio de la CEC, en un paciente con endocarditis bacteriana (EB) sometido a un reemplazo valvular aórtico en un contexto de hipotensión refractaria a tres catecolaminas diferentes (Noradrenalina, Fenilefrina y Dopamina). Tras el inicio del Azul de Metileno se hizo posible discontinuar el empleo tanto de Noradrenalina como de Fenilefrina [80] .

Un año después, **Weissgerber** reporto el caso de un paciente sometido a revascularización coronaria con hipotensión refractaria a Noradrenalina y Vasopresina en quien empleo 0.5 mg/kg de AM, en el propio circuito de la CEC, lo que permitió suspender, tras veinte minutos y con el paciente todavía en quirófano, a ambos vasopresores. Bajo dicho tratamiento se toleró, además, el inicio del inodilatador **Milrinone** y el uso de **Protamina** [86].

Ese mismo año (2004) **Ribeiro y cols** publicaron el primer estudio aleatorizado de uso precoz de AM el que incluyó a 60 pacientes sometidos a revascularización coronaria y en el que comparó la administración intraoperatoria de 2 mg/kg del fármaco en 30 pacientes

frente a un grupo control (de 30 pacientes), previo al inicio de CEC. Los pacientes tratados con AM exhibieron mayor estabilidad hemodinámica y valores significativamente más bajos de ON [87].

Ozal y cols, en 2005, aleatorizaron a 100 pacientes a recibir 2 mg/kg AM infundidos en 30 minutos, en la hora previa a la cirugía (50 pacientes) o placebo (grupo control, 50 pacientes). Entre los tratados activamente se observó un valor superior de RVS, un menor requerimiento de volumen y de Noradrenalina, un menor desarrollo de SV y tiempos de internación inferiores, tanto en el área intensiva como en la internación general [88].

En 2006, **Maslow y cols** compararon la utilización intraoperatoria (5 minutos después del inicio de la CEC) de 3 mg/kg de Azul de Metileno en 30 pacientes (15 bajo tratamiento activo y 30 utilizados como grupo control) y observaron el incremento de las RVS, un requerimiento menor de vasopresores y valores inferiores de lactato entre los tratados con AM [89]

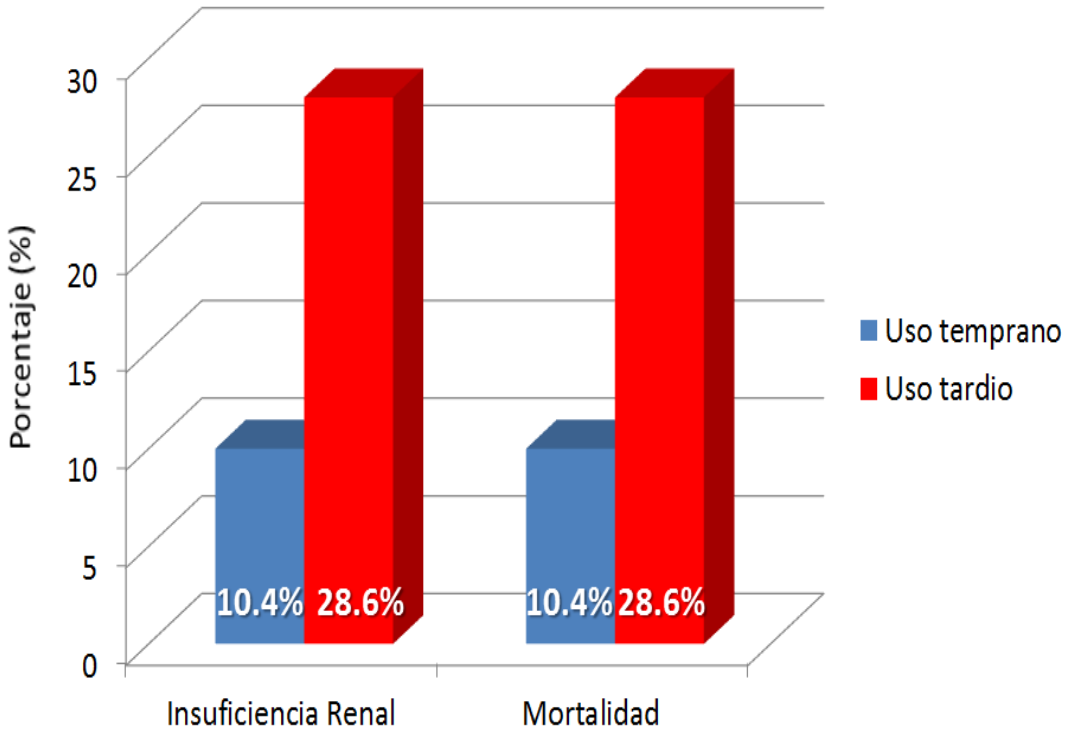
Egi y cols publicaron, en 2007, una revisión sistemática sobre vasodilatadores en la vasoplegia postoperatoria y consideraron al uso profiláctico de Azul de Metileno como una estrategia que podría reducir tanto la hipotensión como el requerimiento postoperatorio de vasopresores y, además, reducir la estadía en área critica [90].

Cho y cols, en 2012, aleatorizaron en forma prospectiva y controlada a 42 pacientes con diagnóstico de endocarditis bacteriana, programados para cirugía valvular, a recibir 2 mg/kg de AM en 20 minutos, en forma previa al inicio de la CEC (21 pacientes) o placebo (21 pacientes, grupo control), sin apreciar diferencias ni en sus parámetros hemodinámicos ni en la necesidad de vasopresores, pero encontrando, entre los tratados con AM, una menor necesidad de transfusión de glóbulos rojos. Los autores argumentaron que una respuesta inflamatoria más severa propia de pacientes con endocarditis infecciosa, y que resultaría amplificada por la CEC podría haber requerido, además de la dosis inicial de AM, de una infusión sostenida, como fuera utilizada en el caso referido por **Grayling**, en el cual

la respuesta hemodinámica (de un paciente con EB) resulto favorable [91, 80] .

En la única comparación entre **uso temprano versus tardío** de Azul de Metileno, **Mehafey y cols** evaluaron (en forma no randomizada) a 118 pacientes quirúrgicos de los cuales 48 pacientes recibieron el fármaco en el intraoperatorio frente al empleo postoperatorio en los 70 casos restantes. En el análisis efectuado, el uso temprano se asoció con la reducción de la mortalidad y del desarrollo de insuficiencia renal, 10.4% versus 28.6% (P=0.018) para ambos resultados (figura 21) [92].

Figura 21



La figura 21 compara la utilización temprana, intraoperatoria (en Azul) frente a la tardía (postoperatoria) del Azul de Metileno en pacientes operados (cirugía cardiaca)

Diversas opiniones de expertos han apoyado la estrategia del uso precoz de Azul de

Metileno. Así, **McCartney y cols** argumentaron que el momento de administración del AM tendría influencia en la respuesta hemodinámica del paciente y sugirieron que el uso tardío, como último recurso, podría no resultar apropiado. Estos autores, en coincidencia con **Arevalo y Burewell y Fischer y Levin** recomendaron el uso precoz, preoperatorio o en el periodo intraoperatorio temprano para estos pacientes [93-94, 26] .

Evora, uno de los más prolíficos investigadores sobre Azul de Metileno en vasoplegia postoperatoria propuso, al analizar un caso publicado por **Blacker y Whalen** sobre la ausencia de respuesta positiva al AM postoperatorio, la existencia de una "ventana de oportunidad terapéutica" para el fármaco. Citando como base una investigación experimental de **Fernandes y cols**, en un modelo animal, propuso la existencia de tres periodos o ventanas de tiempo diferentes, cada uno de 8 horas de duración para la acción de la enzima Guanilato Ciclasa y consecuentemente diferentes respuestas a su inhibición. En el primer periodo habría un incremento de la actividad de la ON sintetása con una regulación positiva ("upregulation") de la Guanilato Ciclasa, que sería pasible de bloqueo por Azul de Metileno. En el segundo periodo se manifestaría una ausencia de expresión de dicha enzima con una regulación negativa ("down regulation") de la ONs, lo que explicaría la refractariedad al Azul de Metileno como aconteció en el caso citado y, por último, un tercer periodo con nuevo incremento de la actividad de la cascada ONs-GCs y la posibilidad de ser inhibida con Azul de Metileno [95-105] .

Materiales y Métodos

Tipo de Diseño

Estudio cuasi experimental, analítico, transversal que analiza una población en riesgo para el desarrollo de vasoplegia tratada activamente, en el periodo preoperatorio, con Azul de Metileno y que es comparada contra una población histórica con factores de riesgo la cual no recibió dicho tratamiento.

Muestra

Estuvo compuesta por pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad sometidos a cirugías valvulares realizadas en el Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana en los años 2017 y 2018 y que presentaban dos o más factores de riesgo para el desarrollo de vasoplegia postoperatoria. Como control fue empleada una cohorte histórica compuesta por pacientes operados entre 2014 y 2016 .

Criterios de inclusión

A los fines del estudio se definieron como **factores de riesgo preoperatorios** para vasoplegia a :

-La utilización crónica de fármacos IECA, antagonistas del calcio o Amiodarona.

-El uso preoperatorio de Heparina, en las 48 horas preoperatorias.

-La presencia de deterioro severo de la función ventricular izquierda (definido como una fracción de eyección-Fey- menor de 35%) valorado por ecocardiograma o ventriculograma efectuado en los tres meses previos a la cirugía.

-La existencia de insuficiencia cardiaca sintomática en clase funcional III o IV previa a la intervención.

-La utilización de fármacos vasoactivos (inotrópicos) en las 48 horas previas a la cirugía.

-Reoperaciones.

-Procedimientos efectuados como cirugía de la Insuficiencia cardiaca (reconstrucción ventricular o aneurismectomía ventricular), concomitante con el reemplazo o plástica valvular.

En todos los pacientes se procedió, en forma previa a la infusión de Azul de Metileno, a la colocación de un catéter en la arteria pulmonar (catéter de Swan Ganz) para monitoreo hemodinámico, obteniéndose datos de frecuencia cardiaca, presión arterial, PVC, PCP, IC, y RVS.

Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a otros tipos de cirugía cardiaca (revascularización coronaria, cirugía de la Aorta, corrección de cardiopatías congénitas del adulto, etc).
- Cirugías combinadas (revascularización coronaria asociado a un procedimiento valvular).
- Cirugías valvulares efectuadas en el contexto de una disección de la Aorta proximal o de una complicación mecánica de un infarto de miocardio.
- Pacientes sometidos a cirugía valvular que no presentaron, al menos, dos factores de riesgo para el desarrollo de síndrome vasopléjico.
- Pacientes en quienes no se efectuó monitoreo hemodinámico.
- Pacientes con antecedentes de alergia al Azul de Metileno.
- Pacientes portadores de Insuficiencia Renal preoperatoria, definida como una depuración (clearence) de creatinina menor de 50 ml/minuto o que se encontraban bajo terapia de sustitución renal (hemofiltración o diálisis).
- Pacientes con déficit conocido de la enzima Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Pacientes bajo tratamiento con fármacos inhibidores de la receptación de Serotonina.
- Pacientes tratados con drogas inhibidoras de la enzima monoamino-oxidasa.

Métodos

Infusión de Azul de Metileno: El fármaco fue administrado en forma endovenosa, a través de una vía central, dos horas previamente al inicio de la cirugía, en una dosis de 1.5 mg/kg en la primera hora seguido por una infusión continua de 0.5 mg/hora hasta el final de la circulación extracorpórea.

Definiciones: Se definió **vasoplegia** como el desarrollo, desde el inicio de la CEC y dentro de las primeras 6 horas del postoperatorio de: hipotensión arterial severa definida como una tensión arterial media (TAM) inferior a 55 mm Hg o una tensión arterial sistólica (TAS) inferior a 90 mm Hg, secundaria al descenso de las RVS, por debajo de 800 dinas/segundo/centímetro^{-5} (din/seg/cm-5), presiones de llenado intracardiacas bajas, expresadas como una PCP menor de 10 mm Hg y una PVC inferior a 5 mm Hg, en presencia de buena función sistólica ventricular izquierda evidenciada por un IC normal o elevado, superior a 2.2 Litros/minuto/metro2 (L/min/m^2), con requerimiento de utilización de fármacos vasopresores en dosis mayor de 20 mcg/min de Noradrenalina o equivalentes (Tabla V).

Mortalidad hospitalaria: se consideró como tal al óbito ocurrido durante la misma internación de la intervención quirúrgica o, en caso de acontecer tras el alta del paciente, dentro de los 30 días de la intervención.

Morbilidad: fueron definidas las siguientes complicaciones postoperatorias:

-Insuficiencia Renal: incremento del valor de creatinina superior al 50% respecto del valor basal (preoperatorio), con o sin oligoanuria, o ante la necesidad de terapia de reemplazo renal (hemofiltración o diálisis).

-Insuficiencia Respiratoria: Índice PaO2/Fio2 inferior a 200 o necesidad de asistencia respiratoria mecánica por un periodo mayor a 48 horas postoperatorias.

Tabla V Criterios de Síndrome Vasoplejico postoperatorio

Parámetro	Valor considerado
• Hipotensión arterial	TAS menor de 90 mm Hg TAM menor de 55 mm Hg
• Presiones de llenado bajas	PVC menor de 5 cm H2O PCP menor de 10 cm H2O
• Índice Cardiaco Normal o elevado	IC mayor de 2.2 L/min/m^2
• Requerimiento de vasopresores	mayor de 20 mcg/min de Noradrenalina o su equivalente

-Síndrome de bajo volumen minuto: IC menor de 2.2 L/min/m^2 con RVS elevadas, mayores de 1200 din/seg/cm^{-5} en ausencia de hipovolemia, o requerimiento de fármacos inotrópicos o la necesidad de implementar una asistencia circulatoria mecánica.

-Infarto perioperatorio: Se definió como tal a la asociación de nuevos síntomas (ángor o disnea) o signos de isquemia (desarrollo de nuevas ondas Q en al menos dos derivaciones contiguas o nuevo bloqueo de rama izquierda persistente o nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria por ecocardiograma) con elevación de biomarcadores (troponina o CPK-MB).

Arritmias: Se consideró el desarrollo de nueva arritmia supraventricular (fibrilación o aleteo auricular, taqui o bradiarritmia sinusal, taquicardia paroxística supraventricular), o ventricular (extrasístolia ventricular compleja, taquicardia o fibrilación ventricular).

-Accidente Cerebrovascular (ACV): desarrollo de un nuevo defecto motor o coma

persistente, de una duración mayor de 48 horas.

Sepsis: Detección de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con evidencia documentada de infección con compromiso general asociado.

Seguridad del uso de Azul de Metileno: para determinar la seguridad del uso preoperatorio de Azul de Metileno se valoró el desarrollo de efectos adversos menores y mayores:

Efectos adversos menores:

- Interferencia en la lectura del oxímetro de pulso
- náuseas y vómitos
- cefalea
- fiebre (aislada)
- diaforesis

Efectos adversos mayores:

-Anemia hemolítica: anemia (hemoglobina menor de 7 gr/dl con reticulocitósis mayor del 1%, con frótis periférico compatible y elevación de LDH y hemoglobina libre en plasma.

-Síndrome serotoninérgico: hiperrefléxia, clonus, ansiedad, mioclonías, coma, en pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la recaptación de la Serotonina.

-Hipertensión arterial reactiva dentro de la hora de la infusión de Azul de Metileno que requiera del uso de fármacos vasodilatadores.

-Hipertensión pulmonar (presión sistólica pulmonar mayor de 40 mm Hg) reactiva dentro de la hora de la infusión de Azul de Metileno.

-Cualquier condición que obligara a la suspensión de la infusión de Azul de Metileno

-Si bien no se consideró una complicación, se valoró el desarrollo de coloración azulada o verdosa de la orina.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de los resultados se resumieron las variables cualitativas a

través de distribución de frecuencias y las variables cuantitativas a través de media, desvió estándar y rango.

A los efectos de evaluar la comparabilidad de los grupos se aplicaron las pruebas Chi^2 para variables categóricas y U de Mann-Whitney para variables numéricas.

El análisis de factores relacionados a síndrome vasopléjico se realizó por aplicación de pruebas Chi^2, t de Student y regresión logística binaria. La comparación de complicaciones post intervención se hizo aplicando la prueba Chi^2.

El análisis de factores asociados a mortalidad se realizó por prueba de Chi^2. Se utilizó el estimador de supervivencia de Kaplan -Meier para estimar el tiempo de supervivencia de los pacientes y la comparación entre ramas de tratamiento se hizo por la prueba de Log Rank.

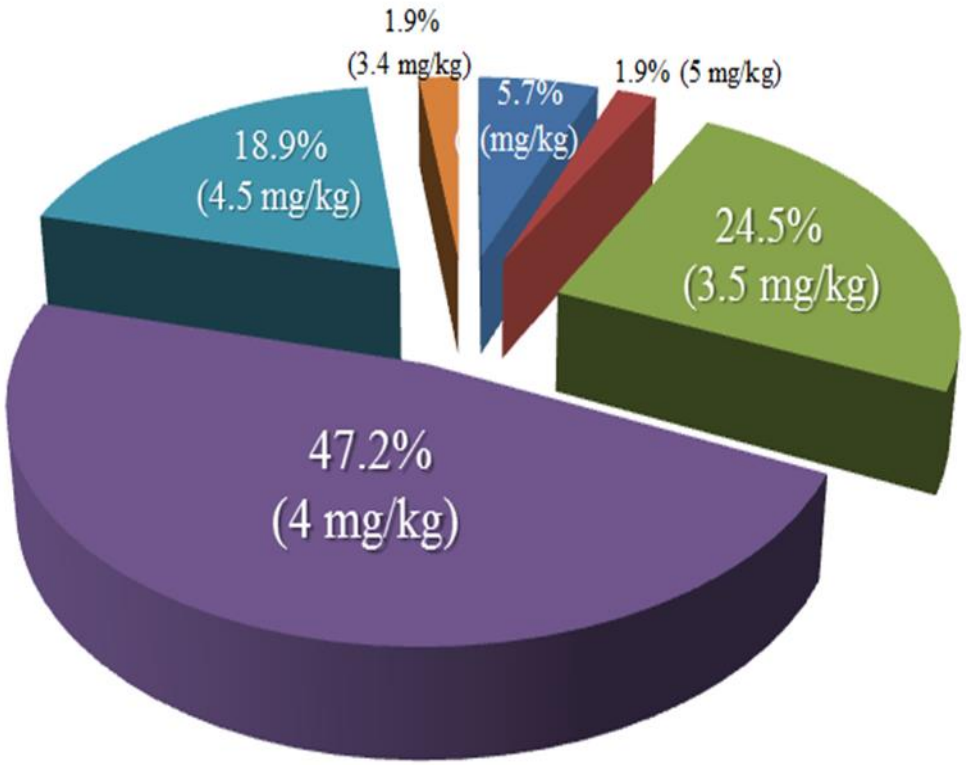
Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Los datos fueron procesados con el software SPSS versión 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU).

Resultados:

Fueron incluidos un total de 140 pacientes, 128 (91.43%) de ellos de sexo masculino con un promedio de edad de 53.8 años. Cincuenta y tres (37.9%) pacientes conformaron la cohorte tratamiento quienes recibieron una dosis media de 3.9 mg/kg (desvió estándar-DE-0.4, rango de 3 a 5 mg/kg) de Azul de Metileno y que fueron comparados frente a 87 controles históricos (figura 22). Las características generales y antecedentes de ambos grupos se exponen en la Tabla VI.

Figura 22 Dosis empleada de Azul de Metileno



La figura 22 ilustra sobre las dosis utilizadas de Azul de Metileno y el porcentaje de pacientes que la recibieron

Ambos grupos fueron comparables respecto de sus antecedentes patológicos. En relación al tratamiento preoperatorio no hubo diferencias respecto de la utilización de IECA, Amiodarona, antagonistas cálcicos ni drogas inotrópicas (Milrinone y Dobutamina) y se observó un mayor porcentaje de pacientes tratados con beta bloqueantes y

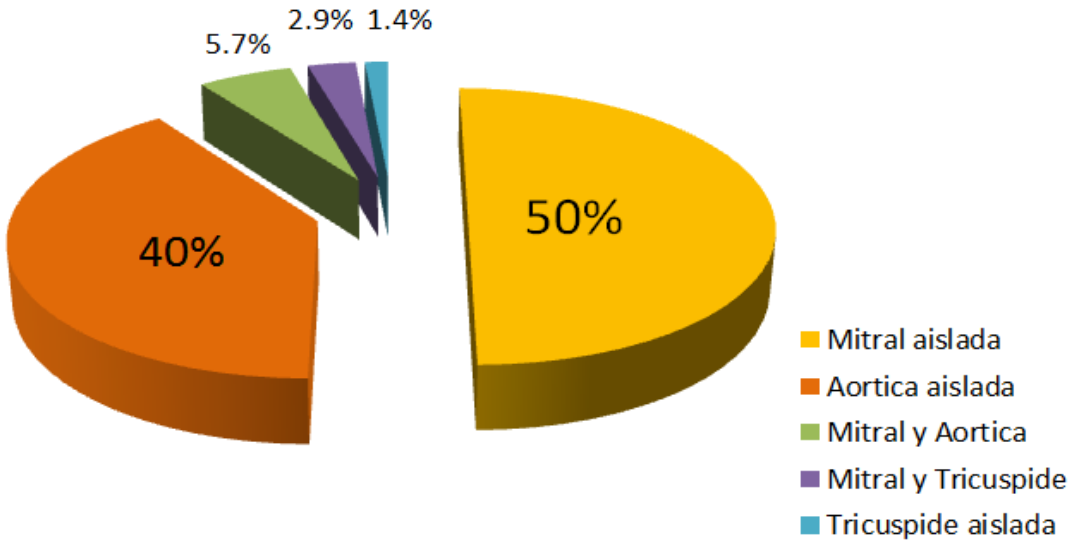
Espironolactona en el grupo Azul de Metileno.

Tabla VI **Características generales de la población**

Característica	Azul de Metileno (N=53)	Control (N=87)	Valor P
Sexo Masculino (p)	48 (90.56%)	78 (89.65%)	0.862
Edad (años)			
Media	53.13	54.26	0.777
Rango	(34-71)	(34-69)	
Hipertensión (p)	31 (58.49%)	50 (57.47%)	0.801
Diabetes (p)	11 (20.75%)	19 (21.83%)	0.879
Dislipidemia (p)	9 (16.98%)	16 (18.39%)	0.833
Tabaquismo (p)	19 (35.84%)	25 (28.08%)	0.464
EPOC (p)	6 (11.32%)	12 (13.79%)	0.672
Cirugia previa (p)	13 (24.52%)	21 (24.13%)	0.958
Fracción eyección (%)	27.7	27.9	0.572
Medicaciones preoperatorias			
IECA (p)	44 (83.01%)	77 (88.5%)	0.358
Amiodarona (p)	8 (15.09%)	15 (17.24%)	0.739
Antagonistas Calcio (p)	3 (5.66%)	2 (2.29%)	0.229
Beta bloqueantes (p)	33 (62.26%)	39 (44.82%)	0.045
Espironolactona (p)	45 (84.90%)	56 (64.36%)	0.009
Milrinone (p)	10 (18.86%)	8 (9.19%)	0.097
Dobutamina (p)	4 (7.54%)	6 (6.89%)	0.885

La válvula comprometida resulto mayoritariamente la Mitral en forma aislada en 70 (50%) pacientes, seguida por la Aortica en forma aislada en 56 (40%) casos (Tabla VII y figura 23).

Figura 23



En la figura 23 se observan las válvulas comprometidas, resultando mas frecuente el compromiso aislado de la válvula mitral seguido por el involucramiento aislado de la válvula aortica.

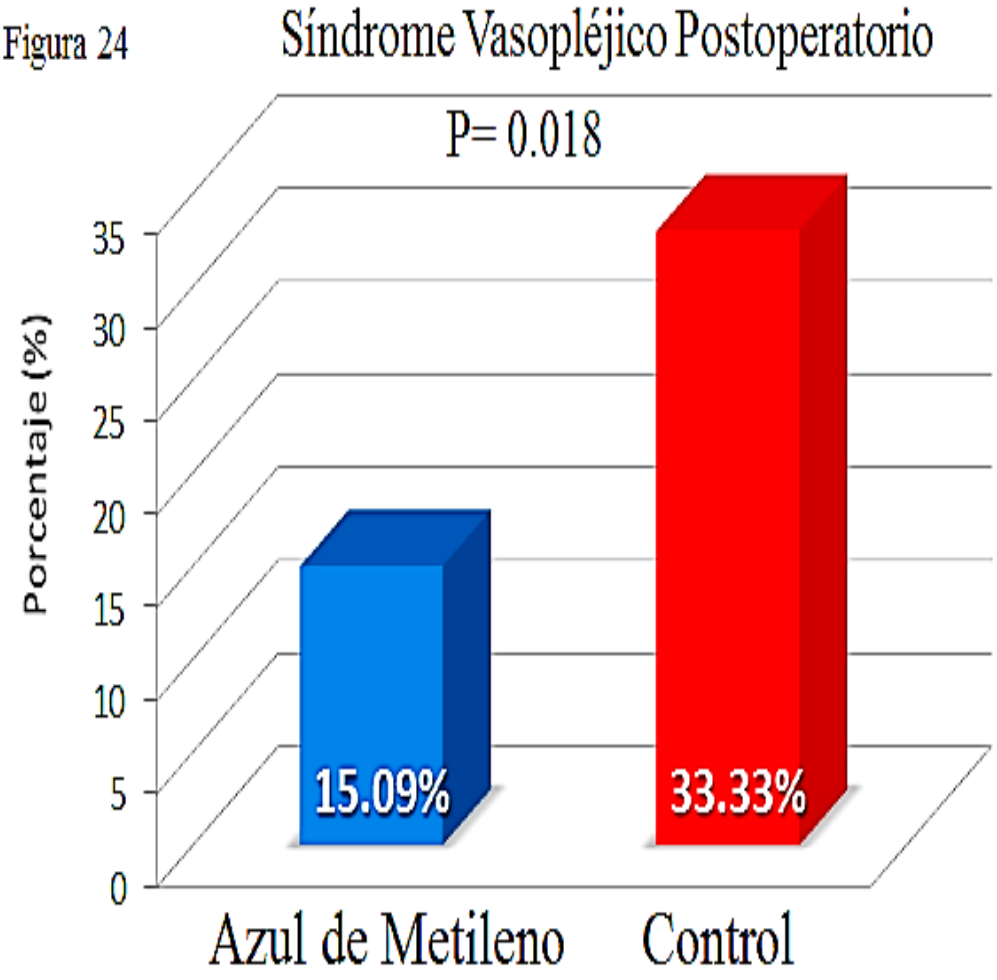
Tabla VII Válvulas comprometidas

Válvula(s)	Azul de Metileno (n=53)	Control (n=87)	Total
Mitral (p)	27 (50.9%)	43 (49.4%)	70 (50%)
Aórtica (p)	19 (35.8%)	37 (42.5%)	56 (40%)
Mitral + aórtica (p)	3 (5.7%)	5 (5.7%)	8 (5.7%)
Mitral + tricúspide (p)	2 (3.8%)	2 (2.3%)	4 (2.9%)
Tricúspide (p)	2 (3.8%)	0	2 (1.4%)

Chi2= 3.917; P= 0.417

Un total de 37 pacientes desarrollaron SV postoperatorio, 8 (15.09%) pacientes en el grupo tratamiento frente a 29 (33.33%) pacientes en el grupo control (Chi^2=5.635, P=0.018), figura 24.

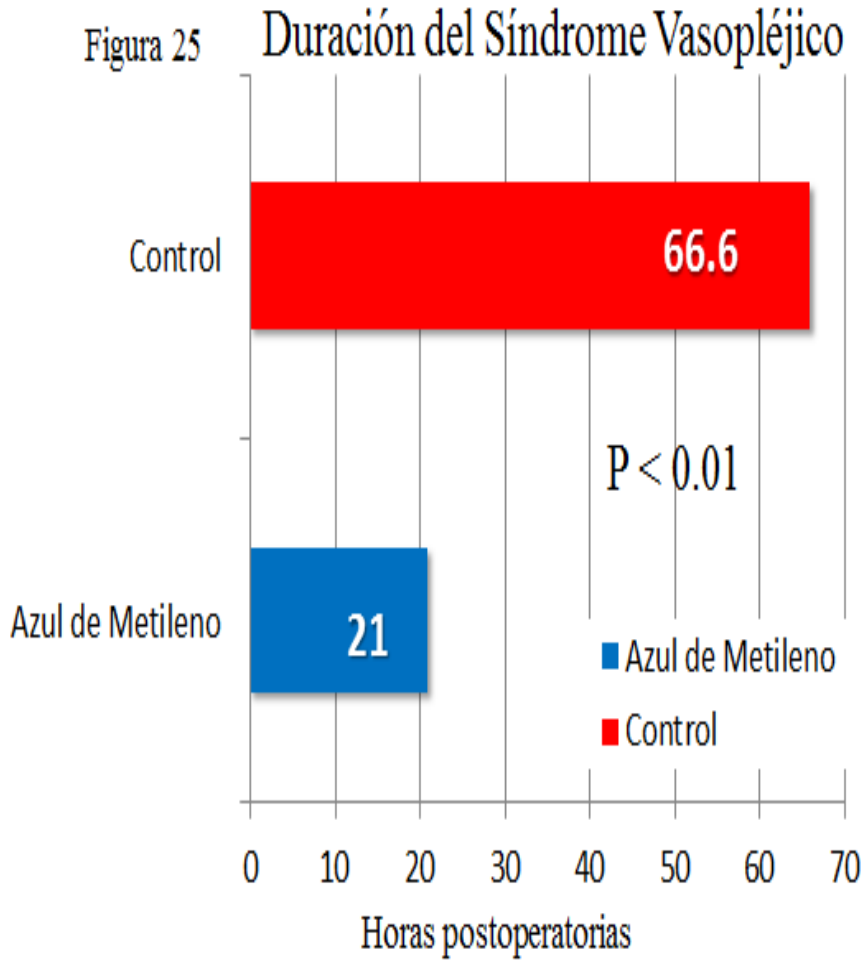
Figura 24



En la figura 24 se compara el desarrollo de Síndrome Vasopléjico postoperatorio entre pacientes tratados con Azul de Metileno (en Azul, a la izquierda) y el grupo control (en rojo, a la derecha)

Se observó una menor duración del cuadro en los tratados con Azul de Metileno 21 horas (8-38 horas) versus 64.7 horas (36-103; t=5.691, P < 0.001-figura 25).

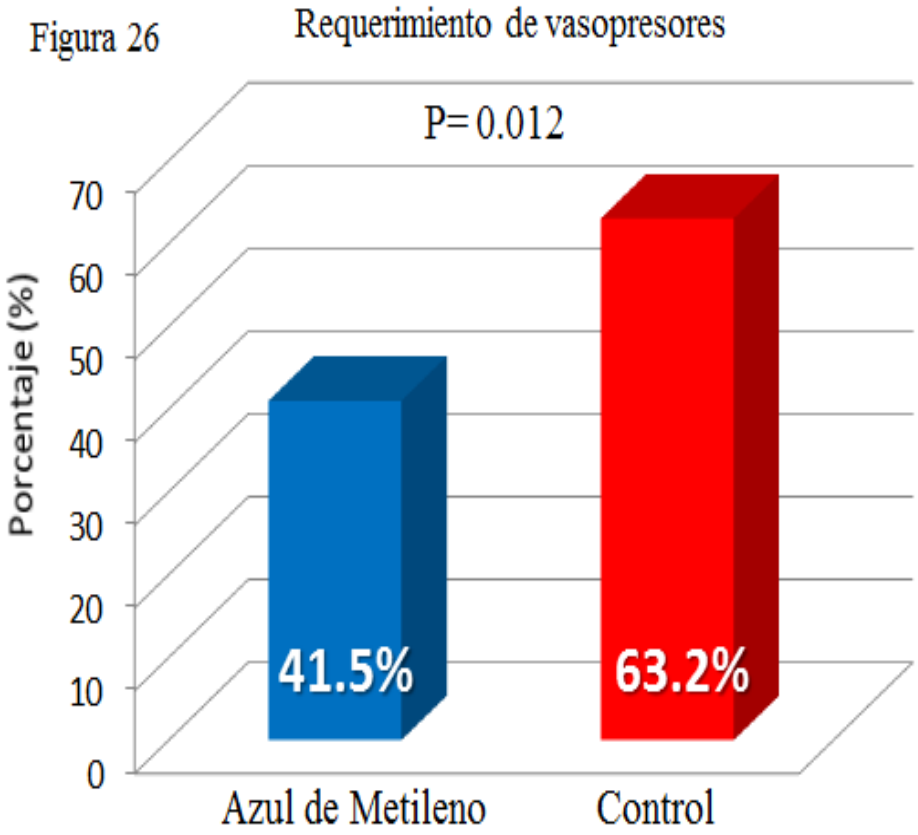
Figura 25



En la figura 25 se observa comparativamente la duración del Síndrome Vasopléjico entre pacientes tratados con Azul de Metileno (en azul, abajo) y el grupo control (en rojo, arriba).

Setenta y siete pacientes requirieron fármacos vasopresores, 22 (41.51%) de ellos entre los tratados con Azul de Metileno frente a 55 (63.21%) pacientes en el grupo control (Chi^2=6.271, P= 0.012-figura 26).

Figura 26



La figura 26 compara el requerimiento de vasopresores entre la población tratada con Azul de Metileno y el grupo control.

Las principales complicaciones postoperatorias se expresan en la Tabla VIII, observándose una tendencia a la reducción de la morbilidad general, la que alcanzo significatividad para los casos del desarrollo de insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y arritmias supraventriculares. .

La mortalidad resulto de 25 pacientes, observándose 6 (11.32%) pacientes fallecidos entre los tratados con Azul de Metileno frente a 19 (21.83%) pacientes en el grupo control (Chi^2=2.484, P=0.115- figura 27).

Tabla VIII Complicaciones postoperatorias

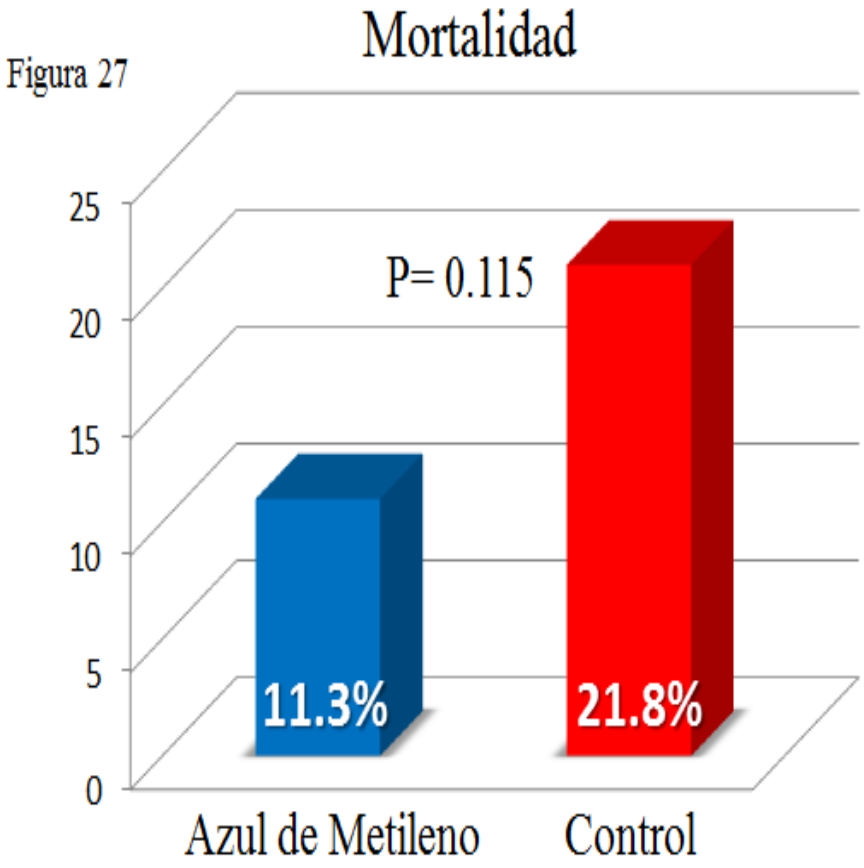
Característica	Azul de Metileno (n=53)	Control (n=87)	valor P
Desarrollo de SV (p)	8 (15.09%)	29 (33.33%)	0.018
Duración SV Media (horas)	21	64.7	< 0.001
DE (horas)	11.2	20.7	
Uso de vasopresores (p)	22 (41.50%)	55 (63.21%)	0.012
Insuficiencia Renal (p)	8 (15.09%)	26 (29.88%)	0.048
Insuficiencia Respiratoria (p)	11 (20.75%)	36 (41.37%)	0.012
Accidente Cerebrovascular (p)	2 (3.77%)	4 (4.59%)	0.815
Sangrado (p)	7 (13.20%)	14 (16.09%)	0.643
Síndrome Bajo Gasto (p)	15 (28.30%)	29 (33.33%)	0.534
Uso de Inotrópicos (p)	18 (33.96 %)	36 (41.37 %)	0.382
Sepsis (p)	2 (3.77%)	9 (10.34%)	0.161
Mediastinitis (p)	1 (1.88%)	2 (2.29%)	0.870
Mortalidad (p)	6 (11.32%)	19 (21.83%)	0.115
Arritmia supraventricular (p)	19 (35.84%)	51 (58.62%)	0.009
Arritmia ventricular (p)	4 (7.54%)	12 (13.79%)	0.260
Infarto perioperatorio (p)	1 (1.88%)	2 (2.29%)	0.870

SV: síndrome vasopléjico

DE: desvió estándar

p: pacientes

Figura 27



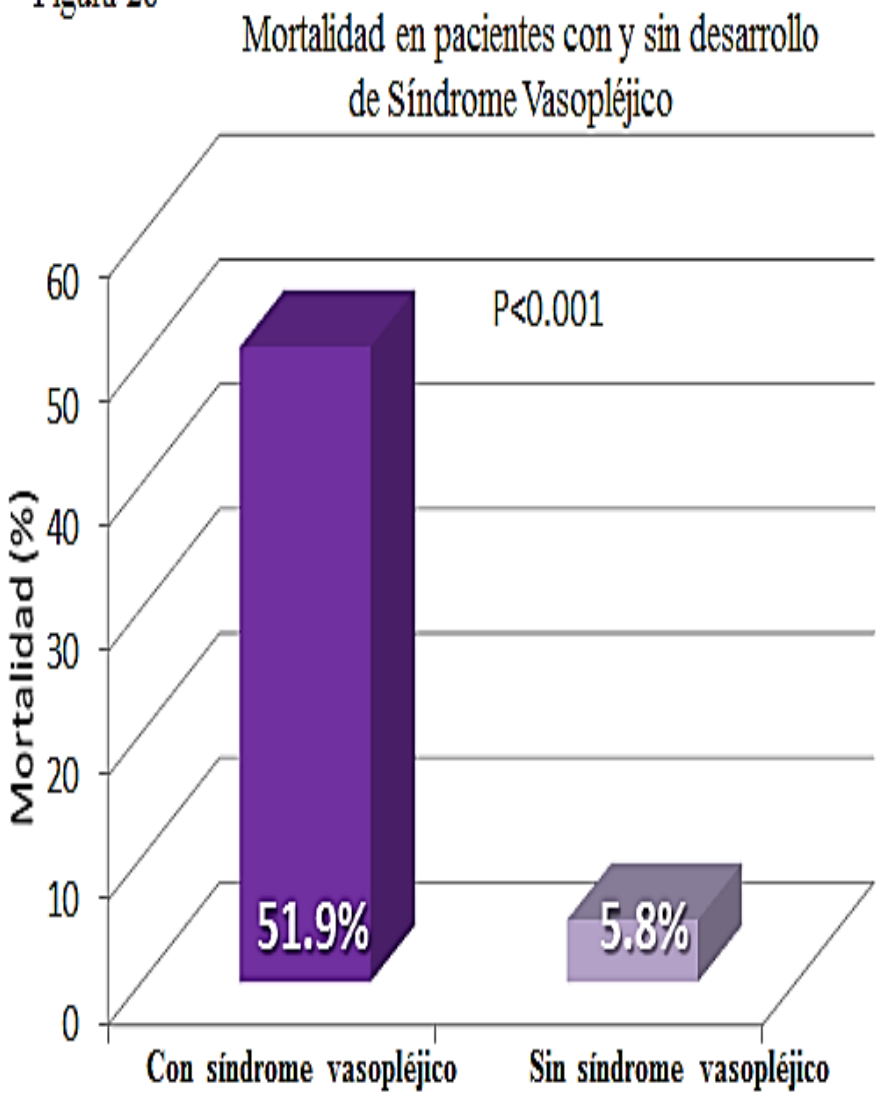
La figura 27 compara la mortalidad postoperatoria entre los pacientes tratados con Azul de Metileno (en azul a la izquierda y el grupo control (en rojo a la derecha).

La mortalidad se incrementó en pacientes con SV (Chi^2=38.464; P<0.001), con 51.9% de mortalidad entre quienes desarrollaron SV, frente al 5.8% entre aquellos sin presencia del cuadro (figura 28).

Otros eventos también se asociaron con mortalidad con significación estadística, tanto para el total de los pacientes, como en la discriminación por ramas de tratamiento. En efecto desarrollar insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, ACV o fibrilación auricular aumento la mortalidad independientemente del tratamiento o no con Azul de Metileno.

Se apreció mayor mortalidad en quienes requirieron de fármacos inotrópicos (Chi2=11.124; p=0.001) y en aquellos pacientes que desarrollaron sepsis (Chi2=43.432; p<0.001).

Figura 28



La figura 28 relaciona el desarrollo de síndrome vasopléjico con la mortalidad. El 51.9% de quienes desarrollaron síndrome vasopléjico fallecieron frente al 5.8% de quienes no lo presentaron.

En el periodo postoperatorio y ante la refractariedad observada a los vasopresores, 12 (13.8%) pacientes del grupo control debieron ser tratados con Azul de Metileno.

Seguridad del empleo de Azul de Metileno: En los 53 (100%) pacientes tratados con Azul de Metileno se observó el cambio de coloración de la orina, la que se tornó verde-azulada (figuras 29 y 30).

En 47 (88.68%) pacientes tratados con Azul de Metileno se apreció una alteración de la lectura del sensor de saturación arterial de oxígeno con valores bajos, inferiores a los reales, lo que requirió la recolección frecuente de muestras de gases en sangre para determinar la verdadera saturación arterial de oxígeno lo que obligo a la permanencia de una via arterial mientras los pacientes se encontraban bajo asistencia respiratoria.

Cinco (9.4%) pacientes manifestaron **nauseas y/o vómitos** entre los tratados con Azul de Metileno frente a 9 (10.3%),pacientes en el grupo control (Chi^2=0.030; p=0.862). Diecinueve pacientes tratados con Azul de Metileno reportaron **cefalea**, la que no mostro diferencias numericas respecto de la evidenciada en el grupo control con 26 pacientes(Chi^2=0.537; p=0.417).

Figura 29



La figura 29 muestra la coloración verdosa de la orina de un paciente tratado con Azul de Metileno

Figura 30



La figura 30 denota un paciente cuya orina se torno de color verdoso debido al tratamiento con Azul de Metileno.

No se evidenciaron casos de anemia hemolítica ni de síndrome serotoninérgico entre los pacientes tratados con Azul de Metileno.

Discusión

El empleo preoperatorio de Azul de Metileno en pacientes en riesgo de desarrollar síndrome vasopléjico se asoció a una menor incidencia del mismo, con reducción de la duración (temporal) del cuadro, un requerimiento inferior de drogas vasopresoras y una disminución de algunas de las principales complicaciones postoperatorias, alcanzando significación estadística para el desarrollo de insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y arritmias supraventriculares, con una tendencia a la reducción de la mortalidad.

El hecho alcanza importancia si se considera que, en el grupo control, uno de cada tres pacientes valvulares en riesgo evidencio vasoplegia postoperatoria mientras que el uso de Azul de Metileno redujo la incidencia del mismo.

El hallazgo de menor duración del SV también resulta destacable en función de reportes que evidenciaron peores resultados ante la persistencia de la vasoplegia, así como de otras formas de respuesta inflamatoria sistémica como en la asociada al trauma, donde **Gando y cols** describieron que la prolongación del cuadro por más de 48 horas se asoció con mayor desarrollo de disfunción multiorgánica [106].

Levin y cols describieron, en dos series, que el uso postoperatorio de Azul de Metileno se relacionó con una menor duración de la vasoplegia. En la primera serie (2001), el SV resolvió, en todos los casos, dentro de las 2 horas del tratamiento con Azul de Metileno frente a una persistencia más prolongada en el grupo control, el que solo fue tratado con fármacos vasopresores. En este grupo, 8 de 28 (28.6%) pacientes evidenciaron una duración superior a las 48 horas, entre los cuales se ubicaron los 6 pacientes fallecidos en el estudio [67].

En el segundo estudio (2004), el cuadro resolvió dentro de las 6 horas del empleo (postoperatorio) del Azul de Metileno frente a una persistencia, nuevamente, mayor de 48 horas en el grupo control [32].

Coincidentemente, **Gomes y col** observaron que una duración del síndrome vasopléjico

superior a 36 a 48 horas se asociaba con un número mayor de complicaciones sistémicas, sangrado y mortalidad [29].

La menor duración de la vasoplegia ha sido relacionada con una limitación de la respuesta inflamatoria asociada al bloqueo de la vía del óxido nítrico y la enzima Guanilato Ciclasa.

La observación de un menor requerimiento de fármacos vasoactivos también representa un hecho destacable asociado al tratamiento con Azul de Metileno. El uso de vasoactivos ha sido reiteradamente reportado como un predictor de mayor morbi-mortalidad en cirugía cardiaca [107-111].

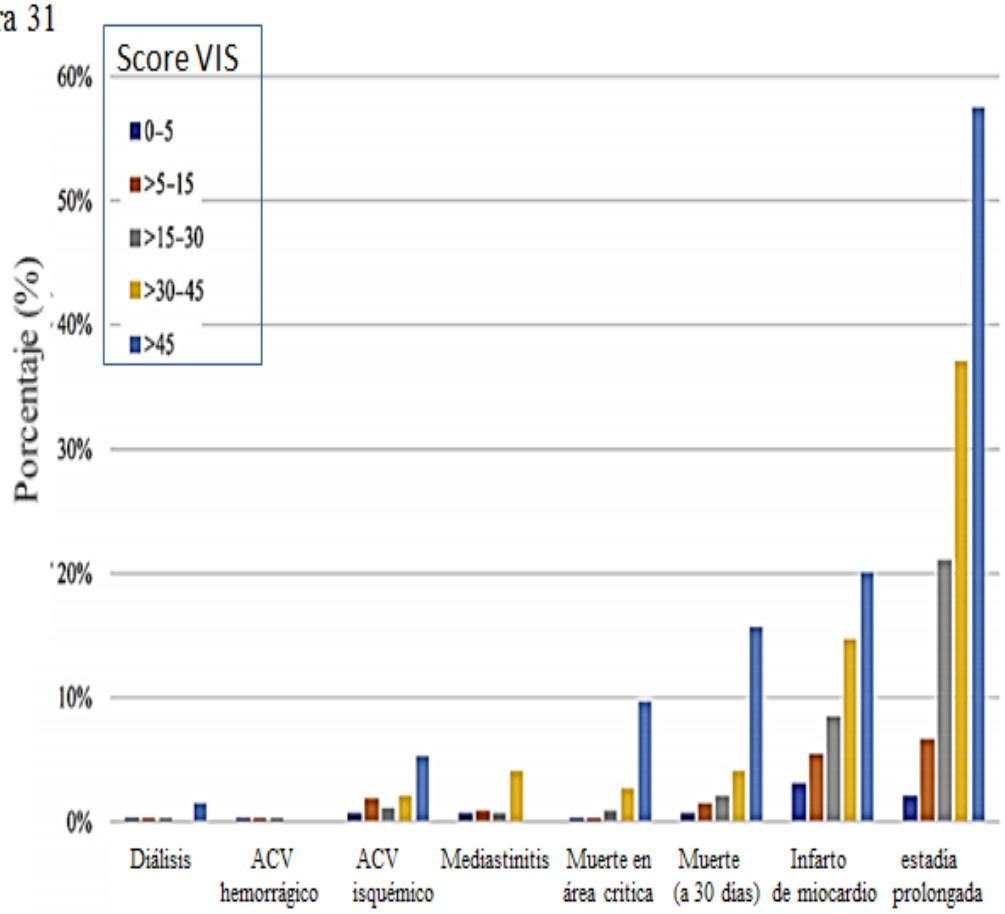
Koponen y cols determinaron que un mayor requerimiento de vasopresores, valorado a través del score de fármacos inotrópicos y vasoactivos (VIS o vasoactive-inotrope score) considerado a las 24 horas de la cirugía cardiaca, se asoció con mayor mortalidad y una morbilidad incrementada tanto en forma temprana como alejada (figura 31) [110].

Shahin y cols reportaron que el uso de fármacos vasoactivos evaluado a las 6 horas de una cirugía cardiaca se vinculó con una mayor incidencia de insuficiencia renal y con el incremento de la mortalidad en comparación con pacientes no expuestos a dichos fármacos [111].

Factores como un mayor consumo miocárdico de oxígeno, el desarrollo de isquemia e infarto perioperatorios y un efecto proarrítmico por parte de los fármacos vasoactivos han sido considerados como los responsables de dicha asociación desfavorable destacando la importancia de la reducción de su empleo entre los pacientes tratados con Azul de Metileno.

Vasoplegia en pacientes valvulares: Nuestros datos corroboran el riesgo elevado para desarrollar vasoplegia en pacientes sometidos a procedimientos valvulares, que contaban con dos o más factores de riesgo para la misma.

Figura 31



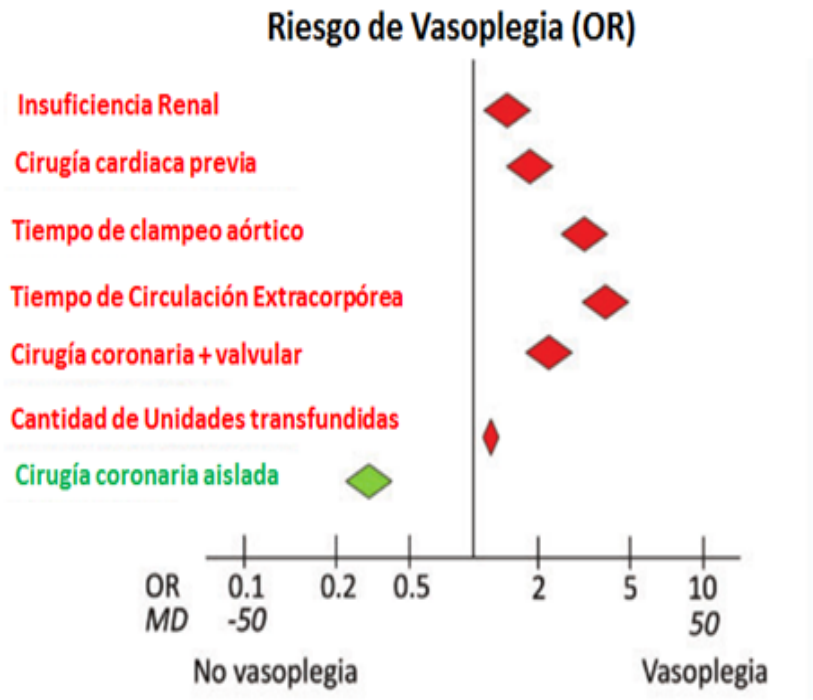
La figura 31 relaciona distintos valores crecientes de corte del score VIS (vasopresor-inotropic score) con el desarrollo de morbi-mortalidad postoperatoria en cirugía cardiaca.

El peso propio del tipo de cirugía, y específicamente la realización de procedimientos valvulares ya había sido previamente reportado. **Dayan y cols**, en un meta análisis reciente (2019), el cual incluyo 30.035 pacientes, describieron a la revascularización coronaria aislada como un factor "protector" contra el desarrollo de SV mientras que la realización concomitante de un procedimiento valvular incremento el riesgo (figura 32) [112].

La mortalidad en pacientes valvulares con vasoplegia resulto elevada, del 21%. Un dato semejante había sido reportado por **Van Vessem y cols**, quienes habían descripto una sobrevida a 90 días del 93% entre quienes no evidenciaron vasoplegia mientras que la

misma se había reducido al 65% en su serie de pacientes valvulares con desarrollo de vasoplegia ($p < 0.001$) [113].

Figura 32
Predictores de síndrome vasopléjico postoperatorio



La figura 32 representa el peso de diversos factores sobre el desarrollo de vasoplegia. Puede observarse que mientras la realización de una cirugía coronaria aislada presenta efecto «protectivo», la asociación con procedimientos valvulares incrementa el riesgo de vasoplegia

Seguridad del Azul de Metileno: A excepción del cambio en la coloración de la orina y de la interferencia en la medición del oxímetro de pulso (debido al espectro de longitud de onda utilizada que se ubica en el orden de los 660 nm) no se observaron diferencias en el desarrollo de efectos adversos entre los pacientes tratados con Azul de Metileno respecto del grupo control.

El Azul de Metileno ha mostrado un perfil seguro respecto de sus efectos adversos

siempre que resulto utilizado en dosis terapéuticas pero, en cambio, se han registrado reportes de toxicidad ante su utilización en dosis elevadas. La **dosis toxica** del fármaco es superior a los 7 mg/kg mientras que la **dosis letal** es de 40 mg/kg, en ambos casos muy superiores a las dosis utilizadas en el estudio [45, 95, 99].

En forma infrecuente el uso de Azul de Metileno ha sido asociado con algún tipo de arritmia y trastornos de conducción como extrasístolia ventricular y ritmo nodal, y ocasionalmente con vasoconstricción coronaria, dolor precordial, incremento de la resistencia vascular pulmonar o alteración del intercambio gaseoso. Tanto las arritmias referidas como la angina generalmente resultaron autolimitadas. Otros efectos adversos descriptos fueron inespecíficos como: cefalea, fiebre, nauseas, vómitos, dolor abdominal o diaforesis, no observándose diferencias entre los tratados y el grupo control [45-114].

En un revisión reciente por **Youngster y cols** el AM fue identificado como uno de los fármacos que deberían ser evitados en individuos con déficit de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que constituye uno de los déficit enzimáticos más frecuentes y que compromete al 5% de la población, afectando a unos 330.000.000 de personas [115].

La entidad, con elevada prevalencia en Asia, África y Medio Oriente, se expresa a través del desarrollo de anemia hemolítica. La precaución sobre esta asociación llevo a la exclusión de dichos pacientes del estudio [115-116].

El uso de Azul de Metileno ha sido relacionado, recientemente, con el desarrollo del llamado síndrome serotoninérgico. Este cuadro constituye una condición potencialmente letal caracterizado por inestabilidad autonómica que incluye agitación, taquicardia, hipertensión e hipertermia y que se debe a una estimulación exagerada del receptor a la Serotonina. Un número extremadamente bajo de casos han sido descriptos y siempre en pacientes bajo tratamiento antidepresivo concomitante con fármacos inhibidores de la receptación de Serotonina o drogas inhibidoras de la monoamino-oxidasa, los que afectan el metabolismo de la Serotonina. En 2011 la FDA implemento un alerta sobre el uso

concomitante de drogas serotoninérgicas y Azul de Metileno y por dicha razón estos pacientes también resultaron excluidos del estudio (Tabla IX) [45, 117-118].

Tabla IX Medicaciones que pueden interactuar con Azul de Metileno y causar **síndrome serotoninérgico**

Categorías	Medicación
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Paroxetina Fluoxetina Sertralina Citalopram Escitalopram
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Imipramina Nortriptilina
Otros psicofármacos	Mirtazapina Trazadone Bupropion
Antibióticos	Linezolide

El metabolismo del fármaco es hepático interviniendo el sistema de enzimas de la citocromo P450, por lo cual debe también tenerse presente la posible interacción con otros fármacos que utilicen dicho sistema (Tabla X).

En dosis elevadas han sido descriptos casos paradojales de Metahemoglobinemia. Esta

Tabla X Medicaciones que podrían presentar acumulación con el uso de Azul de Metileno

Metabolismo con participación del citocromo P 450	Digoxína Warfarína Fenitoína Ciclosporina Ergotamina Quinidina Tacrolimus Sirolimus

se forma al ceder el hierro de la hemoglobina un electrón por lo que cambia del estado ferroso (Fe 2+) a férrico (Fe 3+) y pierde la capacidad de unirse al Oxigeno lo que le impide su transporte. Esto produce un desvió a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina con incremento de su afinidad (por parte de la fracción no alterada) por el oxígeno con la reducción del aporte y la liberación a los tejidos. Se considera Metahemoglobinemia cuando un porcentaje superior al 1% de la hemoglobina esta alterada [44-45].

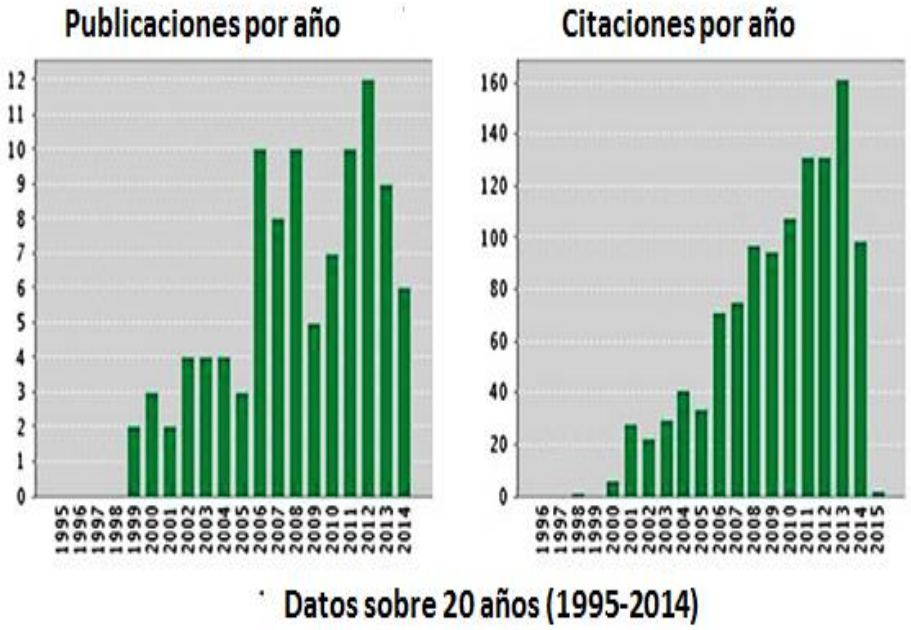
Ninguno de los referidos efectos adversos se apreció en nuestra investigación en la cual pacientes bajo tratamiento con fármacos inhibidores de la receptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa o portadores de insuficiencia renal, por ser la vía de eliminación del fármaco, resultaron explícitamente excluidos.

En una revisión sobre 20 años de utilización del fármaco en vasoplegia, **Évora** ha definido al Azul de Metileno como **"la más efectiva, segura y económica opción en el tratamiento del SV"**. Respecto de este último punto el AM presenta un costo muy inferior

en comparación con otros fármacos propuestos para el tratamiento de la vasoplegia como la Vasopresina o la Angiotensina. En el caso de esta última el costo de un tratamiento ha sido reportado como de 1200 dólares por paciente frente a un valor de 100 dólares para el Azul de Metileno lo que facilitaría su utilización en sociedades, como la nuestra, con severas restricciones económicas [99].

En dicha revisión, el citado autor describe el notable incremento del número de reportes, tanto en forma de artículos publicados como de citas sobre vasoplegia que han sido observados en los últimos años (figura 33).

Figura 33



La figura 33 ilustra sobre el incremento de publicaciones (la izquierda) y citas (a la derecha) sobre síndrome vasopléjico, la mayoría considerando el uso de azul de Metileno

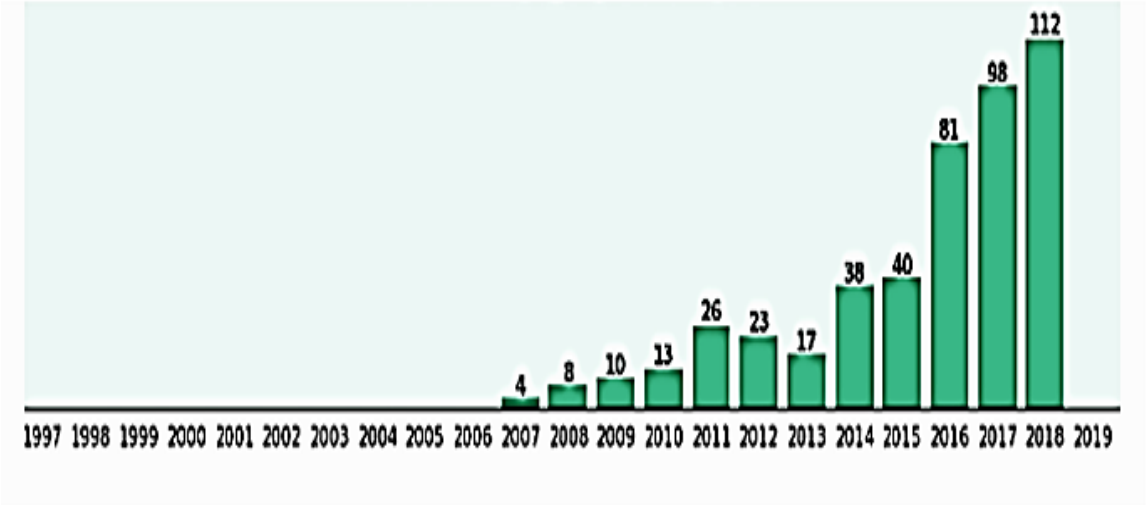
Modificado de
Evora PR

Braz J Cardiovasc Surg 2015;30(1):84-92

En coincidencia con esto último y extendiendo hasta 2018 la referida información, el portal eHealtheMe publica datos coincidentes sobre el incremento de publicaciones considerando, en los últimos años, al síndrome vasopléjico (figura 34) [129].

Figura 34

Numero de reportes sometidos **anualmente** sobre vasoplegia



La figura 34 ilustra respecto del incremento del numero de reportes anuales sobre síndrome vasopléjico

Estas dos últimas imágenes resultan una apropiada síntesis sobre la creciente importancia del cuadro y la necesidad, en función del valor pronostico del mismo del desarrollo de alguna estrategia de prevención, como la analizada en el estudio.

Conclusiones:

- El empleo preoperatorio de Azul de Metileno redujo la incidencia de síndrome vasopléjico postoperatorio, así como la duración del mismo y el requerimiento de fármacos vasopresores.

- Se observó un menor desarrollo de complicaciones postoperatorias como insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y arritmia supraventricular.

- Se apreció una tendencia (no significativa) a la reducción de la mortalidad.

- El empleo de Azul de Metileno resulto seguro.

Referencias bibliographical:

1) Brown PP, Kugelmass AD, Cohen DJ, Reynolds MR, Culler SD, Dee AD et al. The Frequency and Cost of Complications Associated With Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: Results From the United States Medicare Programs. Ann Thorac Surg 2008;85:1980-7.

2) Ferraris VA and Ferraris SP. Risk Factors for Postoperative Morbidity. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:731-41.

3) Gibbon JH Jr. Artificial maintenance of the circulation during experimental occlusion of the pulmonary artery. Arch Surg 1937;34:1105-31.

4) Utley JR. Early development of cardiopulmonary bypass. Perfusion 1986;1(1):1-14.

5) Rodewald G. History of extracorporeal circulation. In: Hagl S, Klövekorn WP, Mayr N, Sebening F, editors. Thirty years of extracorporeal circulation. Munich: Carl Gerber; 1984. pp. 25-43.

6) Gott VL, Moller JH, Shaffer AW, Shumway SJ. Cross-circulation and the early days of cardiac surgery. Ann Surg 2019;269:443-5.

7) Passaroni AC, de Moraes Silva MA and Bonetti Yoshida W. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. Rev Bras Cir Cardiovasc 2015;30(2):235-45.

8) Gibbon Jr JH. The development of the heart-lung apparatus. Am J Surg 1978; 135(5):608-19.

9) Kurusz M. Cardiopulmonary bypass during intracardiac repair of congenital defects. Proc Am Acad Cardiovasc Perf 1982;3:73-8.

10) Kirklin JW. The middle 1950s and C. Walton Lillehei. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:822-4.

11) Edmunds LH. Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. Ann Thorac Surg 2003; 76(6):S2220-3.

12) Litwak RS. The growth of cardiac surgery: historical notes. Cardiovascular Clinics 1970;3(2):5-50.

13) Lillehei CW. Controlled cross circulation for direct-vision intracardiac surgery: correction of ventricular septal defects, atrioventricularis communis, and tetralogy of Fallot. Postgrad Med J 1955; 1:388–396

14) Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RL. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. Surg Gynecol Obstet 1955;101(4):446-66.

15) Cooley DA, Castro-Villagrana B, DeBakey ME et al. Use of temporary cardiopulmonary bypass in cardiac and aortic surgery: report of 134 cases. Postgrad Med1957; 22:479-84.

16) Cooley DA and Frazier OH. The Past 50 Years of Cardiovascular Surgery. Circulation 2000;102:Iv-87–Iv-93.

17) Barnard CN. A human cardiac transplant. An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 1967;41:1271-4.

18) Cooley DA, Hallman GL, Blodwell RD, Nora JJ, Leachman RD. Human heart transplantation. Experience with twelve cases. Am J Cardiol 1968;22:804-10.

19) Taylor K. SIRS: The Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiac Operations. Ann Thorac Surg 1996;61:1607-8.

20) Cremer J, Martin M, Redl H et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996;61:1714-20.

21) Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass, Ann Thorac Surg 1992;54:1236-43.

22) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:845-57.

23) Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. Rev Bras Cir Cardiovasc 2001;16:1376-87.

24) Holmes JH, Connolly NC, Paul DL, Hill ME, Guyton SW, Ziegler SF et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. Inflamm Res 2002;51(12):579-86.

25) Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V et al. Humoral Immune Response During Coronary Artery Bypass Grafting. Circulation 2000;102:Iii-95–Iii-100.

26) Milot J, Perron J, Lacasse Y, Létourneau L, Cartier PC, Maltais F. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. Chest 2001;119(3):884-8.

27) Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2010;22(2):140-4. doi: 10.1053/j.semtcvs.2010.09.007

28) Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves Júnior I, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107(3):942-3.

29) Gomez WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 1998;39(5):619-23.

30) Argenziano M, Choudhri AF, Oz M, Rose EA, Smith CR, Landry DW. A prospective randomised trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. Circulation 1997;96(9 Suppl):II-286-90.

31) Sánchez Suen KH, Salazar Vargas C, Dobles Ramírez C. Experiencia preliminar en el tratamiento de la vasoplejia post-circulación extracorpórea con azul de metileno. Rev. Costarric Cardiol 2003;5(3):15-18.

32) Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, Boullon FJ. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2004;77:496-9.

33) Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. Circulation 2009;120:1664-71.

34) van Vessem ME, Palmen M, Couperus LE, et al. Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2017;51(3):532-538. doi: 10.1093/ejcts/ezw316.

35) de Waal EEC, van Zaane B, van der Schoot MM, Huisman A, Ramjankhan F, van Klei WA et al. Vasoplegia after implantation of a continuous flow left ventricular assist device: incidence, outcomes and predictors. BMC Anesthesiol 2018; 18:185.

36) Esmailian F, Perry P, Luu M, Patel J, Kittleson M, Czer L et al. Vasoplegia after heart transplantation: unraveling the enigma. J Hear Lung Transplant 2016;35:S166-167.

37) Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Dimbil SJ, Perry PA, Patel JK, et al. Characterizing predictors and severity of vasoplegia syndrome after heart transplantation. Ann Thorac Surg 2018;105:770-7.

38) Kortekaas KA, Lindemanb JHN, Reindersc MEJ, Palmena M, Klautza RJM, de Grootd P et al. Pre-existing endothelial cell activation predicts vasoplegia after mitral valve surgery. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2013;17:523-31 doi:10.1093/icvts/ivt243

39) Mekontso-Dessap A, Houel R, Soustelle C, Kirsch M, Thebert D, Loisance DY. Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. Ann Thorac Surg 2001;71:1428-32.

40) Tecson KM, Lima B, Lee AY, Raza FS, Ching G, Lee CH et al. Determinants and outcomes of vasoplegia following left ventricular assist device implantation. J Am Heart Assoc 2018;7:e008377. DOI: 10.1161/JAHA.117.008377.

41) Leyh RG, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, Hagl C, Simon AR, Haverich A. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:1426-31.

42) Gomes WJ, Erlichman MR, Batista-Filho ML, Knobel M, Almeida DR, Carvalho AC et al. Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:165-9.

43) Speziale G, Ruvolo G, Marino B. A role for nitric oxide in the vasoplegic syndrome. J Cardiovasc Surg (Torino)1996;37(3):301-3.

44) McRobb CM, Holt DW. Methylene Blue-induced Metahemoglobinemia during Cardiopulmonary Bypass? A Case Report and Literature Review. JECT 2008;40: 206-14.

45) Jang DH, Nelson LS and Hoffman RS. Methylene Blue for Distributive Shock: A Potencial New Use of an Old Antidote. J Med Toxicol 2013;9:22-9.

46) Faber P, Ronald A and Millar W. Methylthioninium chloride: pharmacology and clinical applications with special emphasis on nitric oxide mediated vasodilatory shock during cardiopulmonary bypass. Anesthesia 2005;60:575-87.

47) van Vessem ME, Beeres SLMA, de Wilde RBP, de Vries R, Berendsen RR, de Jonge E et al. Vasoresponsiveness in patients with heart failure (VASOR): protocol for a prospective observational study. J Cardiothorac Surg 2019;14:200

.https://doi.org/10.1186/s13019-019-1014-8.

48) Orozco Vinasco DM, Triana Schoonewolff CA and Orozco Vinasco AC. Vasoplegic syndrome in cardiac surgery: Definitions, pathophysiology, diagnostic approach and management. Rev Esp Anestesiol Reanim 2019; 66(5):277-87.

49) Lavigne D. Vasopressin and methylene blue: alternate therapies in vasodilatory shock. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2010;14:186-9.

50) Papadopoulous G, Sintou E, Siminelakis S ,Koletsis E ,Baikoussis N G ,Apostolakis E. Perioperative infusion of low-dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. A double-blind randomized study. J Cardiothorac Surg 2010; 5:17. doi:10.1186/1749-8090-5-17PMID:20346182.

51) Hasija S, Makhija N, Choudhury M, Hote M, Chauhan S, Kiran U. Prophylactic vasopressin in patients receiving the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2010;24:230-8.

52) Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper J et al for the VASST. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock N Engl J Med 2008; 358:877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa067373

53) 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):640-2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19161806.

54) Schirmer R.H, Coulibaly B, Stich A et al. Methylene blue as an antimalarial agent. Redox rep 2003;8:272-5.

55) Kasozi DM, Gromer S, Adler H et al. The bacterial redox signaller pyocyanin as an antiplasmodial agent: comparisons with its thioanalog methylene blue. Redox Rep 2011;16(4):154-65. doi: 10.1179/174329211X13049558293678.

56) Giovanis P, Garna A, Marcante M et al. Ifosfamide encephalopathy and use of methylene blue. A case report of different sequential neurotoxicity. Tumori 2009;95(4):545-6.

57) Stuehr D, Pou S, Rosen GM. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. J Biol Chem 2001;276:14533-6. doi: 10.1074/jbc.R100011200.

58) Gordan DL, Airan Mohan C, Thomas W, Seidman LH. Parathyroid identification by methylene blue infusion. Brit J Surg 2005;62:747-9.

59) Murat O, Lorke DE, Petroianu GA. Methylene blue and Alzheimer's disease. Biochemical pharmacology 2009;78:927-32.

60) Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B et al. Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine. Malar J 2006;8:5-84.

61) Evora PR, Ribeiro PJ, de Andrade JC. Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations Ann Thorac Surg 1997;63(4):1212-3.

62) Andrade JCS, Batista ML, Filho, Evora PR, Tavares JR, Buffolo E, et al. Utilização do azul de metileno no tratamento da síndrome vasoplégica após cirurgia cardíaca. Rev Bras Cir Cardiovasc 1996;11(2):107-14.

63) Lutjen DL, Arndt KL. Methylene blue to treat vasoplegia due to a severe protamine reaction: a case report. AANA J 2012;80:170-3.

64) Riha H, Augoustides JG. Pro: methylene blue as a rescue therapy for vasoplegia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25:736-8.

65) Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Methylene blue: potential use of an antique molecule in vasoplegic syndrome during cardiac surgery. Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9:1519-25.

66) Levin R, Degrange M, Bilbao J, Macarone P, Martinez Traba M, Del Mazo C. Síndrome vasopléjico posoperatorio; reversión con azul de metileno.

Rev Argent Cardiol 2000;68:593-5.

67) Levin R, Degrange M, Bilbao J, Tajes H, Bruno G, Menehem C y col. Síndrome vasopléjico en posoperatorio de Cirugía cardiaca. Reducción de la mortalidad mediante el empleo de azul de metileno. Rev Argent Cardiol 2001;69:524-9.

68) Shanmugam G. Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:705-10.

69) Manghelli J, Brown L, Tadros HB, and Munfakh NA. A Reminder of Methylene Blue's Effectiveness in Treating Vasoplegic Syndrome after On-Pump Cardiac Surgery.Tex Heart Inst J 2015.42(5): 491-4. doi: 10.14503/THIJ-14-4470

70) Skuza K, Chmielniak S, Dziuk W, Kucewicz E, Pawlak S, Knapik P. Methylene blue therapy for vasoplegia after cardiac surgery. Anestezjol Intens Ter 2009;41:159–162.

71) Tsouris A, Wilson L, Haddadin AS et al. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2017;65:557-65.

72) Byrne JG, Leacche M, Paul S et al. Risk factors and outcomes for vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:327-32.

73) Sun X, Boyce SW, Herr DL, Hill PC, Zhang L, Corso PJ, Haile E, Lee AT, Molyneaux RE. Is vasoplegic syndrome more prevalent with open-heart procedures compared with isolated on-pump CABG surgery? Cardiovasc Revasc Med 2011;12:203-9.

74) Chemmalakuzhy J, Costanzo MR, Meyer P, Piccione W, Kao W, Winkel E et al. Hypotension, acidosis, and vasodilatation syndrome post-heart transplant: prognostic variables and outcomes. J Heart Lung Transplant 2001;20:1075-83.

75) Asleh R, Alnsasra H, Daly RC, Schettle SD, Briasoulis A, Taher R et al. Predictors and Clinical Outcomes of Vasoplegia in Patients Bridged to Heart Transplantation With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. J Am Heart Assoc 2019; 8(22):e013108.

76) Stawicki SP, Sims C, Sarani B, Grossman MD, Gracias VH. Methylene blue and

vasoplegia: who, when, and how? Mini Rev Med Chem 2008;8:472-90.

77) Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med 2017; 377:419-430.DOI: 10.1056/NEJMoa1704154.

78) Noto A, Lentini S, Versaci A, Giardina M, Risitano DC, Messina R et al. A retrospective analysis of terlipressin in bolus for the management of refractory vasoplegic hypotension after cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;9:588-92.

79) Shah PR, Reynolds PS, Pal N, Tang D, McCarthy H and Spiess BD. Hydroxocobalamin for the treatment of cardiac surgery associated vasoplegia: a case series. J Can Anesth 2018;65:560-8. https://doi.org/10.1007/s12630-017-1029-3.

80) Grayling M and Deakin CD. Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:426-7.

81) 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(3):632-4.

82) Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. Am J Med Sci 2015;349:80-8.

83) Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J at al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy. J Cardioth Vasc Anesth 2018;32(2):1013-22.

84) Raja S and Fida N. Should angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists be omitted before cardiac surgery to avoid postoperative.

85) Mora-Ordoñez JM, Curiel-Balsera E, Hernandez-Sierra B y Sanchez-Llorente F. Factores predisponentes en la vasoplejia posoperatoria. Azul de metileno (replica). Med

intensiva 2007;31(9)529.

86) Weissberger A. Methylene Blue or Refractory Hypotension: A Case Report. AANA Journal 2008;76(4):271-4.

87) Ribeiro NAM, Stolf NAG, da Silva Jr AF, Viana VJC, de Carvalho EN, Athanazio R et al. Methylene blue use in coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study of the hemodynamic and inflammatory responses Rev Bras Cir Cardiovasc 2004;19(1): 17-23.

88) Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Kücükarslan N et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2005;79:1615-9.

89) Maslow AD ,Stearns G ,Butala P ,Schwartz CS ,Gough J ,Singh AK. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 2006;103:2-8.

90) Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. Ann Thorac Surg 2007;83(2):715-23.

91) Cho JS, Song JW, Na S, Moon JH, Kwak YL. Effect of a single bolus of methylene blue prophylaxis on vasopressor and transfusion requirement in infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. Korean J Anesthesiol 2012;63:142-8.

92) Mehaffey JH, Johnston LE, Hawkins RB, Charles EJ, Yarboro L, Kern JA et al. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome After Cardiac Operation: Early Administration Improves Survival. Ann Thorac Surg 2017;104:36-41.

93) McCartney SL, Duce L and Ghadimi K. Intraoperative vasoplegia: methylene blue to the rescue. Curr Opin Anesthesiol 2018;31:43-9.

94) Arevalo VN and Bullerwell ML. Methylene Blue as an Adjunct to Treat Vasoplegia in Patients Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass: A Literature

Review. AANA J 2018;86(6):455-63.

95) Evora P. Methylene Blue Action to Treat Vasoplegic Syndrome is Time-Dependent. J Anesth Clin Res 2013;4:8.

96) Évora PR, Levin RL. Methylene blue as drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127(3): 895-6.

97) Évora PR, Viaro F. The guanylyl cyclase inhibition by MB as vasoplegic circulatory shock therapeutical target. Curr Drug Targets 2006;7(9):1195-204.

98) Evora PR, Ribeiro PJ, Vicente WV, Reis CL, Rodrigues AJ, Menardi AC et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009;24(3):279-88.

99) Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, Menardi AC, Bassetto S, Rodrigues AJ et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. Rev Bras Cir Cardiovasc 2015;30(1):84-92.

100) Evora PRB. G-proteins agonists and NO/cGMP blockers: unexplored frontiers in the pharmaceutical industry. Arq Bras Cardiol 2017;109(4):275-6.

101) Evora P. Blocking soluble guanylate cyclase could be the present and future of NO/cGMP inhibition for vasoplegia treatment. Crit Care 2018;22:104. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2024-y

102) Evora PR Braile D. Vasopressor Support Sparing Strategies": a Concept to be Incorporated as a Paradigm in the Treatment of Vasodilatory Shock. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0600.

103) Evora PR, Rodrigues AJ, Celotto AC. "Methylene blue should be relegated to rescue use and not as first-line therapy" cannot become a paradigm. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014;28(2):e11-2.

104) Blacker SN and Whalen FX. Vasoplegic Syndrome: Does the Timing of Methylene Blue Matter?. J Anesth Clin Res 2013;4:333. DOI: 10.4172/21556148.1000333.

105) Fernandes D, Silva-Santos JE, Duma D, Villela CG, Barja-Fidalgo C, Assreuy J. Nitric oxide-dependent reduction in soluble guanylate cyclase functionality accounts for early lipopolysaccharide-induced changes in vascular reactivity. Mol Pharmacol 2006;69(3):983-90.

106) Gando S, Kameue T, Nanzaki S y col. Participation of tissue factor and thrombin in post-traumatic systemic inflammatory syndrome. Crit Care Med 1997; 25:1820-1826.

107) Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J et al. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:347-58. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01190.x.

108) Butterworth J. Dobutamine. Too Dangerous for "Routine" Administration?. Anesthesiology 2008; 108:973-4.

109) Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery: a systematic literature review. Crit Care 2005;9:266-79. doi: 10.1186/cc3024.

110) Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A and Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. Br J Anaesth 2019; 122(4):428-36.

111) Shahin J, deVarennes B, Tse CW, Amarica DA, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. Crit Care 2011;15:R162. doi: 10.1186/cc10302.

112) Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2019;28(6):838-44. doi: 10.1093/icvts/ivy352.

113) van Vessem ME, Petrus AHJ, Palmen M, Braun J, Schalij MJ, Klautz RJM et al .Vasoplegia After Restrictive Mitral Annuloplasty for Functional Mitral Regurgitation in Patients With Heart Failure. J Cardiothorac Vasc Anesth 2019; 33(12):3273-80. doi: 10.1053/j.jvca.2019.06.011. Epub 2019 Jun 14.

114) Gachot B, Bedos JP, Veber B et al. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. Intensive Care Med. 1995;21(12):1027–1031. doi: 10.1007/BF01700666.

115) Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf 2010;33(9):713-26. doi: 10.2165/11536520-000000000-00000.

116) Müller O, Meissner P, Mansmann U. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and safety of methylene blue. Drug Saf 2012;35(1):85; author reply 85-6. doi: 10.2165/11597790-000000000-00000.

117) Héritier Barras AC, Walder B, Seeck M. Serotonin syndrome following methylene blue infusion: a rare complication of antidepressant therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81(12):1412-13. doi: 10.1136/jnnp.2009.172221.

118) Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352(11):1112-20. doi: 10.1056/NEJMra041867.

119) ehealthme.com/condition/vasoplegia-syndrome.

Anexo 1

Índice de figuras

Figura 1 Relación entre desarrollo de complicaciones grave, mortalidad y días de internación……..página 12

Figura 2 Complicaciones impredecibles y esperadas……..página 13

Figura 3 Esquema general de la circulación extracorpórea…….página 15

Figura 4 Bomba primitiva (Gibbon-IBM)……...página 16

Figura 5 John y Mary Gibbon……..página 17

Figura 6 Imagen moderna de una cirugía cardiaca……..página 18

Figura 7 Incremento de interleuquinas 6…….página 19

Figura 8 Incremento del factor de necrosis tumoral alfa…….página 20

Figura 9 Incremento de las fracciones C3 y C5 del Complemento…….página 21

Figura 10 Evolución de las resistencias sistémicas y requerimiento de Noradrenalina en la primera descripción de la vasoplegia postoperatoria (Gomes) ...página 23

Figura 11 Incidencia habitual de vasoplegia postoperatoria……página 24

Figura 12 Incidencia "elevada" de vasoplegia postoperatoria…….página 25

Figura 13 Mecanismos fisiológicos de vasoconstricción……página 26

Figura 14 Mecanismos vasodilatadores en la vasoplegia……página 30

Figura 15 Formula química de la Vasopresina……página 31

Figura 16 Formulas químicas del Azul de Metileno y su metabolito Azul de Leucometileno……..página 33

Figura 17 Azul de Metileno al 1%.....pagina 34

Figura 18 Sitios de acción del Azul de Metileno……página 35

Figura 19 Encrucijada enzimática de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora…….página 36
Figura 20 Desproporción contenido-continente de la vasoplegia…….página 44
Figura 21 Comparación intra y postoperatoria de Azul de Metileno……página 47
Figura 22 Dosis de Azul de Metileno empleadas……..página 55
Figura 23 Válvulas afectadas en los pacientes intervenidos……..página 57
Figura 24 Desarrollo de síndrome vasopléjico……..página 58
Figura 25 Duración de la vasoplegia…….página 59
Figura 26 Requerimiento de vasopresores……página 60
Figura 27 Mortalidad ……página 62
Figura 28 Relación entre desarrollo de síndrome vasopléjico postoperatorio y mortalidad……página 63
Figura 29 Coloración azulada de la orina (foto)……...página 64
Figura 30 Coloración azul-verdosa de la orina (foto)……...página 65
Figura 31 Relación entre valor del VIS (score de vasopresores e inotrópicos) y Morbimortalidad……..página 69
Figura 32 Predictores de síndrome vasopléjico postoperatorio (Dayan, 2019)…….página 70
Figura 33 Incremento en el número de estudios y citas sobre Azul de Metileno en vasoplegia……página 74
Figura 34 Incremento en el número anual de reportes sobre síndrome vasopléjico…….página 75

Anexo 2

Índice de Tablas

Tabla I Características clínico-hemodinámicas de la primera descripción de vasoplegia postoperatoria……..página 22

Tabla II Características de vasoplegia y uso de vasopresores……..…..página 27

Tabla III Vasopresores No catecolamínicos…….……página 39

Tabla IV Factores asociados al desarrollo de síndrome vasopléjico…….página 41

Tabla V Criterios de síndrome vasopléjico……...página 52

Tabla VI Características generales de los grupos …….página 56

Tabla VII Válvulas comprometidas……..página 57

Tabla VIII Complicaciones postoperatorias……..página 61

Tabla IX Medicaciones que pueden causar síndrome serotoninérgico en combinación con Azul de Metileno……página 72

Tabla X Medicaciones que pueden presentar acumulación con el uso concomitante de Azul de Metileno……..página 73

Anexo 3

Publicaciones del autor referidas al tema tratado

Presentación de casos

Síndrome vasopléjico posoperatorio; reversión con azul de metileno

RICARDO LEVIN[1], MARCELA DEGRANGE[1], JORGE BILBAO[1], PATRICIA MACARONE[1], MONICA MARTINEZ TRABA[1], CARLOS DEL MAZO[2]

RESUMEN

Este trabajo describe un caso de síndrome vasopléjico posoperatorio tratado con azul de metileno endovenoso, basándonos en su efecto bloqueante de la estimulación de la enzima guanilciclasa, mediada por el óxido nítrico, en respuesta a la acción de mediadores de respuesta inflamatoria activados por la cirugía cardíaca. La droga, que se empleó en dosis de 1,5 mg/kg, provocó una rápida y definitiva reversión de la hipotensión con resistencias periféricas descendidas, lo que permitió obviar el empleo ulterior de vasopresores y acortó la necesidad de monitoreo hemodinámico y la estadía en recuperación. La eficacia y la falta de efectos adversos plantea la utilidad de este tipo de drogas en la vasoplejía posoperatoria. REV ARGENT CARDIOL **2000; 68: 593-595.**

Palabras clave **Vasoplejía - Respuesta inflamatoria - Cirugía cardíaca - Oxido nítrico**

INTRODUCCION

El síndrome vasopléjico (SV) constituye una reconocida complicación en el posoperatorio de cirugía cardíaca, que se presenta tanto con la utilización de circulación extracorpórea como sin el uso de ella. Para su tratamiento se han propuesto una serie de drogas, la mayoría de acción vasopresora, con las que pudo observarse la presencia de efectos deletéreos secundarios a su empleo. El azul de metileno se ha propuesto como una opción terapéutica. A continuación presentamos un caso de vasoplejía tratado de este modo. (1-3)

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino de 75 años, 1,82 m de altura y 85 kg de peso, hipertenso (tratado con enalapril 10 mg/día), diabético no insulino-requiriente (tratado con glibenclamida) con cuadro clínico de angina inestable; portador de estenosis aórtica severa, lesión severa de tronco de coronaria izquierda y ostium de coronaria derecha con función ventricular con deterioro severo.

En la intervención quirúrgica se realizó reemplazo valvular aórtico con prótesis biológica Nº 25, más tres puentes venosos: a la arteria descendente anterior, a la rama lateroventricular de la arteria circunfleja y a la rama descendente posterior de la coronaria derecha. Los tiempos quirúrgicos fueron de 150 minutos de bomba y de 88 minutos de clampeo aórtico. Se empleó cardioplejía sanguínea anterógrada (normotérmica) y cristaloide retrógrada. La anestesia resultó balanceada; como premedicación se empleó metilprednisolona (250 mg), difenhidramina (20 mg) y midazolan (4 mg); posteriormente se administró fentanilo (750 mg), pancuronio (12 mg) y 100 mg de ketamina. El mantenimiento se realizó con ketamina, 400 mg, más seborane al 1%-1,5%.

La salida de circulación extracorpórea resultó sin mayores complicaciones, con cierta tendencia a la hipotensión, que inicialmente (en quirófano) se manejó con expansión y dopamina; el paciente ingresó en la sala de recuperación con 8 gammas de ésta. Se constató presión venosa central (PVC) de 0, por lo que se inicia expansión con poligelina; se intentó reducir la dosis de dopamina, sin resultado positivo, por mayor hipotensión. A las tres horas del posope-

Servicio de Recuperación y Cirugía Cardiovascular, Hospital Naval "Pedro Mallo", Buenos Aires
[1] Médicos cardiólogos
[2] Cirujano cardiovascular
Trabajo recibido para su publicación: 4/00 Aceptado: 6/00
Dirección para separatas: Dr. Ricardo Levin - Migueletes 1203, 2º "16", (1426) Buenos Aires, Argentina - E-mail: RIlevin@intramed.net.ar

Síndrome vasopléjico en posoperatorio de cirugía cardíaca. Reducción de la mortalidad mediante el empleo de azul de metileno

RICARDO LEVIN[†1], MARCELA DEGRANGE[1], JORGE BILBAO[1], HERNAN TAJES[1], GUSTAVO BRUNO[1], CLAUDIA MENEHEM[1], PATRICIA MACCARONE[1], CARLOS RUANO[1], ALBERTO MENINI[1], DANIEL TABORDA[2], CARLOS DEL MAZO[2], FERNANDO BOULLON[*2]

RESUMEN

Objetivos

1) Analizar la incidencia del síndrome vasopléjico posoperatorio. 2) Considerar su pronóstico. 3) Valorar el efecto del azul de metileno sobre la mortalidad.

Material y métodos

Se incluyeron todas las cirugías centrales efectuadas en los centros participantes. Se definió vasoplejía mediante la presencia de los siguientes cinco criterios: 1) hipotensión arterial (TAM menor de 50 mm Hg), 2) presiones de llenado bajas, 3) índice cardíaco normal o elevado (mayor de 3 litros), 4) resistencias periféricas descendidas (menores de 800 dinas), 5) requerimiento de vasopresores. Los pacientes con vasoplejía fueron aleatorizados a recibir 1,5 mg/kg de azul de metileno, frente a placebo en el grupo control. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

Resultados

Se incluyeron 249 cirugías consecutivas. De ellas, 30 cumplieron los criterios de síndrome vasopléjico (12,0%), con una mortalidad resultante superior (6 de 30 pacientes [20%] frente a 9 de 219 pacientes [4,1%]; p = 0,004). Los tratados con azul de metileno mostraron reducción de la mortalidad (0/15 pacientes [0%] frente a 6/15 pacientes [40%] en el grupo control con placebo; p = 0,008); también fue inferior la morbilidad. La duración del cuadro fue menor en los tratados con azul de metileno, el cual cedió dentro de las seis horas en todos los casos. Los pacientes en tratamiento convencional mostraron una evolución temporal superior, entre los que se encontraban 8 pacientes (53,3%) con vasoplejía de más de 48 horas; los 6 pacientes fallecidos pertenecían a este último grupo (0% [0 de 7] *versus* 75% [6 de 8]; p = 0,005).

Conclusiones

1) El 12% de los pacientes intervenidos presentó síndrome vasopléjico posoperatorio. 2) Su pronóstico resultó peor, con incremento de la mortalidad. 3) El empleo de azul de metileno permitió reducir esta mayor mortalidad. Rev Argent Cardiol 2001; 69: 524-529.

Palabras clave **Azul de metileno - Oxido nítrico - Síndrome vasopléjico - Cirugía cardíaca - Mortalidad posoperatoria - Respuesta inflamatoria**

Inestabilidad hemodinamica en el posoperatorio temprano de cirugia cardiaca. Parte 1

RICARDO L. LEVIN' [2], MARCELA A. DEGRANGE [1], GUSTAVO BRUNO', JUAN P. MANGANIELLO, SEBASTIAN BOULLON, HERNAN DEL PERCIO, CARLOS DEL MAZO, DANIEL TABORDA, JORGE GRIOTTI, GUSTAVO VITALE, FERNANDO BOULLON*

RESUMEN

Objetivos

1. Valorar la prevalencia de inestabilidad hemodinamica posoperatoria temprana. 2. Establecer los patrones hemodinamicos responsables y su pronostico. 3. Determinar modificaciones terapeuticas secundarias al monitoreo hemodinamico. 4. Considerar sus complicaciones.

Material y metodos

Se incluyeron las cirugias efectuadas en los centros participantes entre el 1° de enero de 1999 y el 1[0] de diciembre de 2001. Los pacientes que presentaron inestabilidad hemodinamica temprana constituyeron la poblacion en estudio. Se excluyeron los pacientes con hipotension en el curso de arritmias o sangrado activo o hipovolemicos. Se establecieron los patrones hemodinamicos de bajo volumen minuto, sindrome vasoplejico, disfuncion ventricular derecha y taponamiento cardiaco. Se considero significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Sobre 1.054 pacientes considerados, 127 presentaron inestabilidad hemodinamica (12%). El patron hemodinamico mas frecuentemente hallado resulto el sindrome de bajo volumen minuto (62 pacientes [48,8%]), seguido por sindrome vasoplejico (47 pacientes [37%]), disfuncion derecha (15 casos -[11,8%]) y taponamiento (3 pacientes [2,4%]). El hallazgo hemodinamico implico el cambio terapeutico en todos los pacientes. Treinta y cuatro pacientes fallecieron, de los que 29 correspondieron al grupo bajo gasto (46,7%), 4 pacientes al grupo vasoplejia (8,5%) y uno al de disfuncion derecha (6,6%). Cinco pacientes desarrollaron fiebre, dos tuvieron hemocultivos positivos (1,6%) y un paciente presento infection del cateter (0,8%).

Gonelusiones

1) Se observo inestabilidad hemodinamica temprana en el 12% de los intervenidos. 2) Los patrones hemodinamicos observados fueron: bajo volumen minuto en el 48,8%, vasoplejia en el 37%, disfuncion derecha en el 11,8% y taponamiento en el 2,4%; se objetivo peor pronostico en el primer patron respecto del resto. 3) Los hallazgos hemodinamicos implicaron modificaciones terapeuticas en todos los pacientes. 4) La incidencia de complicaciones fue baja: dos pacientes presentaron hemocultivos positivos y uno, infection del cateter. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 449-456.

Palabras clave **Cirugia cardiaca - Monitoreo hemodinamico - Complicaciones posquirurgicas**

Servicios de Cirugia Cardiovascular y Trasplante Sanatorio Santa Isabel y Hospital Frances. Servicios de Cirugia y Recuperation Cardiovascular Hospital Naval "Pedro Mallo"

Miembro Titular SAC

[1] Medicos Cardiologos

[2] Cirujano Cardiovascular

Trabajo recibido para su publication: 4/2002. Aceptado: 7/2002

Direccidn para separates: Dr. Ricardo L. Levin - Migueletes 1203, 2° Piso (1426) Buenos Aires, Argentina - e-mail: rllevin@intramed.net.ar

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery

JTCVS

AATS

Adult | Congenital | Thoracic | Guidelines | WTSA

Articles & Issues | For Authors | Journal Info | AATS | AATS Journals

Search all AATS Journals | All Content | Searc

< Previous Article | March 2004 Volume 127, Issue 3, Pages 895–896 | Next Article >

Methylene blue as drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass

Paulo Roberto B Evora, MD, PhD[a], Ricardo L Levin, MD[b]

PlumX Metrics

DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.09.046

Abstract | Full Text | References

This article does not have an abstract to display.

To the Editor:
The excellent article written by Leyh and colleagues motivated this letter.[1] We hope to share some of our extensive experience with methylene blue (MB). It is important to observe that Leyh and colleagues examined the results of MB therapy for norepinephrine refractory vasoplegia "after cardiopulmonary bypass (CPB)," although this kind of situation may happen before and even during CPB.

Our ongoing laboratory experiments have proved the usual safe doses of MB in regard to possible endothelium dysfunction. We have performed studies in porcine arteries (coronary, renal, superior mesenteric, and hepatic), rabbit aortas, and canine femoral arteries. By comparing sham animals with animals that received intravenous (IV) MB, we found differences only in intermediary concentrations in dose-response curves to the calcium ionophore (A23187), which causes receptor-independent nitric oxide release.

A single dose of IV MB (2 mg/kg, 20-minute infusion time), as used by Leyh and coworkers, was our first option in 1995.[2] We are frequently asked about dose, infusion, and route (venous or arterial). Many colleagues tell us that they only observed a transient effect using a 1 or 2 mg/kg IV bolus. In our opinion, the IV MB bolus is a rescue treatment. It is important to maintain a continuous infusion. In some cases, we use a continuous infusion for more than 48 or 72 hours. Because the lethal doses of MB are well known (40 mg/kg), it is possible to use higher doses if necessary. In regard to the infusion route, in at least 1 anecdotal case, we observed a catastrophic reaction to protamine without response to norepinephrine or an IV MB bolus of 2 mg/kg. CPB was again established with

high flow, but we were unable to increase the mean arterial pressure even with norepinephrine infusion. The situation was controlled only by using MB infusion in the CPB arterial line again. Grayling and Deakin[3] presented this approach using MB during CPB to treat valve endocarditis in a case of ongoing septicemia.

In Argentina, Levin and colleagues[4] performed a prospective, randomized study including 638 patients who underwent cardiac surgery, 56 (8.8%) of whom fulfilled the vasoplegic postoperative criteria. The overall mortality was 27 patients (4.2%), 6 (10.7%) of whom were in the vasoplegic syndrome group and 21 (3.6%) of whom were in the control group (P = .02). The 56 patients with vasoplegic syndrome were randomized to IV MB (1.5 mg/kg, 1-hour infusion time) (28 patients) or placebo (28 patients). The general and surgical characteristics of these 2 populations were quite similar. There were no deaths in the MB group and 6 deaths (21.4%) in the placebo group. The MB resolution vasoplegia time course was approximately 2 hours in all cases. In those treated only with vasopressors (8/28 patients, 28.6%), vasoplegia persisted for more than 48 hours.

Since Gomes and colleagues[5] described vasoplegic syndrome, we speculate, as surgeons in undeveloped countries, whether the vasoplegia was caused by some failure in CPB material or drug quality control.

MB is increasingly used, for example in liver transplantation. As there are few papers about its use in cardiac surgery it is possible that cardiac surgical teams do not consider vasoplegic syndrome to be a catastrophic and unexpected problem, and it may be underestimated.

References

1. Leyh, R.G, Kofidis, T, Struber, M, Fischer, S, Knobloch, K, Wachsmann, B et al. **Methylene blue (the drug of choice for catecholamine-3 refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass?) .** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125: 1426–1431

View in Article | Abstract | Full Text | Full Text PDF | PubMed | Scopus (115) | Google Scholar

2. Evora, P.R, Ribeiro, P.J, and de Andrade, J.C. **Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations.** *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 1212–1213

View in Article | Abstract | Full Text PDF | PubMed | Scopus (34) | Google Scholar

3. Grayling, M and Deakin, C.D. **Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis.** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125: 426–427

View in Article | Abstract | Full Text | Full Text PDF | PubMed | Scopus (49) | Google Scholar

4. Levin, R.L, Degrange, M.A, Bilbao, J et al. **Sindrome vasoplejico en postoperatorio de cirugia cardiaca. Reduccion de la mortalidad mediante el empleo de azul de metileno.** *Rev Argent Cardiol.* 2001; 69: 524–529

View in Article | Google Scholar

5. Gomes, W.J, Carvalho, A.C, Palma, J.H et al. **Vasoplegic syndrome (a new dilemma) .** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 942–943

View in Article | PubMed | Google Scholar

© 2004 The American Association for Thoracic Surgery. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

CARDIOVASCULAR

Methylene Blue Reduces Mortality and Morbidity in Vasoplegic Patients After Cardiac Surgery

Ricardo L. Levin, MD, Marcela A. Degrange, MD, Gustavo F. Bruno, MD, Carlos D. Del Mazo, MD, Daniel J. Taborda, MD, Jorge J. Griotti, MD, and Fernando J. Boullon, MD

Division of Cardiovascular Surgery, Navy Hospital, French Hospital, Swiss-Argentine Clinic, Argentine Institute of Diagnosis and Saint Elizabeth Clinic, Buenos Aires, Argentina

Background. The discovery of nitric oxide as mediator in cardiac postoperative vasoplegia encourages the use of inhibitory drugs such as methylene blue. This drug has been used with favorable results in isolated cases. The purpose of this article is to analyze the incidence of the postoperative vasoplegic syndrome, to consider its prognosis, and to evaluate the effect of intravenous methylene blue on mortality.

Methods. Cardiac surgery patients were consecutively included. Vasoplegic syndrome was defined by the presence of the following five criteria: (1) hypotension, (2) low filling pressures, (3) high or normal cardiac index, (4) low peripheral resistance, and (5) vasopressor requirements. Those with vasoplegia were randomized to receive 1.5 mg/Kg of methylene blue or a placebo. A p value less than 0.05 was considered significant.

Results. Six hundred thirty eight cardiac surgery patients were consecutively included in this study. Fifty-six of these patients fulfilled vasoplegia criteria (8.8%) resulting in higher mortality (10.7% or 6 of 56 patients vs 3.6% or 21 of 582 patients; p value = 0.02). Those treated with methylene blue showed morbidity and mortality reductions (0% versus 21.4% or 6 of 28 patients; p value = 0.01). The duration of the vasoplegic syndrome was shorter in those patients treated with the drug, lasting less than 6 hours in all patients. Patients in the control group showed a slower recovery, lasting more than 48 hours in 8 patients (p value = 0.0007).

Conclusions. Vasoplegic postoperative syndrome was seen in 8.8% of all patients. Outcome in patients with vasoplegia was worse with increased morbidity and mortality. The use of methylene blue reduced the high mortality in this population.

(Ann Thorac Surg 2004;77:496–9)
© 2004 by The Society of Thoracic Surgeons

The discovery of nitric oxide as mediator in systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass, as in other situations, encourages the use of inhibitory drugs such as methylene blue (MB) as a therapeutic option [1–9]. This drug has been used for treating vasoplegia in isolated cases with our group as the first to report a reduction in postoperative mortality [10–13]. This article seeks to achieve a multicenter analysis of the incidence of vasoplegia in the postoperative setting, to consider its prognosis, and to assess the impact of methylene blue treatment on morbidity and mortality.

Material and Methods

Populations

Elective cardiac operations performed at the participating centers between 01/01/01 and 06/01/02 were included consecutively. Vasoplegic syndrome (VS) was defined using the following criteria: hypotension, mean arterial pressure less than 50 mm Hg, low filling pressures, central venous pressure lower than 5 mm Hg and wedge capillary pressure less than 10 mm Hg, normal or elevated cardiac index more than 2.5 L/min/m^2, low peripheral resistance, less than 800 dyn/s/cm^{-5}, and vasopressor drug requirements. Temperature was not a criterion for vasoplegia. Off-pump coronary artery bypass surgery, patients with bacterial endocarditis, aortic dissection, and urgent or emergent procedures were excluded from the study. Arrow Swan-Ganz catheters were used in all patients, considering a period of 3 hours from arrival at the recovery room to the first measurement to avoid the postoperative re-heat phenomenon. Blood culture samples were taken in vasoplegic patients at 12 and 24 hours after randomization and every 24 hours thereafter. The surgical technique was similar in all patients with normothermic surgery and blood cardioplegia, with roller pump cardiac pulmonary bypass, membrane device, and balanced anesthesia (Midazolan hydrochloride, fentanyl citrate, pancuronium bromide, and the inhalatory agent Sevofluorane). The study protocol was approved by the Institutional Review Boards, and informed consent was obtained from the patients when possible or from the patient's next of kin. The method used for randomization was the hospital admission number. Thirty-one patients from the Navy Hospital, 14 from Santa Isabel Clinic, 9 from French Hospital, and 2 from the Diagnostic Institute in Buenos Aires were included. Those presenting VS were randomized either

Accepted for publication Aug 1, 2003.

Address reprint requests to Dr Levin, Postoperatory Cardiovascular Critical Care Navy Hospital, Migueletes 1203 2do 16, Buenos Aires 1426 Argentina; e-mail: rllevin@intramed.net.ar.

© 2004 by The Society of Thoracic Surgeons
Published by Elsevier Inc

0003-4975/04/$30.00
doi:10.1016/S0003-4975(03)01510-8