

Azul de metileno en niños con hipotensión refractaria por choque séptico

Bernd Oberpaur W.¹; Alejandro Donoso F.¹; Cristián Clavería R.¹;
Cristián Valverde G.¹; Camilo Boza W.²

Resumen

Objetivo: describir el efecto del azul de metileno sobre la hipotensión arterial en pacientes con choque séptico. **Pacientes y métodos:** en cinco pacientes de 4 meses a 14 años de edad con choque séptico e hipotensión que no respondía a otras maniobras farmacológicas se usó azul de metileno intravenoso en dosis de 2 mg • kg y se analizó la respuesta de la frecuencia cardíaca y de las presiones arterial sistólica, diastólica, media y venosa central. **Resultados:** la presión arterial sistólica aumentó 61,1%, la diastólica 94% y la media 77,4%, todas sobre la basal. En tres pacientes la mejoría hemodinámica transitoria permitió procedimientos de salvataje, cirugía en un caso y hemofiltración en dos, sin embargo cuatro de los pacientes fallecieron ulteriormente. **Conclusión:** el azul de metileno produce aumentos transitorios de la presión arterial y puede ser útil para mantener un nivel adecuado de esta antes de aplicar procedimientos de salvataje. Si bien no se registraron efectos adversos del compuesto durante el período de observación de estos pacientes, no se puede recomendar su empleo amplio dados los inconvenientes descritos en otras experiencias.

(Palabras clave: azul de metileno, óxido nítrico, inhibidores, hipotensión, choque séptico.)

Methylene blue in children with septic shock and sustained arterial hypotension

Objective: to describe the effects of methylene blue on arterial hypotension in patients with septic shock. **Patients and methods:** intravenous methylene blue 2 mg • kg was given to five patients with septic shock and otherwise refractory arterial hypotension. Heart rate, central venous, arterial systolic, diastolic and mean blood pressure were analysed. **Results:** systolic, mean and diastolic arterial pressure raised by 61,1%, 94%, and 77,4% respectively over basal values after methylene blue infusion. Hemodynamic improvement allowed aggressive procedures in three patients (surgery in one and hemofiltration in other two). Eventually four patients died. **Conclusion:** methylene blue raises blood pressure substantially even though transiently and may be useful to get hemodynamic stabilization before rescue therapy in nearly dying patients. Because of the theoretical adverse effects described in other series, broad indiscriminated clinical use of intravenous methylene blue cannot be recommended at this time.

(Key words: methylene blue, nitric oxide, septic shock, arterial hypotension.)

El óxido nítrico (NO), antes conocido como factor relajador derivado del endotelio, juega un rol fundamental en la hipotensión de los pacientes con choque séptico¹⁻³. Su producción es controlada por la óxido nítrico sintetasa, de la cual se han descrito isoformas (I) constitutiva e

inducible (iNOS) por lipopolisacáridos (LPS), factor de necrosis tumoral (TNF) y otros agentes⁴. Los inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, como N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA) y N^O-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), producen reversión de la disminución del tono vascular inducido por endotoxina o factor de necrosis tumoral⁵⁻⁷.

El azul de metileno es un inhibidor de la actividad de la guanilato ciclasa soluble, y se opone a los efectos del óxido nítrico y otros vasodila-

1. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Dr. Sótero del Río.

2. Interno Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

tadores nitrogenados en el endotelio y el músculo liso vasculares³. Previene la vasodilatación inducida por endotoxina o interleukina-1, impidiendo la producción de 3',5' guanosina monofosfato (GMP) cíclico en respuesta a la estimulación de la óxido nítrico sintetasa⁹. En adultos con choque séptico, la inyección de azul de metileno produce aumento de la presión arterial y de la resistencia vascular sistémica^{10, 11}.

A continuación se describe la respuesta de la presión arterial en cinco pacientes pediátricos con choque séptico e hipotensión arterial, que no respondían al tratamiento con reposición de líquidos y medicamentos vasoactivos, a la infusión intravenosa de azul de metileno.

Método

Se analizó la información clínica proveniente de cinco niños afectados por choque séptico e hipotensión grave, refractaria a las medidas estándar, cuyo aspecto clínico sugería riesgo de muerte inminente, en los cuales se infundió azul de metileno 1% en dosis de 2 mg • kg, diluido en solución salina 0,9%, en 20 minutos por vía venosa central. Se definió como hipotensión arterial refractaria la persistencia de presión arterial bajo 2 desviaciones estándar para la edad pese a la reposición del líquido intravascular y empleo vigoroso de medicamentos inótrópos y vasopresores. Todos los pacientes estaban en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, con apoyo de ventilador mecánico, bajo sedación por infusión continua de midazolam-fentanilo, registro continuo de frecuencia cardíaca, presión arterial por catéter, presión venosa central, saturación de oxígeno de la hemoglobina periférica y capnografía. En todos los pacientes se intentó resucitación estándar mediante aporte de líquidos intravenosos y medicamentos vasoactivos empleados según criterio clínico, con el propósito de mantener como mínimo la presión arterial normal para la edad, lo que no se logró en ninguno de los pacientes antes de ingresar al protocolo. Las presiones arteriales sistólica, diastólica y media, la frecuencia cardíaca y la presión venosa central se midieron cada 5 minutos en todos los pacientes, durante los 45 minutos contados desde el inicio de la infusión de azul de metileno. No se registraron variaciones de la velocidad de infusión de los sedantes durante el período de observación, como tampoco en los reglajes de los ventiladores.

Se analizaron los valores registrados describiéndolos en términos de porcentaje de cambios sobre los basales dada la amplia dispersión originada en las diferencias de edad de los pacientes. Debido al pequeño tamaño de la muestra no se realizaron pruebas estadísticas, comparando sólo tendencias. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la unidad local de pediatría y en todos los casos se solicitó consentimiento informado de los padres.

Resultados

La edad de los pacientes varió de 4 meses a 14 años, tres eran varones. La enfermedad de base del choque séptico era sepsis viral en un paciente, necrosis de fleon terminal en un caso de leucemia linfoblástica aguda, meningococemia en dos pacientes y septicemia por estreptococo grupo A beta hemolítico. El riesgo de mortalidad (ROM) calculado según PRISM para estos pacientes era en promedio 70,8%, con márgenes de 29,3 a 91,71% (tabla).

Todos los pacientes habían recibido cristaloideos o coloides (x 105, márgenes 70 a 160 ml • kg) antes de la infusión de azul de metileno y estaban recibiendo apoyo con medicamentos vasoactivos consistente en dopamina más norepinefrina en tres pacientes (dosis máximas de 40 y 1,6 µg • kg • min respectivamente), dopamina más epinefrina en un paciente (dosis máximas de 14 y 0,1 µg • kg • min respectivamente) y dopamina, norepinefrina y epinefrina en un paciente (dosis máximas de 27, 0,7 y 1,0 µg • kg • min respectivamente).

La frecuencia cardíaca se mantuvo prácticamente en el rango basal, promedio 170 • min y márgenes 155 y 192 • min durante el período de observación. La presión arterial sistólica aumentó 61% (márgenes 13,6 a 105%) sobre la basal, 94% (18 a 194%) la diastólica y 77% (31 a 146,9%) la media (figura). La presión venosa central se duplicó en dos pacientes, pero sólo en uno fue mayor que 15 cm H₂O. En tres pacientes no hubo mayor variación de la presión venosa. En dos pacientes se repitió ulteriormente la infusión de azul de metileno en las primeras doce horas después de la primera, sin registrarse en este caso los cambios observados en la primera oportunidad.

De los cinco pacientes, uno falleció a los cuarenta minutos de iniciada la infusión y tres en las 24 horas siguientes. Sólo un paciente, el afectado por choque séptico de causa viral, sobrevivió sin secuelas aparentes. En tres pacientes los cambios hemodinámicos iniciados con la administración de azul de metileno permitieron procedimientos de salvataje: cirugía en un caso, hemofiltración arteriovenosa y venovenosa respectivamente en los otros.

Tabla

Características de los pacientes en choque séptico sometidos a infusión de azul de metileno

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	PRISM	ROM (%)
1	Masculino	4 m	Choque séptico viral	36	91,7
2	Masculino	14 a	Necrosis ileal. Leucemia	32	73,2
3	Masculino	14 m	Meningococemia	30	79,6
4	Femenino	30 m	Meningococemia	19	29,3
5	Femenino	1 a 1 m	<i>Streptococcus pyogenes</i> GA	30	80,6

PRISM: Pediatric risk scale of mortality ROM: Risk of mortality.

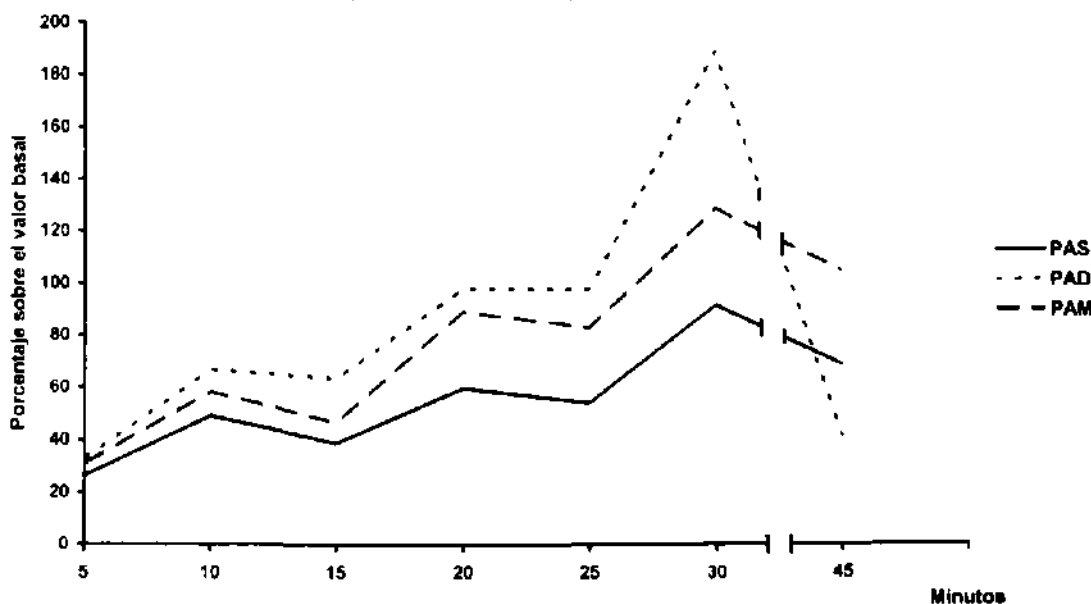


Figura: Evolución de las presiones arteriales sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD), expresada en promedios de los porcentajes de cambio con respecto a la basal, después de la administración intravenosa de azul de metileno, en cinco pacientes con choque séptico.

Comentario

No obstante el progreso en la comprensión del choque séptico, y el desarrollo tecnológico de las unidades de cuidados intensivos, la mejor terapia para este trastorno es aún la prevención. Pese al intento de intervenir selectivamente en las distintas fases de la cascada de eventos que lo desencadenan, el aspecto fundamental en el tratamiento del choque continúa siendo el reconocimiento oportuno, la mantención de la vía aérea, la ventilación y el apoyo de la circulación reemplazando líquidos y empleando medicamentos vasoactivos.

La expresión de iNOS es inducida por mediadores de la inflamación, como interleukina-1, factor de necrosis tumoral, interferon gamma y endotoxina⁴. Una vez expresada, la iNOS oxida el terminal guanidina de L-arginina para producir óxido nítrico (NO) y L-citrulina. El NO es inactivado rápidamente por hemoglobina y también se oxida a nitrito y nitrato¹². A diferencia de las concentraciones picomolares corrientes de NO, que contribuyen a mantener el flujo sanguíneo regional y son controladas por la isoforma constitutiva de la NO sintetasa, la estimulación de la iNOS aumenta el NO a concentraciones considerablemente mayores, de or-

den nanomolar¹². El NO estimula la guanilato ciclasa, que convierte guanosina trifosfato en guanosina monofosfato cíclico. El aumento de GMP cíclico produce relajación muscular en los vasos sanguíneos, lo que se expresa como vasodilatación.

La importancia de la vía NO-GMPc en el choque séptico es ilustrada por el aumento de las concentraciones de nitrato y nitrito que se observan en los pacientes afectados^{4, 13}. Al inhibir la NO sintetasa se logra aumentar la presión sanguínea en choque séptico¹⁴. El azul de metileno ha sido empleado en series pequeñas de pacientes adultos, el que produce aumento de la presión sanguínea¹¹, mientras el gasto cardíaco puede mantenerse¹⁵ o aumentar.

En los pacientes que se comentan, todos en condiciones de muerte inminente, el azul de metileno se relacionó con aumento importante de las presiones arteriales, especialmente la diastólica, pero sin aumento de la sobrevida. Puesto que la gravedad de su estado no dejó tiempo para una vigilancia hemodinámica mediante catéter de Swan-Ganz, los cambios observados en la presión arterial no pueden analizarse en detalle, pero muy probablemente se debieron a modificaciones de la resistencia vascular sistémica. El aumento de la presión venosa central registrado en dos casos pudiera reflejar deterioro del gasto cardíaco por algún mecanismo que no estamos en condiciones de precisar. La gran letalidad de los pacientes de esta serie muestra que el aumento de la presión no es suficiente por sí solo para cambiar el curso del choque séptico. El objetivo final de la reanimación cardiovascular es un problema bastante más complejo¹⁶. Al inhibir la vasodilatación sistémica producida por el NO pudiera limitarse la perfusión tisular y aumentar la postcarga del miocardio afectando el gasto cardíaco. No es posible anticipar el significado clínico de otros efectos benéficos atribuidos al NO, como propiedades antimicrobianas¹⁷, antioxidantes¹⁸, protectoras de la microvasculatura atenuando la adhesión de leucocitos y plaquetas^{19, 20}. Por todo lo anterior y porque en ninguna experiencia clínica se ha demostrado reducción de la morbilidad y letalidad del choque con su administración, el empleo de azul de metileno es estrictamente experimental en esta situación. Un posible efecto adverso del compuesto es la producción de metahemoglobina

como resultado de su metabolización. Sin embargo la concentración de esta suele ser poco significativa^{9, 21}, por lo que no fue medida en esta experiencia.

El efecto clínico del azul de metileno es transitorio, no más de una hora en nuestros casos. En el paciente en que lo usamos por segunda vez 24 horas más tarde, no observamos efectos atribuibles al medicamento. El aumento de las presiones permitió intentar otras terapias de rescate como hemofiltración o cirugía, a lo que atribuimos la supervivencia de un paciente.

Faltan estudios clínicos para precisar mejor la utilidad del azul de metileno, con la debida consideración a sus eventuales efectos adversos como el deterioro del gasto cardíaco.

Referencias

1. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-141.
2. Tsuyenoshi I, Kanmura Y, Yoshimura N: Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 1083-1085.
3. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
4. Gómez-Jiménez J, Salgado A, Mourelle, et al: L-Arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 253-258.
5. Kilbourne RG, Gross SS, Jubran A: NG-Methyl-L-Arginine inhibits tumor necrosis factor induced hypotension: Implications for the involvement of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3629-3632.
6. Klabunde RE, Riiger RC: NG-monomethyl-L-Arginine restores arterial blood pressure but reduces cardiac output in a canine model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178: 1135-1141.
7. Meyer J, Traber LD, Nelson S, et al: Reversal of hyperdynamic response to continuous endotoxin administration by inhibition of nitric oxide synthesis. *J Appl Physiol* 1992; 73: 324-328.
8. Marten W, Villani GM, Jothianandou D, et al: Selective blockade of endothelium dependent and glycery trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 708-716.
9. Beasley D: Interleukin-1 and endotoxin activate soluble guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1990; 259: R 338-344.
10. Schneider F, Lutsen PH, Masselmann M, et al: Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med* 1992; 18: 309-311.

11. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, et al: Methylene blue in septic shock: A clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 259-264.
12. Moncada S, Higgs A: The L-Arginine-nitric-oxide pathway (review). *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
13. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, et al: Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991; 214: 621-626.
14. Petras A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennet D, Vallance P: Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 34-39.
15. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, et al: Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 259-264.
16. Schreiber MD: Methylene blue: NO panacea. *J Pediatrics* 1996; 129: 790-793.
17. Assreuy J, Cunha FQ, Epperlein M, et al: Production of nitric oxide and superoxide by activated macrophages and killing of *Leishmania major*. *Eur J Immunol* 1994; 24: 672-676.
18. Cobb JP, Danner RL: Nitric oxide and septic shock. *JAMA* 1996; 275: 1192-1196.
19. Laszlo F, Whittle BI, Moncada S: Interaction of constitutive nitric oxide with PAF and thromboxane on rat intestinal vascular integrity in acute endotoxemia. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 1131-1136.
20. Shultz PJ, Raij L: Endogenous synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 1992; 90: 1718-1725.
21. Daemen-Gubbels CR, Groeneveld PH, Groeneveld ABJ, et al: Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care* 1995; 23: 1363-1370.

Esta publicación está disponible en copias de microfilms de 16 y 35 mm y microfichas de 105 mm, las que pueden solicitarse a:

University Microfilms International
300 North Zeeb Road
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.

This journal is also available in 16 mm microfilm, 35 mm microfilm and 105 mm microfilm copies through University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, Michigan 48106, USA.