

Universidad Abierta Interamericana

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

Director de Tesis: Dr. Pablo Heredia

Estudiante: Edimer Parra Moya

Título a obtener: Cardiólogo Clínico

Facultad: Cardiología

Fecha de presentación: Noviembre 2023

INDICE

- Índice.....página 3
- Resumen.....página 4
- Abstract.....página 6
- Introducción..... página 8
- Formulación del problema.....página 9
- Justificación.....página 28
- Hipótesis.....página 31
- Objetivos.....página 31
- Marco Teórico.....página 32
- Material y Métodos.....página 35
- Resultados.....página 39
- Discusión.....página 50
- Conclusiones.....página 51
- Bibliografía.....página 52

RESUMEN:

Introducción: La Vasoplejía es una frecuente complicación del postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), con una incidencia entre el 8 al 22% en las distintas series.

Se puede definir por los hallazgos de tensión arterial media menor de 65 mmHg, con un índice cardíaco (IC) igual o mayor de 2,2 l/min/m², unas presiones de llenado bajas definidas por una presión venosa central (PVC) inferior a 5 mmHg y presión de enclavamiento pulmonar (PCP) inferior 10 mmHg, resistencias vasculares sistémicas menores de 800 dinas. seg⁻¹. cm⁻⁵ y necesidad de soporte inotrópico con noradrenalina en dosis superior a 20 µg/min (0.3 µg/kg/min).

En su fisiopatología está implicada la formación exagerada de Óxido Nítrico el cual a través de la vía de las enzimas Óxido Nítrico sintetasa y Guanilato ciclasa induce vasodilatación con habitual refractariedad a los vasopresores convencionales.

El tratamiento de esta entidad se basa en optimizar la reposición de líquidos guiada por una monitorización adecuada, además del uso continuo de un vasoconstrictor como la noradrenalina (fármaco de elección). Si, a pesar de ello, continúa la inestabilidad hemodinámica, nos enfrentamos a una Vasoplejía refractaria y se plantearía el empleo de azul de metileno.

Objetivos

1. Evaluar si el empleo postoperatorio de Azul de Metileno como tratamiento de rescate en el desarrollo de síndrome vasopléjico refractario al tratamiento inicial con noradrenalina en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca permite un mejor control hemodinámico es esta entidad.
2. Establecer la incidencia de síndrome vasopléjico postoperatorio en pacientes con cirugía cardíaca que se puedan beneficiar del tratamiento con Azul de Metileno.
3. Analizar la seguridad del uso preoperatorio de Azul de metileno
4. Determinar la morbilidad postoperatoria de pacientes tratados con Azul de Metileno

Métodos:

Estudio cuasi experimental, analítico, transversal que analiza una población en el postoperatorio de cirugía cardíaca con desarrollo de Vasoplejía refractaria al tratamiento con noradrenalina (**grupo control**) y la compara con otra población que recibió conjuntamente noradrenalina asociado al azul de metileno (**grupo intervención**). El azul de metileno se administró a las 2hs de persistir la Vasoplejía con dosis de noradrenalina de más 0.3 µg/kg/min, siendo la dosis promedio empleada de azul de metileno de 3mg/kg/dosis. Fueron excluidos del estudio pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, alergia al fármaco, que se medicaran con inhibidores de recaptación de Serotonina o de la monoamino oxidasa.

Resultados:

Fueron incluidos un total de 91 pacientes, 67 (73.63%) de ellos de sexo masculino con un promedio de edad de 62.5 años. 31 (34.07%) pacientes conformaron el **grupo de intervención** quienes recibieron Azul de Metileno (dosis media de 3 mg/kg, rango de 1.5 a 4 mg/kg/dosis) con uso previo de noradrenalina (dosis media 0.5 µg/kg/min) y que fueron comparados frente a 60 (65.93%) pacientes en el **grupo control**, que sólo recibieron noradrenalina.

21 (67.74%) pacientes en el grupo intervención mostraron adecuado control de la vasoplejia con cifras de presión arterial normales en las siguientes 6 horas de la administración del azul de metileno, en comparación con los 18 (30.00%) pacientes que no controlaron adecuadamente la vasoplejia en el grupo control, quienes requirieron mayores dosis de noradrenalina, o su asociación con vasopresina (dosis media de 0.04 UI/min) en el mismo rango horario una vez establecida la vasoplejia. ($\text{Chi}^2=5.327$, $P=0.020$).

se observó una tendencia a la reducción de los casos de insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria (de manera significativa). La mortalidad resultante fue de 12 pacientes, observándose 2 (6.45%) pacientes fallecidos entre el grupo intervención frente a 10 (16.67%) pacientes en el grupo control ($\text{Chi}^2=1.863$, $P=0.172$).

No se evidenciaron eventos mayores adversos posterior al empleo de azul de metileno tales como anemia hemolítica ni de síndrome serotoninérgico

Conclusiones:

- El Uso de Azul de Metileno en el postoperatorio de cirugía cardiaca fue útil para el mejor control hemodinámico de la presión arterial en el tratamiento del síndrome vasopléjico refractario.
- El uso de Azul de Metileno demostró ser un fármaco seguro, sin evidenciar eventos adversos mayores.
- Se evidenció una menor tasa de complicaciones postoperatorias de manera significativa para las comorbilidades de insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria en los pacientes tratados con azul me metileno
- Se valoró una tendencia a la reducción de la mortalidad de forma no significativa.

Palabras clave:

- Cirugía cardiaca
- Vasoplejía
- Vasoconstrictores
- Azul de Metileno

ABSTRACT:

Introduction: Vasoplegia is a frequent postoperative complication of cardiac surgery with extracorporeal circulation (CPB), with an incidence between 8 and 22% in the different series.

It can be defined by the findings of mean arterial pressure less than 65 mmHg, with a cardiac index (CI) equal to or greater than 2.5 l/min/m², low filling pressures defined by a lower central venous pressure (CVP). at 5 mmHg and pulmonary wedge pressure (PCP) less than 10 mmHg, systemic vascular resistance less than 800 dynes. sec⁻¹. cm⁻⁵ and need for inotropic support with norepinephrine in doses greater than 20 µg/min (0.3 µg/kg/min)

Its pathophysiology involves the exaggerated formation of Nitric Oxide which, through the enzymes Nitric Oxide Synthetase and Guanylate Cyclase, induces vasodilation with usual refractoriness to conventional vasopressors.

The treatment of this entity is based on optimizing fluid replacement guided by adequate monitoring, in addition to the continuous use of a vasoconstrictor such as norepinephrine (drug of choice). If, despite this, hemodynamic instability continues, we are faced with refractory vasoplegia and the use of methylene blue would be considered.

Goals

1. To evaluate whether the postoperative use of Methylene Blue as a rescue treatment in the development of vasoplegic syndrome refractory to initial treatment with norepinephrine in patients undergoing cardiac surgery allows for better hemodynamic control in this entity.
2. Establish the incidence of postoperative vasoplegic syndrome in patients with cardiac surgery who may benefit from treatment with Methylene Blue.
3. Analyze the safety of preoperative use of Methylene Blue
4. Determine the postoperative morbidity of patients treated with Methylene Blue

Methods:

Quasi-experimental, analytical, cross-sectional study that analyzes a population in the postoperative period of cardiac surgery with the development of Vasoplegia refractory to treatment with norepinephrine (control group) and compares it with another population that jointly received norepinephrine associated with methylene blue (intervention group). Methylene blue was administered 2 hours after vasoplegia persisted with doses of norepinephrine of more than 0.3

µg/kg/min, with the average dose of methylene blue used being 3 mg/kg/dose. Patients with a history of renal failure, drug allergy, or those taking serotonin or monoamine oxidase inhibitors were excluded from the study.

Results:

A total of 91 patients were included, 67 (73.63%) of them male with an average age of 62.5 years. 31 (34.07%) patients made up the intervention group who received Methylene Blue (mean dose of 3 mg/kg, range of 1.5 to 4 mg/kg/dose) with previous use of norepinephrine (mean dose 0.5 µcg/kg/min) and who were compared to 60 (65.93%) patients in the control group, who only received norepinephrine.

21 (67.74%) patients in the intervention group showed adequate control of vasoplegia with normal blood pressure values in the following 6 hours after the administration of methylene blue, compared to the 18 (30.00%) patients who did not adequately control vasoplegia. vasoplegia in the control group, who required higher doses of norepinephrine, or its association with vasopressin (mean dose of 0.04 IU/min) in the same time range once vasoplegia was established. (Chi2=5.327, P=0.020).

A trend was observed to reduce cases of renal failure and respiratory failure (significantly). The resulting mortality was 12 patients, with 2 (6.45%) deceased patients observed in the intervention group compared to 10 (16.67%) patients in the control group (Chi2=1.863, P=0.172).

No major adverse events were observed after the use of methylene blue, such as hemolytic anemia or serotonin syndrome.

Conclusions:

- The use of Methylene Blue in the postoperative period of cardiac surgery was useful for better hemodynamic control of blood pressure in the treatment of refractory vasoplegic syndrome.
- The use of Methylene Blue proved to be a safe drug, with no major adverse events evident.
- A significantly lower rate of postoperative complications was evident for the comorbidities of renal failure and respiratory failure in patients treated with methylene blue.

- A trend towards a non-significant reduction in mortality was assessed.

Keywords:

- Heart surgery
- Vasoplegia
- Vasoconstrictors
- Methylene blue

INTRODUCCIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es una entidad relativamente frecuente que puede fluctuar en un extremo presentando una reacción leve en la mayoría de los casos, y en el otro un shock vasopléjico con falla multiorgánica.

Una proporción destacable entre los casos de SIRS posoperatorios se presenta como síndrome vasopléjico (SV), que es el tema que motiva este trabajo. La frecuencia del SV oscila de acuerdo a las diferentes series entre 8%-22%; es una forma severa de SIRS, donde la vasodilatación se torna refractaria al manejo convencional y se extiende más allá de las primeras 6 h del posoperatorio inmediato (POI). esta situación se perpetúa por 36-48 h, la mortalidad aumenta de 16% a 27%.

El SV es una entidad potencialmente reversible si se inicia un tratamiento adecuado antes de que se instaure un estado de shock refractario. Esta ventana terapéutica pudiera extenderse incluso hasta el primer día del posoperatorio.

La mortalidad es uno de los principales indicadores para el resultado de la cirugía cardíaca y un marcador de calidad importante del procedimiento. (figura 1)

Los pacientes que evidencian complicaciones presentan estadías hospitalarias más prolongadas y consumen un mayor número de recursos del sistema de salud.



Activity and mortality trends for combined heart valve and coronary bypass surgery

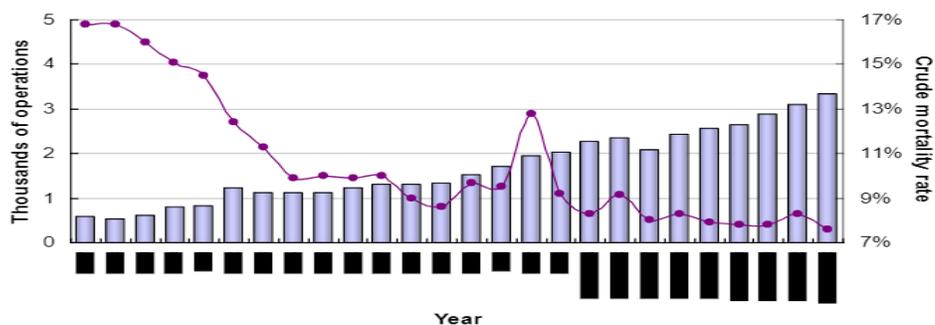


Figura 1. se aprecia la relación entre edad, cantidad de cirugías y tasa de mortalidad.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Si bien 1953 fue el año del descubrimiento del ADN y de la conquista del Monte Everest, también lo fue de un gran invento tecnológico la máquina corazón-pulmón, la que ofreció un tratamiento, y en muchos casos cura, a la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. En efecto, el 6 de mayo de 1953 John Gibbon logró coronar con el éxito el trabajo de toda su vida al cerrar por primera vez una comunicación interauricular en una joven mujer utilizando una máquina corazón-pulmón de su invención (Figura 2). Sin embargo, previamente la cirugía exploró otros caminos para operar el corazón, como la hipotermia, la que consistía en bajar la temperatura del paciente introduciéndolo en una tina de agua fría para luego efectuar la corrección quirúrgica de una malformación del corazón, en el menor tiempo posible. Por otra parte, luego de su primer éxito, los 4 pacientes siguientes de Gibbon fallecieron, por lo que este abandonó todo intento ulterior, lo que fue seguido por un pesimismo generalizado sobre la circulación extracorpórea

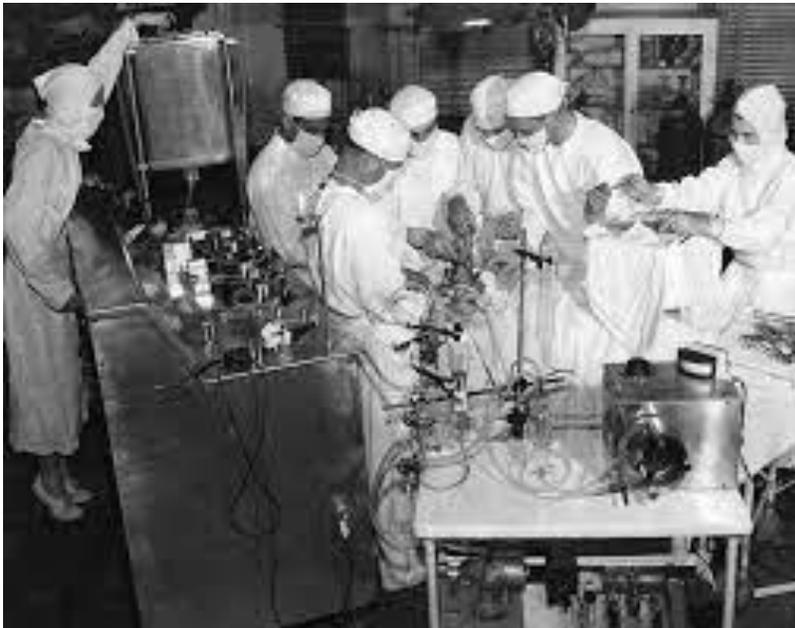


Figura 2: se observa una de las primeras cirugías realizadas por el Dr. Jhon Gibbon utilizando circulación extracorpórea

CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (MAQUINA CORAZÓN- PULMÓN):

El Sistema de Circulación Extracorporea, también conocido como derivación cardiopulmonar, durante una cirugía a corazón abierto convencional, sirve para ayudar a suministrar sangre rica en oxígeno al cerebro y otros órganos vitales del organismo proporcionando el equivalente al gasto cardiaco basal, bajo las circunstancias de perfusión, trabajando contra un moderado gradiente de presión. Dicha máquina también bombea sangre, suministra oxígeno, elimina el dióxido de carbono de la sangre y suministra la anestesia para mantener al paciente dormido durante la cirugía. Para conseguir estos objetivos es preciso: a. Proteger el corazón y mantenerlo parado llevándose a cabo el pinzamiento aórtico (dejando sin sangre las coronarias), luego se le infunde cardioplégica (parándolo en diástole), y por último se mantiene en frío (disminuyendo así el metabolismo cardiaco). b. Mantener perfundido el resto del organismo que para ello se sustituyen las funciones del corazón por una bomba de circulación extracorpórea y las del pulmón por un oxigenador. Durante los primeros años de la circulación extracorpórea, la mortalidad de las intervenciones rondaba el 30%. En la actualidad, la seguridad de la técnica ha reducido ese índice a menos de un 5%. Del mismo modo, ha cambiado el perfil de los pacientes. Al inicio de las cirugías extracorpóreas, los pacientes que se operaban eran muy jóvenes. “En general, presentaban una situación clínica muy aceptable”, la mayoría de los pacientes rondan los 80 años.

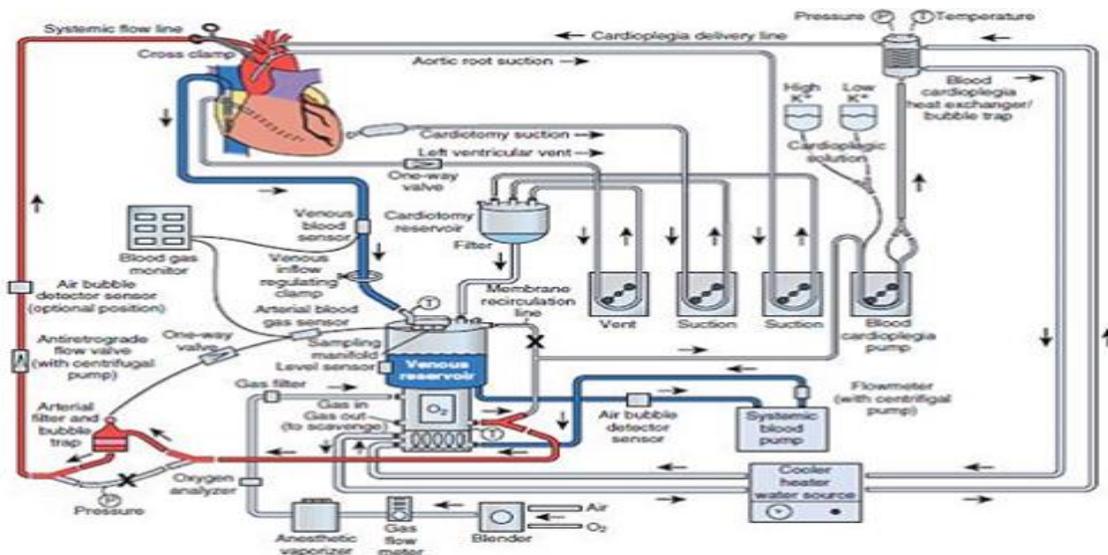


Figura 3. Diagrama esquemático del circuito de derivación cardiopulmonar, que incluye cuatro bombas de rodillos (una bomba de ventilación, dos bombas de succión y una bomba de suministro de cardioplejía); una bomba de sangre centrífuga para la propulsión sanguínea sistémica, se muestra en la parte inferior derecha.10 (De Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP. Un enfoque práctico de la anestesia cardíaca, 4ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins;2008

Con el uso de la CEC la cirugía cardíaca avanzo de forma notable convirtiéndose así en una de las intervenciones más frecuentes en la actualidad, permitiendo reparar y reemplazar válvulas cardíacas dañadas, efectuar revascularizaciones coronarias complejas, cirugías de la raíz de la Aorta y posteriormente el reemplazo cardíaco mediante el trasplante del órgano (figura 4)



Figura 4: se observa una cirugía con CEC manejada por el perfusionista con el grupo quirúrgico haciendo la intervención

RESPUESTA INFLAMATORIA ASOCIADA A LA CEC:

La CEC contribuye a la mortalidad y morbilidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, provocando un SRIS. Este hecho se atribuye al denominado “síndrome postbomba”, que produce disfunción pulmonar, renal, diátesis hemorrágica, cambios neurológicos, fiebre de origen no infeccioso, disfunción hepática ¹ y, por último, un síndrome de disfunción multiorgánica ². Parece razonable pensar que este SRIS aparece en todos los pacientes operados de cirugía cardíaca, pero la severidad es variable y sólo en una minoría de pacientes se manifiesta como una alteración hemodinámica severa ³, caracterizada por un estado circulatorio hiperdinámico ⁴, con resistencias vasculares sistémicas bajas ⁵. La CEC nunca es totalmente fisiológica. El ambiente artificial creado por los materiales de la CEC produce alteraciones en la estructura y función de los elementos de la sangre cuando son expuestos a las superficies no endoteliales de la CEC ⁶. Este hecho inicia una activación por contacto de los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y del plasma. Esto resulta en una tendencia al sangrado tras la CEC y en la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual está incrementado por el trauma quirúrgico (incluso en mayor grado) ⁷, por la lesión de reperfusión creada por la CEC ⁸, por la endotoxemia ² y por la inflamación preexistente que clínicamente puede no ser aparente y que sea un desencadenante fundamental al menos para no conseguir una anticoagulación idónea durante la CEC, dando lugar a un estado hipercoagulante originando una lesión vascular extensa con la formación de microtrombos, coagulación intravascular diseminada y depósito de fibrina produciendo un daño de los órganos ⁹.

Esta activación por contacto es un mecanismo de defensa del organismo ⁸. Así, se inicia la cascada de la coagulación, la activación del complemento, la fibrinólisis, el sistema caliceína y la liberación de citoquinas ¹⁰. El resultado final de esta cascada humoral que es iniciada por la CEC y posteriormente por la endotoxemia y la lesión isquemia-reperfusión ¹¹, incluye la activación de las células endoteliales que resulta en la expresión difusa de moléculas de adhesión de leucocitos en la superficie de las células endoteliales vasculares. Una vez adheridas al endotelio, los neutrófilos liberan proteasas citotóxicas y radicales libres derivados del oxígeno, que son unos de los más directos responsables del daño producido en los tejidos tras las intervenciones de cirugía cardíaca. Para que toda esta secuencia se produzca, es necesario que exista una

activación genética a nivel de la célula endotelial activada ¹² mediante el factor nuclear κB (NF- κB), que es un factor de transcripción inducible relacionado con la regulación de la transcripción de muchos genes proinflamatorios (Figura 5).

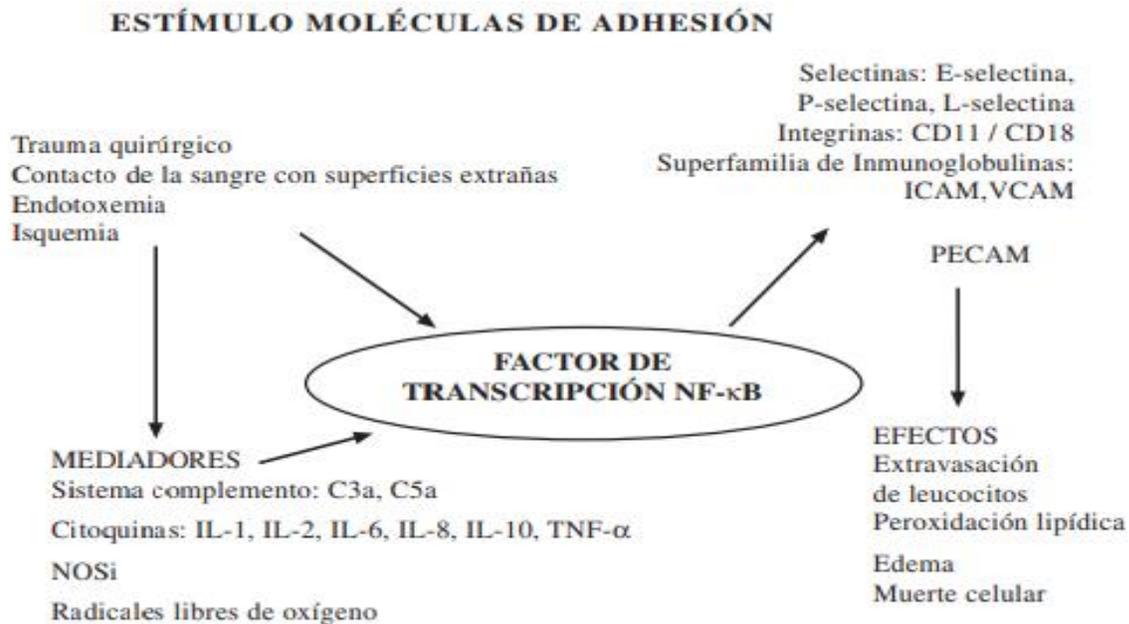


Figura 5. Reaccion inflamatoria a la CEC.

Parece existir una correlación entre el elevado número de productos de degranulación de los neutrófilos, la activación del complemento y el fallo multiorgánico después de la CEC ¹³. Un tiempo prolongado de perfusión no pulsátil o periodos de parada circulatoria pueden llevar a una isquemia difusa de los órganos. Este insulto hipóxico probablemente induzca a las células endoteliales, a los monocitos circulantes y a los macrófagos de los tejidos, a liberar citoquinas y radicales libres de oxígeno. Una vez que el paciente es reperfundido, aparece la lesión por isquemia-reperfusión sistémica ¹². Otra forma de activación inflamatoria que deriva de la CEC y de la lesión por isquemia-reperfusión sistémica, es la endotoxemia. La endotoxina no sólo es un importante activador del complemento, sino que induce una regulación al alta en las células endoteliales de las moléculas de adherencia de leucocitos. La endotoxina es un potente agonista para la liberación del factor de necrosis tumoral derivado de los macrófagos. Aunque el mecanismo de endotoxemia no está claro, se cree que deriva de una traslocación bacteriana en

el intestino, debido a la isquemia esplácica y a la disfunción de las células de Kupfer hepáticas. La consecuencia es una endotoxemia transitoria que contribuye a la inflamación sistémica ¹⁴.

ACTIVACIÓN SISTÉMICA DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

El endotelio vascular juega un papel fundamental en la respuesta del huésped frente la lesión. Un concepto importante es el de activación de la célula endotelial. En condiciones normales, las células endoteliales son una superficie relativamente inerte que regula el paso de sustancias desde el espacio intravascular al extravascular ¹²; mantiene el balance entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes, regula la adhesión y la migración de los leucocitos (neutrófilos), participa en la regulación del tono y crecimiento vascular y produce citoquinas u otras moléculas de señales paracrinas ¹⁵. En respuesta a señales inflamatorias, como citoquinas, lipopolisacáridos, productos de activación del complemento (C5a), hipoxia o radicales libres, las células endoteliales pasan a un estado de activación (Figura 6). Muchas funciones homeostáticas de la vasculatura se mantienen por la señal de los nucleótidos cíclicos intracelulares. Se produce un descenso de los niveles de los nucleótidos cíclicos afectando a muchas propiedades del endotelio hipóxico. Se altera la función de barrera, con lo que se produce ¹⁶:

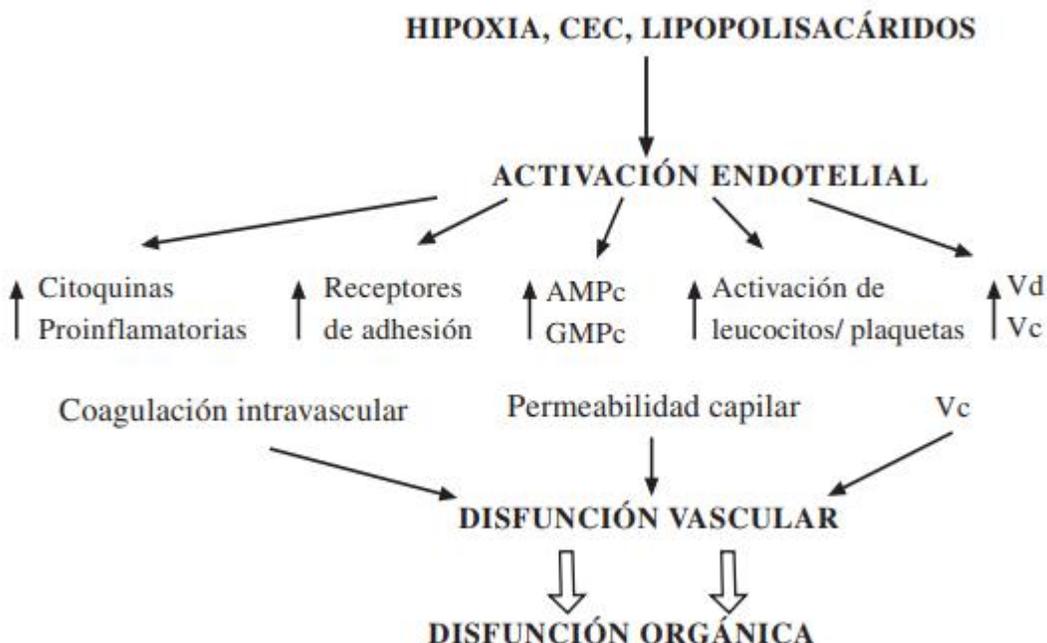


Figura 6. Activación de la célula endotelial

CASCADAS DE LA COAGULACIÓN.

El hecho fundamental es la activación del factor XII (factor Hageman) a factor XII activado (XIIa) tras el contacto con la superficie extraña, iniciando la vía intrínseca de la coagulación (Figura 7). El factor XIIa es capaz de estimular un número de sistemas inflamatorios ⁸. Este activa la precalicreína a calicreína, que con la acción proteolítica de la calicreína activa de nuevo el factor XII. Esta conversión se acelera por la presencia del cininógeno de alto peso molecular. El factor XIIa ejerce un feedback positivo sobre la calicreína ¹⁷. El complejo factor XIIa y cininógeno de alto peso molecular se une a la superficie extraña y se produce la liberación de calicreína y bradiquinina. La calicreína, que se activa casi al inicio de la CEC, puede activar a los neutrófilos y éstos producir radicales libres y enzimas proteolíticas ¹⁸. La calicreína y la bradiquinina pueden estimular el sistema fibrinolítico. La calicreína actúa estimulando la producción de plasmina por su acción prouroquinasa, y la bradiquinina por liberación del activador del plasminógeno tisular del endotelio ⁸. La bradiquinina es un potente vasodilatador; durante la CEC, los niveles de bradiquinina aumentan progresivamente, mientras que los niveles de cininógeno disminuyen ²⁰.

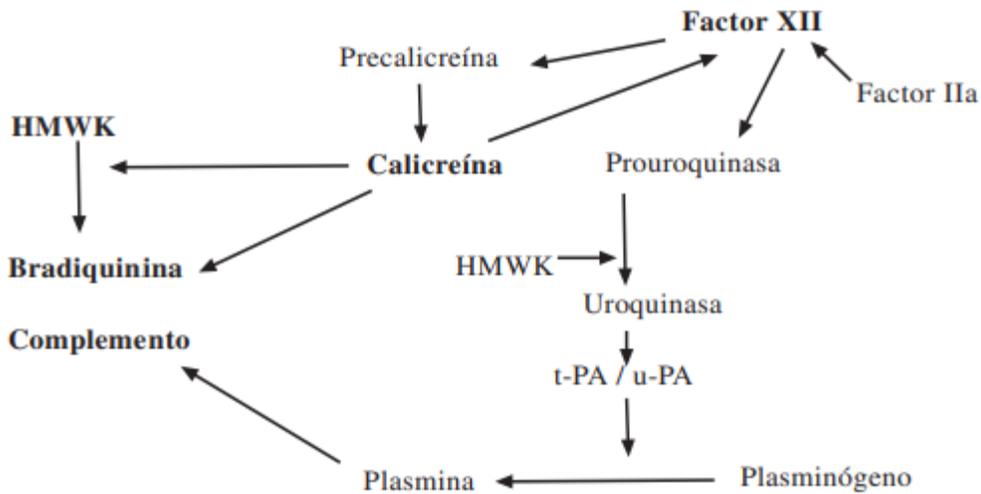


Figura 7. Vía intrínseca de la coagulación

EL SISTEMA COMPLEMENTO

El complemento forma parte del sistema inmune innato. Actualmente sabemos que el complemento es un sistema de más de 30 proteínas que aparecen en el plasma y en la superficie de las células ²³. Las principales funciones biológicas son: histólisis, opsonización, activación de la inflamación, aclaramiento fagocítico de complejos inmunes y promover la respuesta inmune humoral. El sistema complemento tiene unas propiedades importantes que le permiten operar de forma eficiente en la defensa del organismo contra sustancias extrañas sin lesionar los tejidos normales (Figura 8):

- El sistema complemento amplifica la respuesta contra microorganismos mediante una cascada enzimática (cimógenos) ²¹.
- Las tres vías convergentes de activación del complemento (vía clásica, vía alternativa y lectínica) comparten moléculas homólogas con funciones similares ²².
- Las diferentes funciones biológicas son mediadas por tres vías generales (clásica, alternativa y vía lectínica) ²⁵.

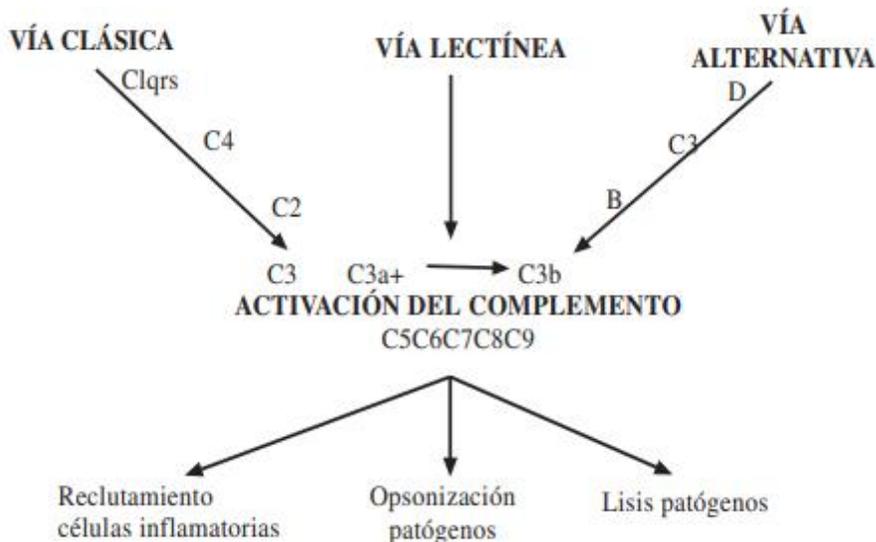


Figura 8. Sistema de complemento

SÍNDROME VASOPLÉJICO POSTOPERATORIO:

El síndrome vasopléjico (SV) postoperatorio fue descrito por primera vez por Arkin en 1977 como un estado hemodinámico que ocurre inmediatamente después del sistema de circulación extracorpórea (CEC), el cual fue caracterizado por presión arterial baja, gasto cardíaco normal a alto y resistencia vascular sistémica baja. Actualmente es una entidad clínica que ha ido cobrando importancia debido al aumento que causa sobre la morbimortalidad del postoperatorio de la cirugía cardíaca. La definición clásica del síndrome vasopléjico consiste en un estado clínico caracterizado por hipotensión, resistencias vasculares sistémicas bajas e incremento de los requerimientos de líquidos y vasopresores (tabla I). Los factores asociados son múltiples, pero el eje central se sitúa en la respuesta inflamatoria exagerada frente al potente estímulo que representa la circulación extracorpórea y el hecho de que dicha respuesta presenta una marcada variabilidad interindividual, lo que hace pensar en las características genéticas como posible factor predisponente. El uso preoperatorio de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y la presión arterial media a la entrada de circulación extracorpórea son factores de riesgo potencialmente controlables, o si el paciente se presenta con ellos, prever el tratamiento o la prevención de la Vasoplejía. El tratamiento se centra en los vasoconstrictores, que se pueden dividir en: catecolaminas, hormonas, inhibidores del óxido nítrico (Azul de metileno), esquema terapéutico

CARACTERÍSTICA	VALOR ATRIBUIDO
HIPOTENSION ARTERIAL	TAM < 65 MMHG
PRESION DE LLENADO BAJAS	PAD < 5 – PCP < 10 MMHG
IC NORMAL O ELEVADO	< 2.2 (IC 2.2 A 3.8 litros/min/m ²)
RESISTENCIAS SISTEMICAS BAJAS	< 800 (800 – 1200 dinas/seg/cm ⁵ /m ⁵)
NECESIDAD DE VASOPRESOR	Noradrenalina 20 mcg/min

Tabla I: parámetros en Vasoplejía postoperatoria

La noradrenalina es una potente amina simpaticomimética vasoconstrictora e inotrópica positiva. Su acción directa sobre todo en los receptores adrenérgicos alfa, y en menor proporción en los adrenérgicos beta₂, produce respuestas fisiológicas semejantes a las que se provocan con la estimulación de las fibras simpáticas posganglionares (Figura 9). A nivel cardiovascular, estimula directamente la fuerza contráctil y el marcapasos del corazón, así como la velocidad de conducción y el automatismo; también aumenta la presión arterial sistólica y la diastólica, y produce incremento significativo de la resistencia periférica total. La elevación de la presión arterial origina una respuesta vagal refleja compensatoria que induce disminución de la frecuencia cardiaca, lo cual enmascara el efecto estimulante de la amina sobre el corazón y causa aumento del volumen del latido con poco cambio en el gasto cardiaco. El aumento de la resistencia vascular periférica se observa en casi todos los lechos vasculares, y en consecuencia disminuye el flujo sanguíneo renal, el hepático, el cutáneo y, en general, el musculoesquelético. El flujo coronario tal vez aumente por vasodilatación coronaria indirecta y por elevación de la presión arterial. Por otro lado, relaja la musculatura lisa del tubo digestivo, produce contracción del útero no ocupado y relajación del útero a término; estimula la lipólisis y genera hiperglucemia. La noradrenalina sólo se administra por vía intravenosa. Se distribuye en el organismo sin atravesar la barrera hematoencefálica y se inactiva rápido por la catecolorto-metiltransferasa y la monoaminoxidasa. Los metabolitos formados son inactivos y se eliminan por la orina. Su vida media es muy corta y sus efectos desaparecen en 1 a 2 min por su recaptura en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas.

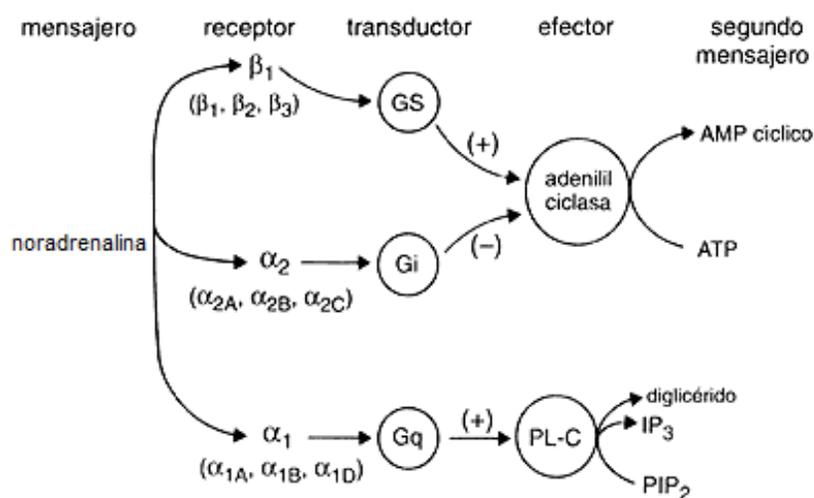


Figura 9: mecanismo de acción de noradrenalina.

Fisiopatología del SV postoperatorio:

La lesión endotelial provoca dilatación arteriolar y pérdida de la autorregulación, que son los causantes del SV. Durante la circulación extracorpórea (CEC) se generan alteraciones en los mecanismos homeostáticos, que dan como resultado una respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta inflamatoria se divide en dos fases fundamentales: temprana y tardía. La fase temprana, que consiste en la activación del sistema de contacto, con la activación simultánea del sistema de coagulación y del complemento, y el consiguiente aumento de la fibrinólisis. A nivel celular hay activación de linfocitos, monocitos, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales. La degranulación mastocitaria conlleva a una liberación de citocinas proinflamatorias, tales como la interleucina (IL) 4, IL 10, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. La fase tardía de la respuesta inflamatoria a la CEC se produce por isquemia y reperfusión ocasionadas por el despinzamiento aórtico, y el reclutamiento de lechos vasculares previamente no perfundidos. Esto conduce a daño endotelial mediante la activación y la amplificación de la respuesta humoral del sistema de complemento, y la liberación de radicales libres de oxígeno. El óxido nítrico (NO) también está estrechamente relacionado con el desarrollo del SV. La producción de NO se da a través de la activación de dos tipos de NO sintetasa (NOS): una constitutiva endotelial (eNOS) y una inducible (iNOS). El NO activa la guanilatociclasa para iniciar la producción de cGMP, que inhibe la actividad contráctil de la musculatura lisa vascular, causando vasodilatación. En la fisiopatología del SV se han propuesto mecanismos subyacentes independientes del NO, tales como la bradicinina, un péptido vasodilatador cuya degradación es inhibida por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la hipotermia y la CEC. Esto explica la resistencia a las catecolaminas que caracteriza al SV. Finalmente, se han planteado también factores hormonales, ya que algunos estudios han mostrado deficiencia absoluta o relativa de hormonas involucradas en la regulación de la presión arterial, tales como vasopresina, tiroxina y cortisol. Clásicamente, el SV se ha asociado a pacientes tratados mediante cirugía cardíaca con CEC. Sin embargo, se ha observado una incidencia del 2,8% en cirugía cardíaca de revascularización miocárdica sin CEC, lo cual apunta a la existencia de otros mecanismos desencadenantes. En virtud de esto, es probable que el SV sea una vía final común en la cual múltiples factores confluyen en una lesión endotelial promotora de mecanismos vasodilatadores con pérdida de la autorregulación²³.

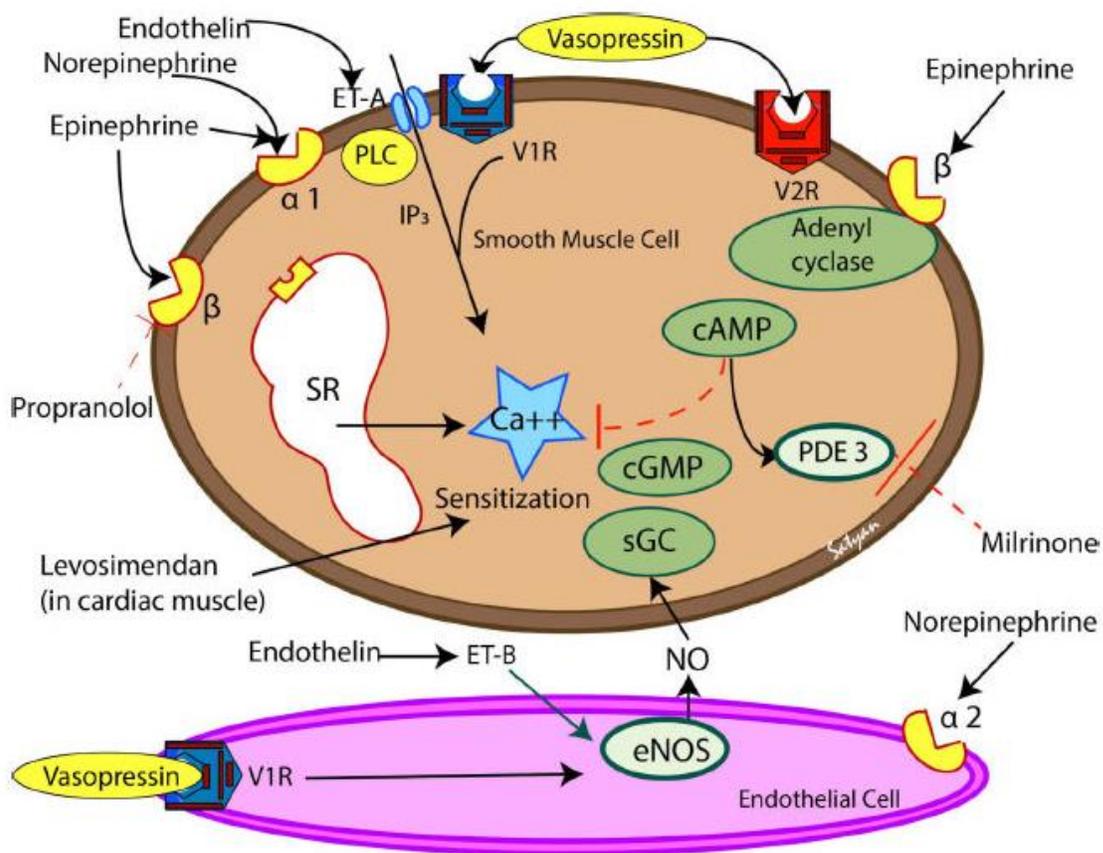


Figura 10 - Mecanismo de acción de los medicamentos vasoactivos en el músculo liso vascular (parte superior marrón) y la célula endotelial (parte inferior rosada). V1R y V2R y receptores de vasopresina. ET-A y ET-B son receptores de endotelina. α1, α2, β1 y β2 son receptores adrenérgicos. La mayoría de los mediadores vasoconstrictores causan aumento de las concentraciones de calcio iónico citosólico en el músculo liso. La vasopresina (a través de los receptores V1), la endotelina (a través de los receptores ET-B) y la noradrenalina (a través de los receptores α2) pueden actuar sobre el endotelio pulmonar y estimular la producción de NO, lo que causa vasodilatación pulmonar. eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; IP3, trifosfato de inositol; NO, óxido nítrico; PDE3, fosfodiesterasa 3; PLC, fosfolipasa C; sGC, guanilil ciclase soluble; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; SR, retículo sarcoplásmico.

Vasopresina

Se sabe que la secreción de vasopresina es influida por un número de diferentes variables. En condiciones fisiológicas, la más importante es, la presión osmótica del agua corporal. El efecto de esta variable sobre la secreción de vasopresina está mediado por un osmorreceptor situado en el hipotálamo anterior, cercano pero separado de los núcleos supraópticos y paraventricular. Con osmolaridades plasmáticas por debajo de un nivel mínimo o valor umbral, la vasopresina plasmática es suprimida uniformemente hasta niveles bajos o no detectables. Por encima de este punto, la vasopresina plasmática aumenta en proporción directa a la osmolaridad plasmática.²⁴ La secreción de vasopresina, asimismo, puede estar afectada por cambios en el volumen sanguíneo o de la presión arterial. Estas influencias hemodinámicas están mediadas principalmente por aferentes neurogénicas que se originan en receptores sensibles a presión, localizados en las aurículas del corazón y en el cayado aórtico y que alcanzan el tallo cerebral por medio de los nervios vagos e hipoglosos.

Una forma sintética de **Vasopresina** (figura 11) ha sido valorada como tratamiento de rescate en diversas formas de shock vasodilatador, entre ellas la Vasoplejía postoperatoria habiéndose considerado incluso su utilización profiláctica



Figura 11. Formula química de la vasopresina

Regulación hemodinámica

Diversos factores hemodinámicos pueden afectar la secreción de vasopresina. Tanto la hipotensión como la hipovolemia (sin hipotensión) pueden, si son lo suficientemente severas, producir marcadas elevaciones plasmáticas de vasopresina. La presión arterial umbral para la secreción de vasopresina ha sido determinada en humanos mediante la disminución farmacológica de la misma, demostrándose incremento en las concentraciones plasmáticas de vasopresina con cambios tan pequeños como una disminución del 5% de la presión arterial media. Sin embargo, esta respuesta no es consistente hasta que la presión arterial haya disminuido en aproximadamente 15%. Posteriores reducciones en la presión arterial producen niveles de vasopresina mucho mayores a los observados con los estímulos osmóticos importantes.²⁵

La relación entre estímulo-respuesta para la liberación de vasopresina generada por la hipovolemia en humanos, ha sido más difícil de cuantificar. Diferentes estudios han demostrado que la reducción en el 10% del volumen sanguíneo produce un aumento significativo en la actividad antidiurética.²⁶ Los resultados fueron compatibles con la hipótesis de que cambios ordinarios en el volumen sanguíneo pueden contribuir significativamente a la regulación fisiológica de los niveles circulantes de vasopresina. Estudios más detallados indican que pequeños cambios en el volumen sanguíneo no deben ser tan importantes en la regulación de vasopresina como se consideraba anteriormente. Es importante señalar que los niveles de vasopresina se incrementan de manera exponencial al mismo tiempo que se depleta el volumen sanguíneo. La hipovolemia severa, inducida por la combinación de ortostatismo y flebotomía, generalmente resulta en un incremento muy marcado de la hormona (vasopresina).

La vasopresina posee dos efectos principales que dependerán de los niveles plasmáticos circulantes. El efecto antidiurético se obtiene a niveles plasmáticos bajos (5 pg/mL) y el efecto vasopresor al momento de exceder las concentraciones plasmáticas de 30 pg/mL.²⁸ De esta forma, los niveles muy altos de vasopresina que se observan durante la hipotensión severa, muestran claramente, la contribución de la recuperación hemodinámica y su papel probable en la fisiología.²⁹

El sistema responsable para el inicio de los efectos presores apropiados de la vasopresina, no necesita ser regulado por la secreción de la misma a bajos niveles, pero cuando un estímulo hemodinámico suficiente se presenta, debe de estar preparado para un incremento en grandes cantidades de hormona. Basado en estos factores, el sistema de osmorreceptores y el sistema de barorreceptores parecen encontrarse bien situados en el control de la secreción de vasopresina, con el propósito ya sea de balance hídrico o si fuese necesario, para mantener presión arterial, respectivamente en grados de hipovolemia y/o hipotensión leve-moderada. Con incrementos pequeños de vasopresina plasmática, el control corporal de agua puede ser mantenido sin alteraciones importantes en la osmolaridad plasmática. Cuando el estímulo hemodinámico es mucho más severo, el sistema de osmorregulación se encuentra muy comprometido, mientras tanto, los niveles de vasopresina se siguen incrementando para lograr un efecto antidiurético máximo. Bajo estas condiciones, la capacidad de regular la osmoralidad se encuentra prácticamente perdida. El análisis de la interacción entre el control en los sistemas osmótico y hemodinámico, provee una visión de cómo se encuentra organizado la unidad neurohipofisial.

De todo esto, se debe tomar en cuenta, que, si la hipotonicidad es lo suficientemente grande en magnitud, suprimirá completamente los efectos estimuladores que pueda generar la hipotensión y/o hipovolemia moderada.³⁰⁻³¹ Esto indica, que los dos tipos de estímulo, deben interactuar de alguna forma para las células neurosecretoras. Se han encontrado neuronas simples en los núcleos supraópticos que responden a estímulos tanto osmóticos como hemodinámicos.³²

Localización de receptores	Tipo de receptores	Acciones fisiológicas
Vasculatura renal y tejido intersticial		
• Células mesangiales glomerulares	V1a	Contracción (<i>in vitro</i>), reducción en el coeficiente de ultrafiltración (<i>in vivo</i>).
• Vasa recta	V1a	Disminución del flujo sanguíneo dentro de la médula.
• Células intersticiales medulares	V1a	Estimulación de la síntesis de prostaglandinas
Nefrona y túbulos colectores		
• Asa de Henle	V2	Estimulación en reabsorción de sodio
• Asa ascendente	V2 (basolateral)	Incremento en la permeabilidad del agua.
• Túbulos colectores	V1a (luminal)	Estimulación de la síntesis de prostaglandinas
Todo el tubo		
Nivel cortical y medular		
	V2 (basolateral)	Estimulación en reabsorción de Na. Estimulación secreción de potasio
	V1a (luminal)	Estimulación de la síntesis de prostaglandinas lo cual reduce la respuesta del AMPc a la ocupación de los receptores V2
Nivel terminal medular		
	V2	Incremento a la permeabilidad de la urea.
Hígado		
• Hepatocitos	V1a	Estimulación de la ureagénesis
Pulmón		
• Neumocitos Tipo II	V2	Estimulación en la reabsorción de Na

Tomado de: Bankir. Cardiovascular Research 2001; (50): 372-390

Tabla II. Tipo y localización de receptores de vasopresina.

Azul de Metileno:

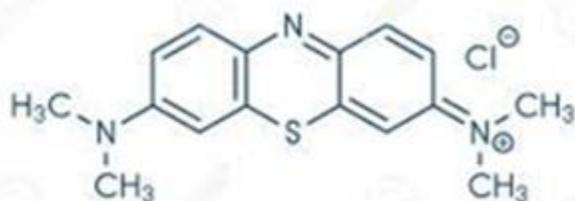
El cloruro de metiltioninio, también conocido como azul de metileno (AM), es un fármaco que empezó a utilizarse como antiséptico intestinal y urinario, así como un débil antimalárico, y no fue hasta 1933 cuando se introdujo como antídoto de las metahemoglobinemias adquiridas continuando, casi cien años después, como el fármaco de elección para el tratamiento de este proceso y su disponibilidad está recomendada para todos los servicios de urgencias hospitalarios. ³³⁻³⁵ Más recientemente, el AM se ha utilizado en intoxicaciones muy graves por betabloqueantes y antagonistas del calcio. ³⁶

En condiciones fisiológicas, cada molécula de hemoglobina contiene cuatro átomos de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}), lo que permite que éste pueda transportar oxígeno. Pero este estado de reducción es fruto de un equilibrio entre la autooxidación de la hemoglobina y las fuerzas que la mantienen reducida y que dependen fundamentalmente del dinucleótido NADH y de la enzima NADH-metahemoglobina reductasa, lo que normalmente mantiene el porcentaje de metahemoglobina por debajo del 2%. Esta metahemoglobina tiene el hierro oxidado (Fe^{3+}) y es incapaz de unirse al oxígeno por lo que, si aumenta su presencia, deriva en un significativo déficit del transporte de oxígeno hacia los tejidos con la consiguiente hipoxia tisular. Los xenobióticos implicados con mayor frecuencia en el incremento de la metahemoglobina son agentes oxidantes como los nitratos y nitritos, anestésicos locales como la benzocaína, el óxido nítrico, la dapsona y la sulfona. ³⁷⁻⁴⁰ Con frecuencia estos productos acceden al organismo por vía alimentaria, ^{41.42} por consumo de drogas de abuso, ⁴³ por problemas relacionados con el uso de medicamentos ⁴⁴ o en relación a un accidente laboral. El AM basa su acción antidótica en la capacidad como agente antioxidante, al potenciar el rol de la NADH metahemoglobina-reductasa y conseguir con ello la reducción de la metahemoglobina a hemoglobina, es decir, la reconversión del Fe^{3+} en Fe^{2+} con la consiguiente recuperación de la capacidad de transporte del oxígeno hacia las células. Su utilidad en el choque refractario, que puede presentarse en las intoxicaciones graves por betabloqueantes y antagonistas del calcio, no está relacionada con la metahemoglobina sino con su capacidad para revertir el descenso de las resistencias vasculares sistémicas, ya que el AM inhibe el óxido nítrico sintasa y la guanilil ciclasa en el músculo liso vascular. ⁴⁵

En los glóbulos rojos y tejidos periféricos, el AM es reducido a su principal metabolito (65-85%) el Azul de Leuco metileno (**figura 12**). 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. Para su empleo endovenoso es preparado en solución, en agua estéril, al 1 % (10 mg/ml) como puede observarse en la figura 13.

AZUL DE METILENO (COLOR AZUL)



methylene blue

AZUL DE LEUCOMETILENO (INCOLORO)

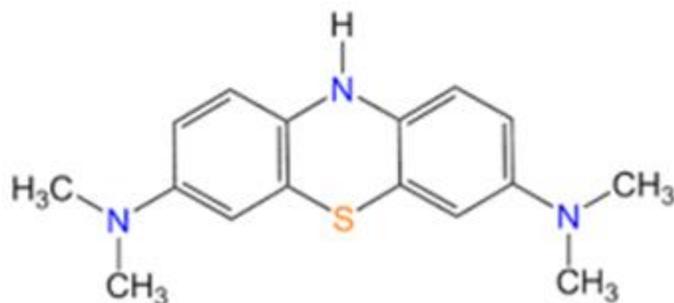


Figura 12. Formula química del azul de metileno y su principal metabolito, el azul de leuco metileno



Figura 13. Se observa 5 Ampollas de azul de metileno al 1%

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 Vasoplejía 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 14) ⁴⁶⁻⁵⁶.

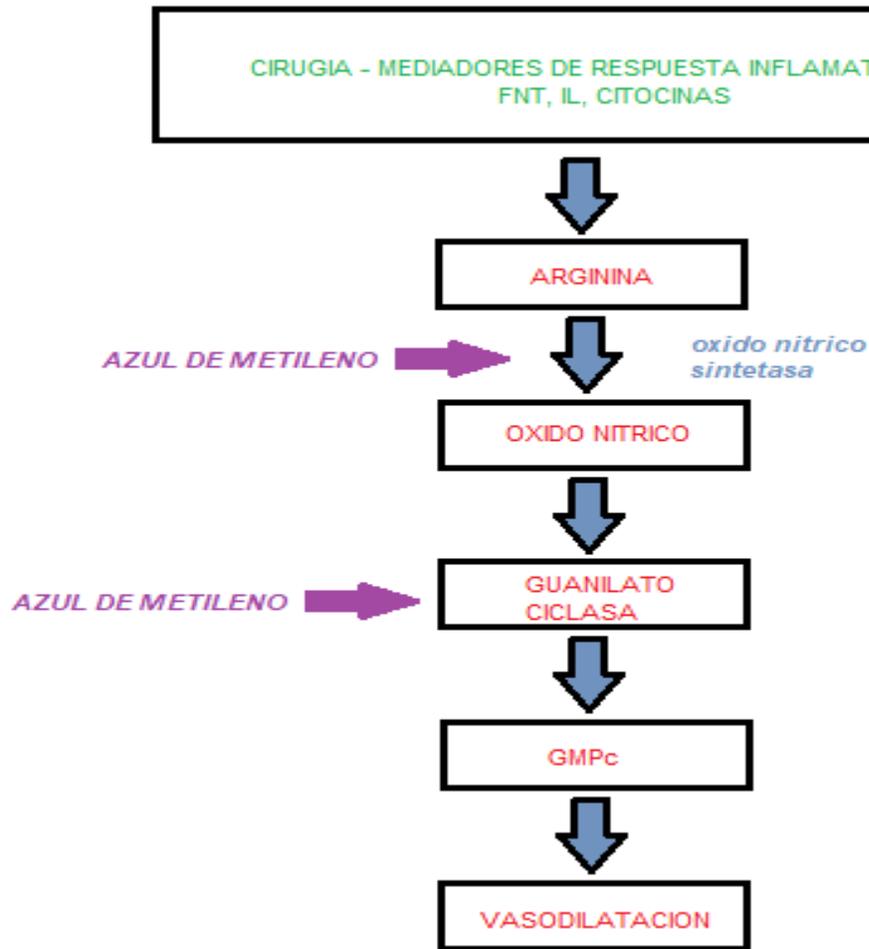


Figura 14. Sitios de acción del azul de metileno

Se ha estudiado el uso del AM en SV postoperatorio en pacientes que toman fármacos IECA, en los cuales se presentó con más frecuencia vasoplejía. Lo anterior debido a que la enzima convertidora de angiotensina se ubica en una vía metabólica confluyente entre la **Angiotensina I** (vía vasoconstrictora) y la **Bradiquinina** (vía vasodilatadora). (figura 15).

Sistema renina angiotensina

Angiotensinógeno

+

Renina

↓
Angiotensina I

Sistema caliceina cininas

Cininógeno

+

Caliceina

↓
Bradicinina

IECA

← ECA =
Cininas II

↑
vasodilatación

↓
Angiotensina II

↓
Fragmentos inactivos

vasodilatación

Figura 15. Efectos de la inhibición de la ECA sobre la angiotensina II y la bradicinina

JUSTIFICACIÓN

El SV es una manifestación frecuente que impacta directamente en la mortalidad, el desarrollo de otras complicaciones, los tiempos de internación y los costos hospitalarios, lo que reflejan un pronóstico desfavorable asociado al desarrollo de un SV en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Es por este motivo que su correcta identificación y manejo oportuno redundaría en beneficios en términos morbilidad y costos.

Es pues innegable el aumento de la morbi-mortalidad en pacientes con SV a expensas de un mayor requerimiento de reposición de volumen, lo que puede asociarse a edema pulmonar y renal, requerimiento de vasopresores en altas dosis con las consecuencias deletéreas asociadas a estos, retraso en el inicio de betabloqueantes, mayor tiempo de utilización de accesos centrales, asistencia respiratoria mecánica y estancia prolongada en unidad coronaria, elevando las probabilidades de contraer infecciones con gérmenes intrahospitalarios multirresistentes, y por último, pero no menor en los tiempos que corren, mayores costos en salud.

Como se mencionaba anteriormente el tratamiento de primera línea se continúa basando en la reposición de volumen intravascular, preferentemente con coloides, y la utilización de vasopresores. Pese a esto, alrededor de un 5% de los pacientes, evolucionan con un cuadro refractario y progresan al shock vasopléjico, sin otros recursos a los cuales acudir.

En el desarrollo del SV no es infrecuente La falta de respuesta a vasopresores catecolamínicos o a la combinación de estos, por lo cual se han implementado distintas medidas terapéuticas que permitan solventar un cuadro de Vasoplejía refractaria, con el uso de vasopresores no clásicos. En la búsqueda constante por paliar esta situación de refractariedad y basados en la fisiopatología hasta ahora estudiada, surgieron los llamados “tratamientos de rescate”. Entre los más utilizados actualmente se destaca el Azul de Metileno (AM), el cual, a pesar de no contar con una validación formal, es ampliamente utilizado en nuestro medio, resultando una opción, segura, barata y con un porcentaje considerable de mejoría en los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, hasta un 7% de los pacientes pueden no responder a su administración.

De igual modo entre otras alternativas terapéuticas “no clásicas o catecolamínicas” se encuentran la **Vasopresina**, la **Terlipresina**, la **Hidroxibalamina**, la **Angiotensina**. Tabla III

DROGA	MECANISMO ACCION	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
VASOPRESINA	UNION A RECEPTORES V1a, V1b, V2	0,04 A 0,1 U/MIN	V2: RETIENE LIQUIDO V2: TROMBOSIS INTRAVASCULAR V2: VASOCONSTRICCIÓN SISTEMICA
ANGIOTENSINA	UNION A RECEPTORES AT1 Y AT2	20 – 200 MG/KG/MIN	SEPSIS DISFUNCION MULTIORGANICA PARO CARDIACO ARRITMIAS
AZUL DE METILENO	INHIBICION DE ONs Y GUANILATO CICLASA	1,5 – 2 MG/KG DOSIS	ANEMIA HEMOLITICA SD SEROTONINERGICO ORINA AZUL INTERFIERE OXIMETRIA
TERLIPRESINA	UNION A RECEPTOR V1	1 MG BOLO	HTP ALT. COAGULACION VIDA MEDIA PROLONGADA (6 HR)
HIDROXICOBALAMINA	INHIBICION DE ONs, GUANILATO CICLASA Y ACIDO SULFIDRICO	5 GR BOLO	INTERFIERE OXIMETRIA ORINA NARANJA

Tabla III. Vasopresores no catecolamínicos

No menos importante resulta la comprensión de las condiciones predisponentes que conllevan al desarrollo del SV para intervenir de manera oportuna la aparición del cuadro de Vasoplejía. Así pues cabe resaltar factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios asociados al desarrollo de la Vasoplejía (Tabla IV)

Este síndrome, de causa multifactorial, tiene como desencadenantes principales al trauma quirúrgico directo (toracotomía, clampeo aórtico, síndrome de injuria por isquemia/reperfusión,

etc.) y al uso de la CEC, con la consecuente exposición de los componentes sanguíneos a superficies no fisiológicas y a fuerzas de cizallamiento, generando la activación de múltiples vías enzimáticas y estimulando la producción de mediadores inflamatorios sistémicos y factores neurohumorales. El resultado neto es un SIRS y una disfunción vascular transitoria que resulta en vasodilatación y resistencia a los vasopresores.

PREOPERATORIOS	INTRAOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS
<p>DEPENDIENTES DEL PACIENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> - USO PREQX DE IECA - USO PREQX DE HEPARINA - USO PREQX DE CA ANTAGONISTA - USO PREQX DE AMIODARONA - DETERIOR SEVERO DE FEY <p>INDEPENDIENTES DEL PACIENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIRUGIA VALVULAR - REINTERVENCION - TRASNPLANTE CARDIACO 	<ul style="list-style-type: none"> - TIEMPO QUIRURGICO PROLONGADO - HIPOTENSION PREOPERATORIA - POLITRANSFUSION 	<ul style="list-style-type: none"> - POLITRANSFUSION

Tabla IV. factores perioperatorios asociados al desarrollo de Vasoplejía

HIPÓTESIS:

El empleo de Azul de Metileno disminuye la incidencia de síndrome vasopléjico en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

OBJETIVOS

a-Objetivo general

Evaluar si el empleo postoperatorio de Azul de Metileno como tratamiento de rescate en el desarrollo de síndrome vasopléjico refractario al tratamiento inicial con noradrenalina en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca permite un mejor control hemodinámico es esta entidad.

b-Objetivos específicos

Objetivos primarios:

b1- Establecer la incidencia de síndrome vasopléjico postoperatorio en pacientes con cirugía cardíaca que se puedan beneficiar del tratamiento con Azul de Metileno.

b2-Analizar la seguridad del uso preoperatorio de Azul de metileno

Objetivos secundarios:

b3-Determinar la morbilidad postoperatoria de pacientes tratados con Azul de Metileno

b4-Considerar la mortalidad en los pacientes tratados con azul de metileno en el posoperatorio de cirugía cardíaca.

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 16).

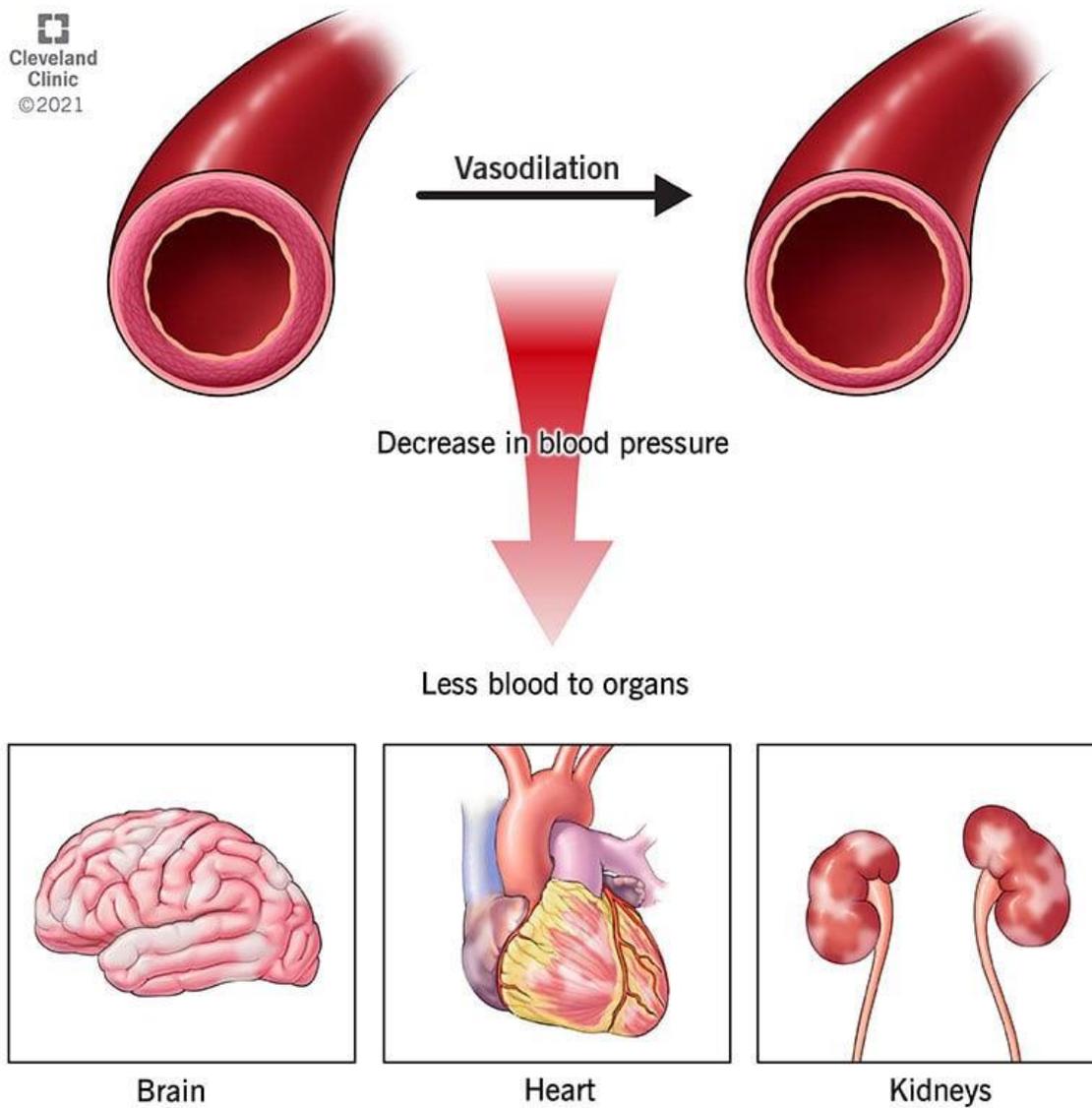


Figura 16. Vasoplejía e hipoperfusión cerebral, miocárdica y renal

Se han propuesto varias hipótesis fisiopatológicas para explicar los mecanismos de los estados de vasodilatación grave; sin embargo, las más admisibles parecen ser las tres que se resumen a continuación.

1. La primera es aquella que relaciona el factor desencadenante con la producción de acidosis, o hipoxia tisular de manera más global y, a través de ésta, la generación de vasodilatación o resistencia a los vasopresores. En este supuesto tienen una función central los canales de potasio de la membrana de la célula del músculo liso vascular, los cuales son activados por la hipoxia y la acidosis. Su activación conduce al flujo de potasio de la célula y esto a su hiperpolarización, lo cual produce al final reducción de la concentración de calcio intracelular y, por lo tanto, vasodilatación y resistencia a los vasopresores endógenos y exógenos.

2. La segunda hipótesis presupone que el factor generador o desencadenante produce hipotensión intensa, la cual da lugar a la liberación de vasopresina de la neurohipófisis como mecanismo compensador. Este hecho se relaciona con el déficit posterior de vasopresina y concentraciones sanguíneas relativamente bajas de la hormona en relación con el grado de hipotensión. A esto se atribuye la pérdida del tono vascular y la resistencia a los vasopresores.

3. La tercera hipótesis se relaciona con el óxido nítrico. En este caso, el factor desencadenante del proceso produce la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico. Esto podría tener la mediación de varias citocinas (interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral, interferón γ) en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La expresión de la enzima encargada de su síntesis conduce a un exceso de producción de este compuesto de conocida acción vasodilatadora.

Si bien estas hipótesis se han descrito de modo esquemático por separado, es probable que intervengan mecanismos mixtos o que se superpongan en diferente grado.

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.

El choque vasopléjico es una complicación posoperatoria de cirugía cardíaca que se caracteriza por hipotensión arterial, baja resistencia vascular sistémica, presiones de llenado ventricular bajas, índice cardíaco normal o elevado y requerimiento de medicamentos vasopresores.

El tratamiento convencional se basa en la administración de líquidos y terapia vasopresora con catecolaminas y vasopresina. Cuando este manejo no es eficaz, como alternativa terapéutica se encuentra el azul de metileno, fenotiazina tricíclica que actúa inhibiendo el óxido nítrico sintasa, el guanilato ciclasa y la relajación inducida por acetilcolina, y mejora el tono vascular y la hipotensión refractaria asociada con la disfunción endotelial.

la evidencia apoya el uso de azul de metileno en el choque vasopléjico en posoperatorio de cirugía cardíaca como terapia de rescate cuando el manejo con catecolaminas y vasopresina no es eficaz. El uso de azul de metileno permite el destete de vasopresores convencionales, reduce la duración de la Vasoplejía en cirugía cardíaca en comparación con el tratamiento convencional y reduce la mortalidad. Se recomiendan medidas de gestión del riesgo en farmacología clínica, como vigilancia y prevención de eventos adversos: anemia hemolítica, elevación de transaminasas, síndrome serotoninérgico, interacciones medicamentosas con fármacos de estrecho margen terapéutico, debido al potencial del azul de metileno de inhibir el citocromo P450.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Diseño

Estudio cuasi experimental, analítico, transversal que analiza una población en el postoperatorio de cirugía cardíaca con desarrollo de Vasoplejía refractaria al tratamiento inicial con noradrenalina (**grupo control**) y la compara con otra población que recibió conjuntamente noradrenalina asociado al azul de metileno (**grupo intervención**). El azul de metileno se administró a las 2hs de persistir la Vasoplejía con dosis de noradrenalina de más 0.3 µg/kg/min, siendo la dosis promedio empleada de azul de metileno de 3mg/kg/dosis. Fueron excluidos del estudio pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, alergia al fármaco, que se medicaran con inhibidores de recaptación de Serotonina o de la monoamino oxidasa.

Muestra

Estuvo compuesta por pacientes de ambos sexos, mayores de 50 años de edad sometidos a cirugías valvulares y/o de revascularización miocárdica realizadas en el Hospital Modelo de Burzaco y la Clínica Sagrado Corazón de Don Torcuato, entre enero de 2022 y julio de 2023 y que presentaban Vasoplejía postoperatoria.

Criterios de inclusión

- ptes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y/o cirugía combinada de reemplazo valvular más revascularización miocárdica.
- ptes con Función ventricular izquierda mayor a 35% por ecocardiograma realizado con dos meses de antelación a la cirugía.
- ptes con insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA III o IV) previo a la cirugía.
- ptes que venían recibiendo de forma crónica IECA y/o calcio antagonistas

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de alergia al Azul de Metileno.
- Pacientes bajo tratamiento con fármacos inhibidores de la receptación de Serotonina.
- Pacientes tratados con drogas inhibidoras de la enzima monoamino-oxidasa.
- Pacientes portadores de Insuficiencia Renal preoperatoria, con clearance de creatinina < 50 ml/minuto o que se encontraban bajo terapia de sustitución renal (hemofiltración o diálisis).

Métodos

Infusión de Azul de Metileno: El fármaco fue administrado en forma endovenosa, a través de una vía central en una dosis de 1.5 mg/kg en la segunda hora de presentarse el cuadro de Vasoplejía.

Definiciones: Se definió **Vasoplejía** como al desarrollo de hipotensión arterial (TAM < 65 mm Hg o TAS < 90 mm Hg), PCP < 10 mm Hg y una PVC < a 5 mm Hg, con IC > 2.2 Litros/minuto/metro² (L/min/m²), con requerimiento de utilización de noradrenalina mayor de 20 mcg/min de Noradrenalina o equivalentes (Tabla V).

Mortalidad hospitalaria: se consideró como tal al pte fallecido durante la misma internación hasta 1 mes posterior al alta.

Morbilidad: se incluyen 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 Vasopléjico postoperatorio

PARAMETRO	VALOR
Hipotensión arterial	TAS < 90 mmHg TAM < 65 mmHg
Presiones de llenado bajas	PVC < 5 cmH2O PCP < 10 cmH2O
Índice cardiaco normal o elevado	IC > 2.2 L/min/m ²
Requerimiento de vasopresores	> 20 mcg/min de noradrenalina o su equivalente

Tabla V. criterios del síndrome vasopléjico postoperatorio

-Síndrome de bajo volumen minuto: IC menor de 2.2 L/min/m² en ausencia de hipovolemia o requerimiento de fármacos inotrópicos

-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 (extrasístole 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 reticulocitosis mayor del 1%, con frotis periférico compatible y elevación de LDH)
- Síndrome serotoninérgico: hiperreflexia, 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.

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 y rango.

A los efectos de evaluar la comparabilidad de los grupos, las complicaciones postoperatorias, y las ramas de tratamiento se aplicaron las pruebas Chi².

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

Los datos fueron procesados en el link:

<https://www.disfrutalasmaticas.com/datos/calculadora-chi-cuadrado.html>

RESULTADOS:

Fueron incluidos un total de 91 pacientes, 67 (73.63%) de ellos de sexo masculino con un promedio de edad de 62.5 años. 31 (34.07%) pacientes conformaron el **grupo de intervención** quienes recibieron Azul de Metileno (dosis media de 3 mg/kg, rango de 1.5 a 4 mg/kg/dosis) con uso previo de noradrenalina (dosis media 0.5 µcg/kg/min) y que fueron comparados frente a 60 (65.93%) pacientes en el **grupo control**, que sólo recibieron noradrenalina. (figura 17). Las características generales y antecedentes de ambos grupos se exponen en la Tabla VI.

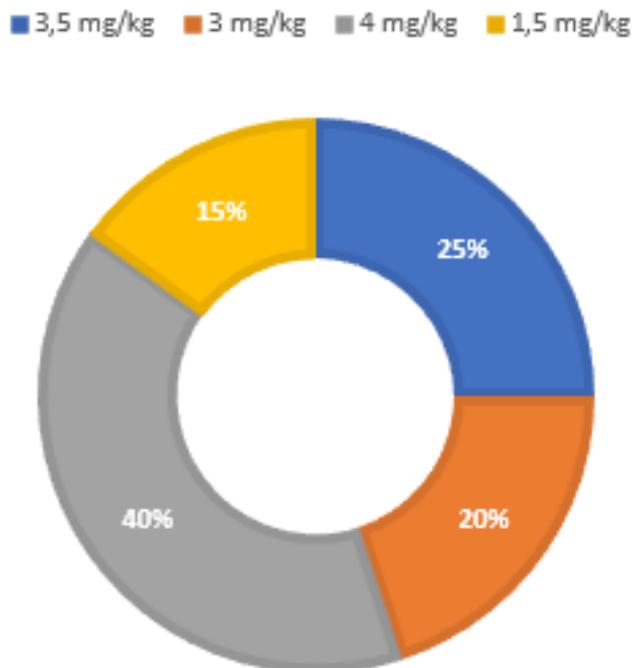


Figura 17. La figura muestra las dosis utilizadas de azul de metileno y el % de pacientes que la recibieron.

Se compararon Ambos grupos respecto de sus antecedentes patológico, se observó mayor porcentaje de ptes con HTA, DBT y TBQ en el grupo intervención, en cambio para los pacientes con DLP el mayor porcentaje se observó en el grupo de control (sin significancia estadística)

En relación a la medicación previa que tomaban, se observó mayor porcentaje de uso de IECA en el grupo control, en cambio para el uso de calcio antagonistas, betabloqueantes y

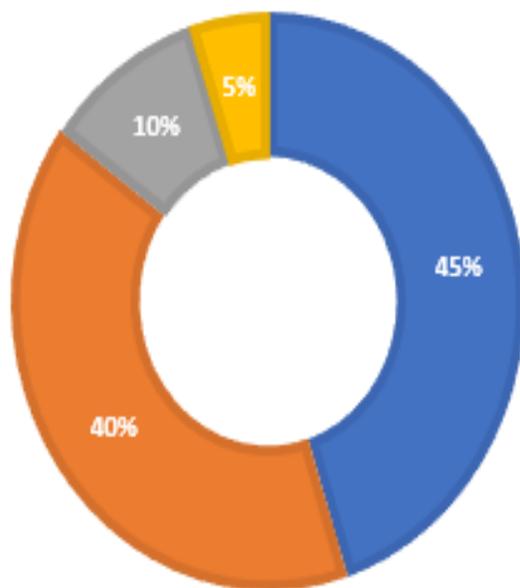
espironolactona el mayor porcentaje se observó en el grupo de intervención (sin significancia estadística).

La válvula comprometida más afectada fue la Mitral en forma aislada en 41 (45%) pacientes, seguida por la Aortica en forma aislada en 37 (40%) casos (Tabla VII y figura 18).

TABLA VI CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

CARACTERISTICAS GENERALES	INTERVENCION	%	CONTROL	%	TOTAL	%	Chi2	P
	31	34,07%	60	65,93%	91			
SEXO MASCULINO	23	74,19%	44	73,33%	67	73,63%	0,007	0,929
EDAD	63 (55 - 71)		62 (54 - 70)					
HIPERTENSION	16	51,61%	29	48,33%	45	49,45%	0,087	0,766
DIABETES	7	22,58%	13	21,67%	20	21,98%	0,009	0,92
DISLIPEMIA	4	12,90%	9	15,00%	13	14,29%	0,007	0,929
TABAQUISMO	12	38,71%	14	23,33%	26	28,57%	2,367	0,123
MEDICACION PREVIA								
IECA	22	70,97%	47	78,33%	69	75,82%	0,604	0,436
CA ANTAGONISTA	2	6,45%	2	3,33%	4	4,40%	0,472	0,491
BETA BLOQUEANTE	18	58,06%	28	46,67%	46	50,55%	1,062	0,302
ESPIRONOLACTONA	27	87,10%	44	73,33%	71	78,02%	2,257	0,132

■ MITRAL AISLADA ■ AORTICA AISLADA ■ MITRAL Y AORTICA ■ MITRAL Y TRICUSPIDE



La Figura 18. evidencia las válvulas comprometidas siendo más frecuente el compromiso de válvula mitral aislado

TABLA VII VALVULAS COMPROMETIDAS

VALVULAS	INTERVENCIÓN	%	CONTROL	%	TOTAL	%	Chi2	P
	31	34,07%	60	65,93%	91	100%		
MITRAL	14	45,16%	27	45,00%	41	45,05%	0,0002	0,988
AORTICA	10	32,26%	27	45,00%	37	40,66%	1,375	0,24
MITRAL + AORTICA	3	9,68%	7	11,67%	10	10,99%	0,082	0,773
MITRAL + TRICUSPIDE	2	6,45%	3	5,00%	5	5,49%	0,082	0,773

21 (67.74%) pacientes en el grupo intervencion mostraron adecuado control de la vasoplejia con cifras de presion arterial normales en las siguientes 6 horas de la administracion del azul de metileno, en comparacion con los 18 (30.00%) pacientes que no controlaron adecuadamente la vasoplejia en el grupo control, quienes requirieron mayores dosis de noradrenalina, o su asociacion con vasopresina (dosis media de 0.04 UI/min) en el mismo rango horario una vez establecida la vasoplejia. ($\text{Chi}^2=5.327$, $P=0.020$). figura 19.

CONTROL DEL SD VASOPLEJICO

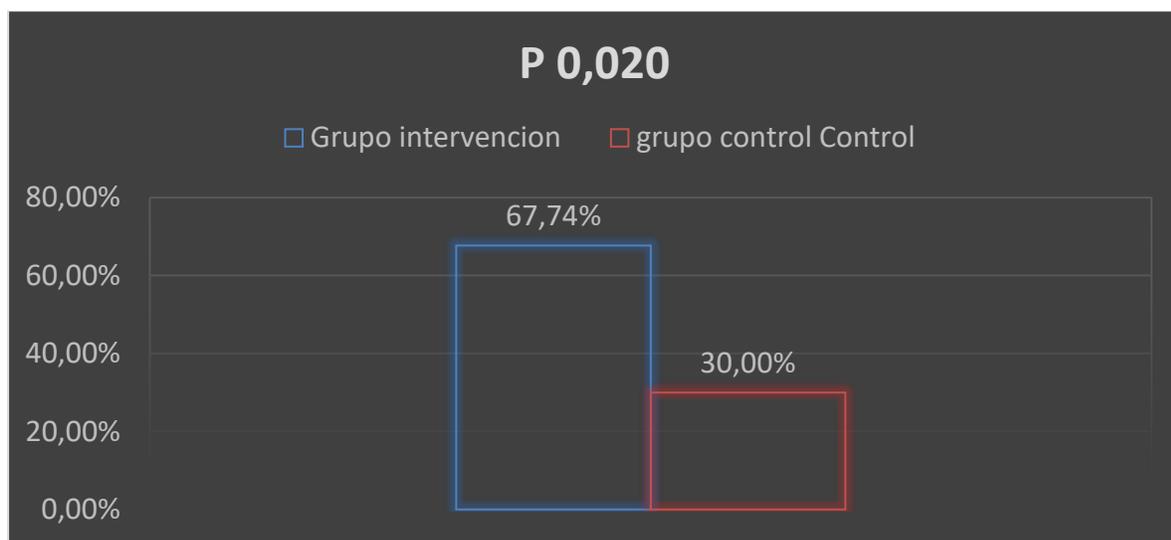


Figura 19. Se compara el adecuado control del Sd vasopléjico en las primeras 6 horas de su desarrollo tanto en el grupo intervención como en el grupo control

Las principales complicaciones postoperatorias se expresan en la Tabla VIII, se observó una tendencia a la reducción de los casos de insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria (de manera significativa). La mortalidad resultante fue de 12 pacientes, observándose 2 (6.45%) pacientes fallecidos entre el grupo intervención frente a 10 (16.67%) pacientes en el grupo control ($\text{Chi}^2=1.863$, $P=0.172$).

TABLA VIII. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

CARACTERISTICAS	INTERVENCION	%	CONTROL	%	TOTAL	%	Chi2	P
	31	34,07%	60	65,93%	91	100%		
CONTROL DE VASOPLEJIA EN 6 HR	21	67,74%	18	30,00%	39	42,86%	5,327	0,02
INSUFICIENCIA RENAL	3	9,68%	22	36,67%	25	27,47%	7,472	0,006
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	9	29,03%	32	53,33%	41	45,05%	5,929	0,014
ARRITMIA SUPRA VENTRICULAR	12	38,71%	26	43,33%	38	41,76%	0,179	0,671
MORTALIDAD	2	6,45%	10	16,67%	12	13,19%	1,863	0,172
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	1	3,23%	2	3,33%	3	3,30%	0,0007	0,978
SANGRADO	2	6,45%	5	8,33%	7	7,69%	0,101	0,749
SBVM + INOTROPICO	18	58,06%	42	70,00%	60	65,93%	1,296	0,254
SEPSIS	1	3,23%	3	5,00%	4	4,40%	0,153	0,695
ARRITMIA VENTRICULAR	2	6,45%	5	8,33%	7	7,69%	0,101	0,749
INFARTO PERIOPERATORIO	1	3,23%	2	3,33%	3	3,30%	0,219	0,639

La insuficiencia respiratoria (45.05%) y la arritmia supraventricular (41.76%) fueron las complicaciones más frecuentemente observadas en el postoperatorio.

la sepsis (4.4%) fue la complicación que más prolongó la estancia hospitalaria con un promedio de 8 días de internación.

Un total de 60 (65.93%) paciente desarrollaron SBVM requiriendo infusión de inotrópicos.

MORTALIDAD

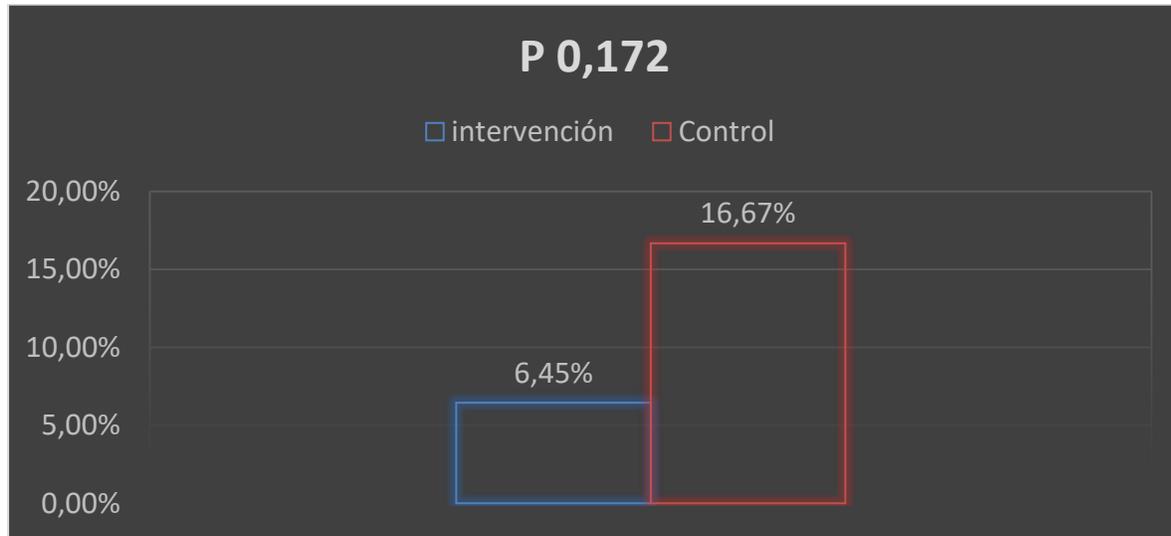


Figura 20. Compara la mortalidad entre el grupo intervención y el grupo control

En el periodo postoperatorio y ante la refractariedad observada en el grupo control (noradrenalina) a las 2 hs de instalado el cuadro de Vasoplejía, fue necesaria la implementación del uso de Azul de Metileno.

Seguridad del empleo de Azul de Metileno: En los 31 (100%) pacientes tratados con Azul de Metileno se observó el cambio de coloración de la orina, la que se tornó verde-azulada (figuras 21 a 25).

En 22 (70.79%) 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 vía arterial mientras los pacientes se encontraban bajo asistencia respiratoria.

2 (6.45%) pacientes manifestaron **nauseas y/o vómitos** entre los tratados con Azul de Metileno frente a 7 (11.67%), pacientes en el grupo control ($\text{Chi}^2=0.623$; $p=0.429$). 10 (32.26%) pacientes

tratados con Azul de Metileno reportaron **cefalea** frente a 15 (25.00%) pacientes en el grupo control ($\text{Chi}^2=0.54$; $p=0.463$).

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



Figura 21. Se observa el inicio de cambio de coloración en la orina del paciente tratado con azul de metileno.

Foto del autor



Figura 22. Se observa la coloración azulada del paciente tratado con azul de metileno.

Foto del autor



Figura 23. Se observa la coloración azulada del paciente tratado con azul de metileno.

Foto del autor

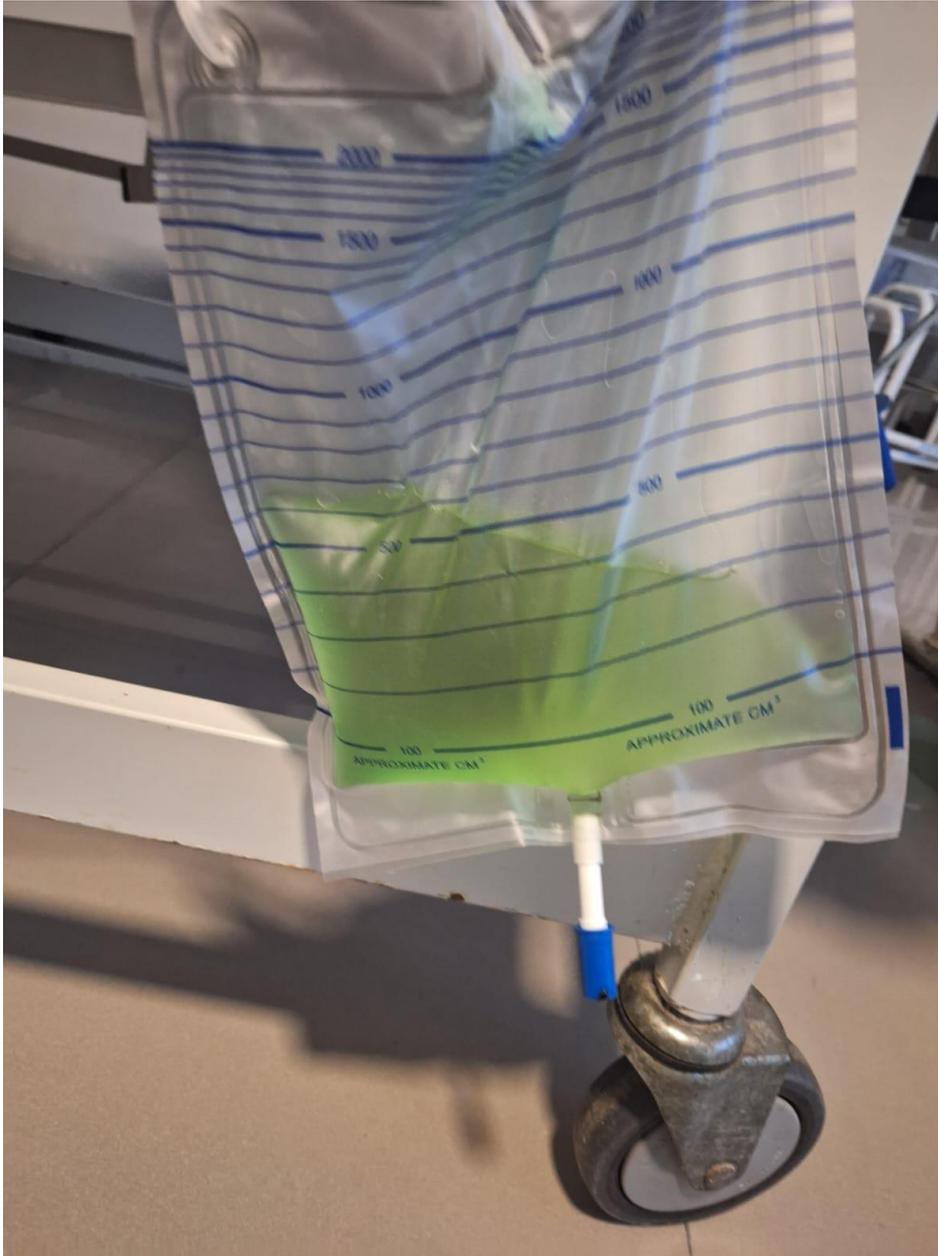


Figura 24. Se observa el aclaramiento progresivo de la orina del paciente luego de 24 hr de la infusión de azul de metileno.

Foto del autor

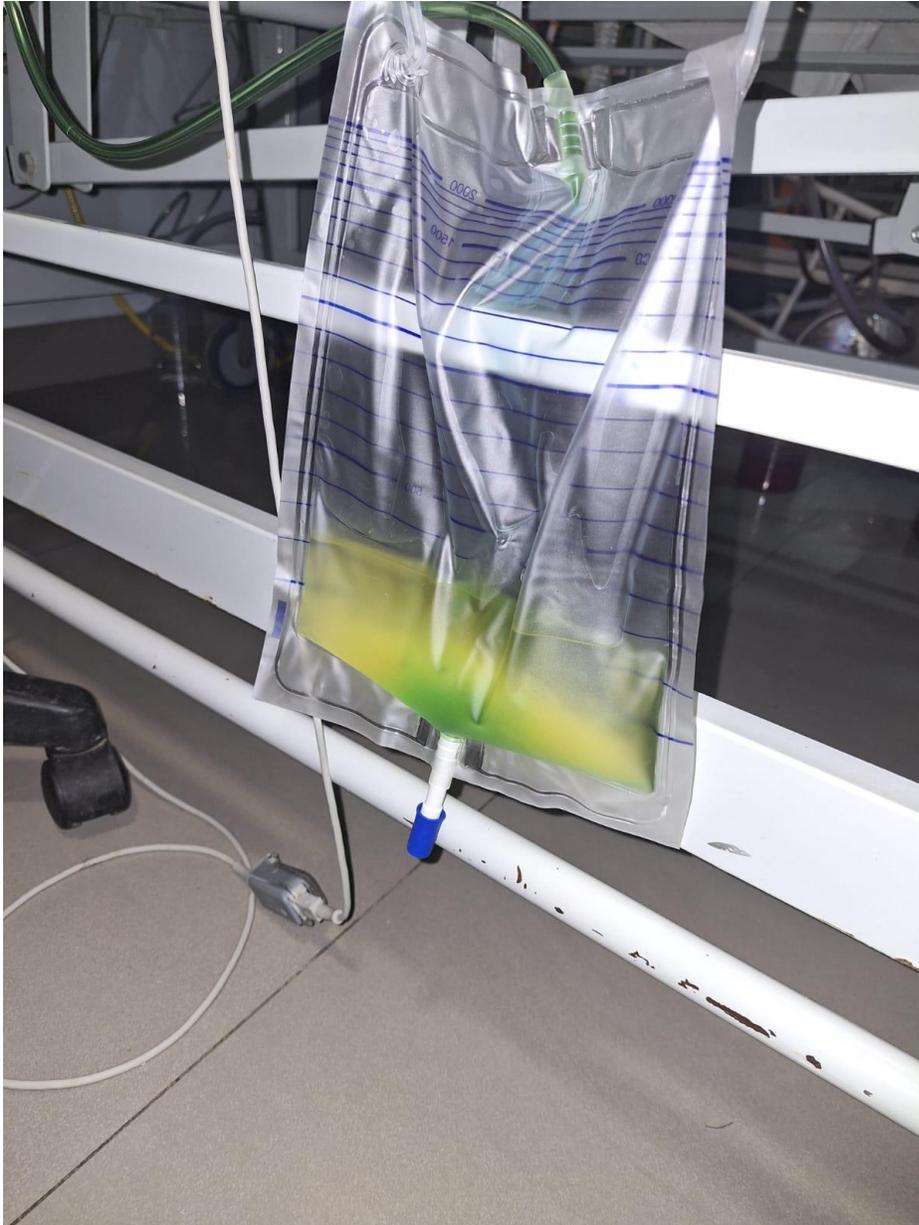


Figura 25. Se observa el aclaramiento progresivo de la orina del paciente luego de 48 hr de la infusión de azul de metileno.

Foto del autor

DISCUSIÓN

La cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea induce una respuesta hemodinámica, hormonal y fundamentalmente inflamatoria en todos los pacientes⁵⁷. La pérdida de control de una respuesta inflamatoria adecuada puede conducir al inicio de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y vasoplejía.

La vasoplejía, como respuesta inadecuada del organismo a la cirugía cardíaca, es una complicación frecuente del postoperatorio inmediato, presentando una incidencia entre el 8-10% en nuestro medio y llegando hasta el 22% en algunas series³. Esta respuesta, que en algunos pacientes simplemente requiere el uso de vasopresores, en otros provoca serias consecuencias clínicas y determina un importante aumento tanto en la morbilidad como en la mortalidad^{58,59}.

La etiología de este fenómeno implicaría la participación de moduladores de la inflamación, fenómenos de isquemia miocárdica, hipoperfusión durante la CEC y respuesta inmune por la exposición al circuito extracorpóreo⁶⁰.

Descartadas otras posibilidades diagnósticas, se planteó considerar la administración del azul de metileno toda vez que un aporte de volumen para alcanzar presiones de llenado óptimas, más la acción de vasopresores en concentraciones adecuadas no bastó para controlar el deterioro hemodinámico de los pacientes. Los escasos trabajos publicados así lo sugieren, pero se precisaría un protocolo de utilización con claras definiciones operativas, pautas de monitorización y respuesta, así como de uso del producto.

En este trabajo se optó por dosis bajas, esencialmente para no dar lugar a efectos adversos que empeorasen aún más el estado clínico del paciente. Ciertamente, pudo apreciarse una respuesta hemodinámica favorable a la hora del comienzo de la infusión consistente no sólo en la normalización de la presión arterial y resistencias vasculares, sino en el mantenimiento de dichos parámetros a lo largo de su estancia. Tal respuesta permitió retirar la perfusión de noradrenalina y dobutamina. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los efectos secundarios a la administración de azul de metileno son dosis dependientes⁶¹, y que con pautas de dosis bajas se minimiza el riesgo.

En conclusión, la utilización de una dosis baja y aislada de azul de metileno puede revertir el síndrome vasopléjico refractario secundario a una cirugía cardíaca con circulación extracorpórea de forma efectiva, segura y económica.

CONCLUSIONES:

- El Uso de Azul de Metileno en el postoperatorio de cirugía cardiaca fue útil para el mejor control hemodinámico de la presión arterial en el tratamiento del síndrome vasopléjico refractario.
- El uso de Azul de Metileno demostró ser un fármaco seguro, sin evidenciar eventos adversos mayores.
- Se evidenció una menor tasa de complicaciones postoperatorias de manera significativa para las comorbilidades de insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria en los pacientes tratados con azul me metileno
- Se valoró una tendencia a la reducción de la mortalidad de forma no significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology*; 2002; 97: 215-52 .
2. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-44.
3. Taylor KM. SIRS-the systemic inflammation response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1607-8.
4. Cremer J, Martín M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-20.
5. Ryugo M, Sawa Y, Takano H, Matsumiya G, Iwai S, Ono M et al. Effect of polymorphonuclear elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acute lung injury after cardiopulmonary bypass: findings of a double-blind randomized study. *Surg Today* 2006; 36: 321-6.
6. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammation reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* 1987; 13: 89-95.
7. Prondzinsky R, Knupfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann DW, Stabenow I et al. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 760-6.
8. Hornick P, George A. Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches. *Perfusion* 1996; 11: 3-19.
8. Hornick P, George A. Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches. *Perfusion* 1996; 11: 3-19.
9. Feindt P, Litmathe J, Boeken U, Gams E. Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. *Perfusion* 2005; 20: 11- 15.
10. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 529-31
11. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85: 766-82.
12. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endotelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:277-84.
13. Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J, Paulus JM, Adam A, DebyDupont G et al. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 309-17.

14. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliot TSJ, Marshall T et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275:1007-12.
15. Verrier ED. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S17-9.
16. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 2001; 27: 19-31.
17. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 2001; 27: 19-31.
18. Baufreton C, Te Velthuis H, Jansen PGM, Les Benerais P, Wildevuur CHR, Loisanse DY. Reduction of blood activation in patients receiving aprotinin during cardiopulmonary bypass for coronary artery surgery. *ASAIO Journal* 1996; 42: M417-M23.
19. Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-43.
20. Rodríguez Torres A. Sistema Complemento. En: Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola-Angulo G, editores. *Microbiología y parasitología médica*. Salvat; p. 257-66. Madrid, 1987
21. Rodríguez Torres A. Sistema Complemento. En: Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA, Piédrola-Angulo G, editores. *Microbiología y parasitología médica*. Salvat; p. 257-66. Madrid, 1987
22. Goldfarb RD, Parrillo JE. Complement. *Crit Care Med* 2005; 33: S482-4.
23. Orozco DM, Triana Schoonewolff CA, Orozco Vinasco AC. Síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca: definición, fisiopatología, enfoque diagnóstico y manejo. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2019;66(5):277-287. doi: 10.1016/j.redar.2018.12.011
24. ROBERTSON GL, ATAR S, SHELTON RL: *Osmotic control of vasopressin function: disturbances in body fluid osmolality*. Bethesda, American Physiological Society: 1997: 125-130.
25. ROBERTSON GL, ATAR S: *The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man*. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 613-619.
26. JONSON JA: *Effects of separate and concurrent osmotic and volume stimuli on plasma ADH in sheep*. *Am J Physiol* 1970; 128: 1273-1276.
27. ROBERTSON GL: *Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginin vasopressin in human plasma*. *J Clin Invest* 1973; 52: 2340-2345.
28. MALAYAN S: *Effects of increases in plasma vasopressin concentration on plasma renin activity, blood pressure, heart rate and plasma corticosteroid concentration in dogs*. *Endocrinology*, 1980; 107: 1899-1904.

29. ZERBE RL: *Vasopressin: an essential pressor factor for blood pressure recovery following hemorrhage*. Peptides 1982; 3: 509-511.
30. DUNN FL: *The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat*. J Clin Invest 1973; 52: 3212-3216.
31. ROBERTSON GL: *The role of osmotic and hemodynamic variables in regulation vasopressin, in James VHT. Proceeding of the fifth International Congress of Endocrinology, Hamburg, July 1976, Excerpta Medic Congress Series no. 402. Amsterdam, 1977: 126-136.*
32. KANNAN H, YAGI R: *Supraoptic neurosecretory neurons: evidence for the existence of converging inputs both from carotid baroreceptors and osmoreceptors*. Brain Res 1978; 145: 385-392.
33. Howland MA. Methylene blue. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicological emergencies. Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1713-6.
34. Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antídotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. Emergencias. 2016;28(1):45-54.
35. Nogué S, Aguilar R, Corominas N, Soy D. Metahemoglobinemia, azul de metileno y stock de antídotos. Med Clin (Barc). 2009;132(13):526.
36. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. Clin Toxicol (Phila). 2020;1- 41.
37. Price DP. Methemoglobin inducers. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicological emergencies. Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1703-12.
38. Núñez Díaz S, Rodríguez Palmero I, Jerez Díaz P. Metahemoglobinemia adquirida y anemia hemolítica inducidas por intoxicación aguda con sulfona. A propósito de un caso. Emergencias. 1995;7(5):264-6.
39. Nogué S, García X, Argelich R, Miró O. Metahemoglobinemia de origen alimentario. Med Clin (Barc). 2007;128(7):275-6.
40. Martínez JM, García JP, Domínguez M. Metahemoglobinemia en lactantes mayores de un año. Med Clin (Barc) 2018; 151:278-80.
41. Pajarón M, Claver G, Nogué S, Munné P. Metahemoglobinemia secundaria al consumo de popers con ánimo recreativo. Med Clin (Barc). 2003;121(9):358.
42. Pérez-Caballero Macarrón C, Pérez Palomino A, Moreno Fernández L. Probable metahemoglobinemia tras la administración de EMLA®. An Pediatr. 2005;63(2):175-84.

43. Tataru AP, Warrick BJ, Smolinske S. A systematic analysis of methylene blue for drug-induced shock in humans. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(3):228.
44. Ficha técnica Proveblue®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en línea en: [Consulta: 18 mayo 2020]
45. Nogué S, Alonso JR. Metahemoglobina. En: Nogué S. *Toxicología clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología*. Ed. Elsevier, Barcelona, 2019; 497-8.
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. Evora PR, Ribeiro PJ, de Andrade JC. Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations *Ann Thorac Surg* 1997;63(4):1212-3.
48. 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.
49. Lutjen DL, Arndt KL. Methylene blue to treat vasoplegia due to a severe protamine reaction: a case report. *AANA J* 2012;80:170-3.
50. Riha H, Augoustides JG. Pro: methylene blue as a rescue therapy for vasoplegia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:736-8.
51. 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.
52. 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.
53. Levin R, Degrange M, Bilbao J, Tajés H, Bruno G, Menehem C y col. Síndrome vasopléjico en posoperatorio de Cirugía cardíaca. Reducción de la mortalidad mediante el empleo de azul de metileno. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:524-9.
54. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:705-10.
55. 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
56. 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.
57. Johnson MR. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: Are we any closer to understanding the enigma? *Crit Care Med*. 1999;27:1048-50.

58. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:496-99.
59. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg.* 2000; 15:347-53.
60. Johnson MR. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: Are we any closer to understanding the enigma? *Crit Care Med.* 1999;27:1048-50.
61. Dagenais F, Mathieu P. Rescue therapy with methylene blue in systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2003;19:167-9.

Anexo 1

Índice de figuras

Figura 1 relación entre edad, cantidad de cirugías y tasa demortalidad	página 10
Figura 2 una de las primeras cirugías realizadas por el Dr. Jhon Gibbon utilizando circulación extracorpórea	página 11
Figura 3 Diagrama esquemático del circuito de derivación cardiopulmonar.....	página 12
Figura 4 cirugía con CEC	página 13
Figura 5 Reaccion inflamatoria a la CEC.....	página 15
Figura 6 Activacion de la celula endotelial	página 16
Figura 7 Vía intrínseca de la coagulación	página 17
Figura 8 Sistema de complemeto	página 18
Figura 9 mecanismo de acción de noradrenalina.....	página 20
Figura 10 Mecanismo de acción de los medicamentos vasoactivos.....	página 22
Figura 11 Formula química de la vasopresina	página 23
Figura 12 Formula química del azul de metileno y el azul de leuco metileno.....	página 28
Figura 13 Se observa 5 Ampollas de azul de metileno al 1%.....	página 29
Figura 14 Sitios de acción del azul de metileno.....	página 30
Figura 15 Efectos de la inhibicion de la ECA sobre la angiotensina II y la bradicinina.....	página 31
Figura 16 Vasoplejía e hipoperfusión cerebral, miocárdica y renal.....	página 36
Figura 17 dosis utilizadas de azul de metileno.....	página 44
Figura 18 válvulas comprometidas en cirugía cardiaca.....	página 46
Figura 19 adecuado control del Sd vasopléjico	página 47
Figura 20 mortalidad.....	página 49
Figura 21-25 coloración de orina con azul de metileno.....	páginas 50-54

Anexo 2

Índice de Tablas

Tabla I parámetros en Vasoplejía postoperatoria.....	página 19
Tabla II Tipo y localización de receptores de vasopresina.....	página 26
Tabla III Vasopresores no catecolamínicos.....	página 33
Tabla IV factores perioperatorios asociados al desarrollo de Vasoplejía...	página 34
Tabla V criterios del síndrome vasopléjico postoperatorio.....	página 41
Tabla VI Características generales de la población.....	página 45
Tabla VII Válvulas comprometidas.....	página 41
Tabla VIII Complicaciones postoperatorias.....	página 48