

# Azul de metileno en el síndrome de escape capilar refractario

L. Díaz Rueda<sup>1</sup>, N. Ovelar Zubiaga<sup>1</sup>, A. Palacios<sup>2</sup>, A.M. Llorente de la Fuente<sup>2</sup>, V. Ramos Casado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

Title: *Methylene blue for refractory capillary leak syndrome*

## Sr. Director:

El síndrome de escape capilar se define como una situación de disfunción endotelial en la que se produce un estado de vasoplejía generalizada y en el que intervienen, entre otros mediadores, el óxido nítrico (NO). Este fallo endotelial se ha descrito en múltiples patologías en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (anafilaxia, sepsis, intoxicación farmacológica, etc.) y hasta en un 10% de los procesos postoperatorios de cirugía cardiovascular<sup>1</sup>.

En la literatura se encuentran descritos casos de síndrome de escape capilar refractario a drogas y volumen con respuesta favorable a la administración de azul de metileno. La mayor serie en población pediátrica consiste en 5 recién nacidos con shock séptico<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de un recién nacido pretérmino, de 36 semanas de edad gestacional, con una cardiopatía compleja (ventrículo derecho de doble salida con comunicación interventricular y estenosis pulmonar), intervenido a los 26 días de vida mediante una cirugía paliativa consistente en la ampliación del infundíbulo y del tronco de la arteria pulmonar. En el postoperatorio inmediato presentó una situación de hiperflujo pulmonar y bajo gasto, agravado por un escape capilar grave multifactorial. El paciente presentaba un edema generalizado, presiones de llenado bajas (presión venosa central <8) a pesar de un aporte continuo de volumen (>50 mL/kg), soporte vasoconstrictor en dosis altas (noradrenalina hasta 0,64 µg/kg/min), hidrocortisona a 25 mg/m<sup>2</sup>, resistencias vasculares sistémicas bajas (<1.000) medidas con monitor Most-Care®, y anuria mantenida. Como factores predisponentes para desarrollar un síndrome de escape capilar cabe citar la utilización de prostaglandinas prequirúrgicas en dosis altas, el *bypass* cardiopulmonar prolongado (157 min), la prematuridad del recién nacido y haber recibido un tratamiento beta-bloqueador previo<sup>3</sup>.

Ante la refractariedad de la situación, se decidió administrar azul de metileno en perfusión en 1 hora, a 1 mg/kg, con lo que mejoró de manera franca la presión arterial del paciente; las presiones de llenado se mantuvieron estables sin necesidad de aporte continuo de volumen, se inició la diuresis y pudo disminuirse el soporte vasoconstrictor en el plazo de 6 horas a

0,4 µg/kg/min. No se identificaron efectos secundarios atribuibles al tratamiento con azul de metileno, salvo la coloración azul de la piel, las lágrimas y la orina.

El azul de metileno es un compuesto químico cuyo uso como medicamento se inició en 1800, inicialmente como antimalárico. Ahora es bien conocida su utilidad como marcador en la cirugía oncológica, como agente reductor en la metahemoglobinemia y, más recientemente, como competidor del NO en el músculo liso vascular<sup>4</sup>.

En la síntesis del NO en el endotelio y el músculo liso vascular intervienen las enzimas óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOs) y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOs). Éstas producen NO, que induce a su vez la guanilciclase sintetasa (sGC), que sintetiza GMPc, mediador celular de muchos procesos, entre ellos la relajación del músculo liso vascular. En el SIRS se sabe que la liberación de citocinas inflamatorias actúa induciendo la iNOs, lo que conduce a una síntesis excesiva de NO que supera la capacidad del endotelio de mantener un adecuado tono vascular.

El azul de metileno, por su papel como competidor del NO, consigue inhibir la síntesis de sGC y disminuir los depósitos de NO; así pues, se comprende su papel en el tratamiento de la vasoplejía. Su uso está recomendado en la misma dosis que en la metahemoglobinemia (1-2 mg/kg), que según se describe en otras series, puede repetirse o incluso administrarse en perfusión continua (no fue necesario en este paciente).

Se trata de un fármaco con un perfil bastante seguro, contraindicado en situaciones de insuficiencia renal grave, déficit de G6PDH o hipersensibilidad a las dapsonas. Como efectos secundarios más graves, aunque raros, se han descrito los siguientes: arritmias, vasoconstricción coronaria, alteración del intercambio gaseoso por vasoconstricción pulmonar y encefalopatía aguda<sup>5</sup>.

El azul de metileno puede ser útil como tratamiento de rescate del síndrome de escape capilar cuando exista una refractariedad al tratamiento convencional. Dado que no hay estudios que avalen su uso como tratamiento de primera línea con esta indicación, y hasta disponer de una evidencia de mayor calidad, debe utilizarse con un adecuado conocimiento de sus indicaciones, contraindicaciones y potenciales efectos secundarios, aunque algunos autores, como Évora et al.<sup>6</sup>, defienden su uso precoz. ■

## Bibliografía

1. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome: the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005; 28(5): 705-710.
2. Driscoll W, Thurin S, Carrion V, Steinhorn RH. Effect of methylene blue on refractory neonatal hypotension. *J Pediatr.* 1996; 129(6): 904-908.
3. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci.* 2015; 349(1): 80-88.
4. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol.* 2013; 9(3): 242-249.
5. Lo JC, Darracq MA, Clark RF. A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. *J Emerg Med.* 2014; 46(5): 670-679.
6. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revisited. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015; 30(1): 84-92.