



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHÁVEZ

**UTILIDAD DEL AZUL DE METILENO EN PACIENTES CON CHOQUE
CARDIOGENICO POS INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLÍNICA

PRESENTA:

JOSÉ TOMÁS FLORES FLORES

TUTOR: DR. HÉCTOR GONZALEZ PACHECO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHÁVEZ

MÉXICO, D.F AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José F. Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Dr. Héctor González Pacheco

Sub-Jefe de la Unidad Coronaria-Urgencias

Tutor de Tesis

Índice:	Paginas
Agradecimientos	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	8
Justificación	9
Pregunta de investigación	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
Metodología	13
Análisis estadístico	16
Resultados	17
Discusión y conclusiones	25
Referencias Bibliográficas	26

A mi madre, un gran ser humano, de la cual aprendo día a día lecciones de humildad y sencillez pero sobre todo de amor.

A mi padre, que sin su apoyo diario y ejemplo de rectitud y disciplina no hubiese logrado lo poco o mucho que ahora tengo.

A mis hermanos, mis grandes amigos con los que me forme como persona y los cuales sé, siempre estarán ahí para mi sin condiciones.

Los Amo...

Resumen.

Introducción. El choque cardiogénico es la expresión clínica mas grave de la insuficiencia ventricular izquierda y es la principal causa de muerte en pacientes hospitalizados por infarto agudo del miocardio. La fisiopatología de este estado implica la disminución del gasto cardiaco por daño extenso a la miofibrilla cardiaca así como aumento respuesta vasoconstrctora compensadora, sin embargo existe un subgrupo de pacientes que presentan vasodilatación secundaria a respuesta inflamatoria sistémica con liberación de citosinas y especies reactivas de oxido nítrico por lo que requieren tratamiento con dosis altas de vasopresores.

Metodologia. Se revisaron expedientes de la base de datos de la unidad coronaria del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez que involucran un periodo de Octubre del 2005 a Julio del 2012, se seleccionaron pacientes con choque cardiogénico que habían sido manejados con azul de metileno, de estos pacientes se documentó la presión arterial media (PAM) y la dosis de vasopresores utilizada, ambos a las 0 hrs, 1 hr, 12 hrs y 24 hrs de inicio del vasopresor y se sacaron las medias de las variables para hacer un registro de estas.

Resultados: La presión arterial media (PAM) previo a la administración de azul de metileno fue en promedio de 73 mmHg, Tras 1 hora del farmaco PAM aumento a una media de 81 mmHg, a las 12 horas una media de 83 mmHg, y a las 24 horas una media de 80 mmHg. Las dosis de norepinefrina previa a la administración de azul de metileno fue en promedio de 0.65 mcg/kg/min y disminuyó a

0.45 mcg/kg/min, 0.41 mcg/kg/min y 0.29 mcg/kg/min a la hora, 12 hrs y 24 hrs respectivamente.

Conclusiones: El azul de metileno es eficaz para la disminución de dosis de vasopresores en pacientes con choque cardiogénico refractario a estos y mejora la presión arterial media.

Abstract.

Introduction. Cardiogenic shock is the most severe clinical expression of left ventricular failure and is the leading cause of death in patients hospitalized for acute myocardial infarction. The pathophysiology of this condition implies the decrease of cardiac output due to extensive damage to the heart and increase vasoconstrictor compensatory response, however there is a subgroup of patients showing vasodilation secondary to systemic inflammatory response and release of cytokines and reactive species nitric oxide therefore require treatment with high doses of vasopressors.

Methodology. We reviewed records database the coronary care unit of the National Institute of Cardiology Ignacio Chavez involving a period from Oct. 2005 to July 2012, we selected patients with cardiogenic shock that had been treated with methylene blue, of these patients was documented mean arterial pressure (MAP) and the dose of vasopressor used, both at 0 hr, 1 hr, 12 hrs and 24 hrs of initiation of vasopressor and removed the means of the variables to make a record of these.

Results: Mean arterial pressure (MAP) before administration of methylene blue was on average 73 mmHg, after 1 hour of drug PAM increased an average of 81 mmHg, at 12 hours an average of 83 mmHg, and 24 hours an average of 80 mmHg. Norepinephrine doses prior to administration of methylene blue was on average 0.65 mcg / kg / min and decreased to 0.45 mcg / kg / min, 0.41 mcg / kg / min and 0.29 mcg / kg / min at the time, 12 hrs and 24 hrs respectively.

Conclusions. Methylene blue is effective for decreasing doses of vasopressors in patients with cardiogenic shock refractory to these and improvement in mean arterial pressure.

1. Introducción

El choque cardiogénico es la expresión clínica más grave de la insuficiencia ventricular izquierda y es la principal causa de muerte en pacientes hospitalizados por infarto agudo del miocardio ^{1,2}.

Cuando este ocurre en el contexto de un infarto agudo del miocardio el 80% se asocia a un daño extenso del miocardio ventricular, los restantes tienen un defecto mecánico, como rotura del tabique interventricular o de músculos papilares o presentan un infarto predominante del ventrículo derecho ^{1,3}.

El estado de choque cardiogénico se presenta en aproximadamente el 7% de los pacientes afectados por un infarto agudo del miocardio, siendo más frecuente en pacientes mayores de 70 años, en pacientes del sexo femenino, diabéticos y en quienes ya han padecido previamente un infarto ⁴.

Las características hemodinámicas de este estado máximo de insuficiencia cardíaca son presiones de llenado ventricular elevadas, presión capilar pulmonar (PCP) elevada >18 mmHg y gasto cardíaco bajo, con índice cardíaco < 2.2 L/mm/m² de superficie corporal, así como datos de hipoperfusión de órganos vitales (oliguria, alteraciones del estado mental, acidosis, extremidades frías) e hipotensión arterial ^{4,5}.

Dado que el choque cardiogénico es la resultante de la drástica reducción de la función de una extensa área del miocardio por isquemia aguda, se ha demostrado que el único tratamiento efectivo es la reperfusión de la arteria responsable del infarto. Una vez que el choque se diagnostica la tasa de mortalidad es alta (50%) a pesar del tratamiento de reperfusión y la mitad de las muertes ocurre en las primeras 48 hrs ⁶.

La fisiopatología del choque cardiogénico implica disminución importante de la contractilidad miocárdica que resulta en un círculo vicioso entre la disminución del gasto cardiaco, disminución de la presión arterial con la consiguiente insuficiencia coronaria que llevará a mayor depresión de la contractilidad ⁶.

El esquema clásico del choque cardiogénico implica una respuesta vasoconstrictora, aumentando así las resistencias vasculares sistémicas en respuesta a la disminución del gasto cardiaco ⁶.

Recientemente Hochman ha descrito, por hallazgos encontrados en el estudio SHOCK, la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica secundaria al grave daño miocardio presente en este estado, con liberación de citosinas y participación de la guanilato ciclasa, produciéndose así especies reactivas de oxido nitroso, lo cual produce vasodilatación y pobre respuesta a vasopresores en pacientes con esta condición ⁶.

El azul de metileno un inhibidor de la ciclasa de guanilato que se ha utilizado previamente en pacientes con choque refractario a vasopresores en el contexto de sepsis y del estado vasopléjico con resultados favorables, puede ser útil en este subgrupo de pacientes con choque cardiogénico secundario a Infarto agudo del miocardio en donde predomina la respuesta vasodilatadora y hay poca respuesta a vasopresores ⁷.

2. Planteamiento del Problema.

El choque cardiogénico secundario al infarto agudo del miocardio, es una entidad clínica bien reconocida, la cual conlleva una morbi mortalidad elevada, por lo que su manejo debe de ser instaurado rápida y eficazmente. Existe un subgrupo de pacientes con choque cardiogénico que presentan hipotensión arterial marcada con poca respuesta al tratamiento con vasopresores, requiriendo dosis altas de estos y a pesar de ello no lograr cifras arteriales optimas. Este grupo de pacientes pueden beneficiarse de terapias como el azul de metileno, un inhibidor de la guanilato ciclasa, el cual ha demostrado su utilidad en estados de choque vasoplejico, disminuyendo los requerimientos de fármacos vasopresores.

3. Justificación.

Es necesario obtener información de la terapia con azul de metileno en pacientes con choque cardiogénico que no responden eficazmente al tratamiento con vasopresores, presentando hipotensión persistente, ya que hasta el momento no existen estudios realizados en este grupo de pacientes.

4. Pregunta de investigación.

¿El azul de metileno mejora los parámetros hemodinámicos y disminuye los requerimientos de fármacos vasopresores en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio?

5. Hipótesis.

Hipótesis nula: El azul de metileno no mejora los parámetros hemodinámicos y no disminuye los requerimientos de fármacos vasopresores en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio.

Hipótesis alterna: El azul de metileno mejora los parámetros hemodinámicos y disminuye los requerimientos de fármacos vasopresores en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio.

6. Objetivos.

Objetivo Primario: Valorar el comportamiento de la presión arterial media así como las dosis requeridas de fármacos vasopresores tras el tratamiento con azul de metileno.

Objetivo de seguridad: Determinar los efectos adversos tras la administración de azul de metileno en pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio.

7. Metodología.

Estudio retrospectivo observacional longitudinal, descriptivo y analítico.

Muestra: Se revisaron expedientes de la base de datos de la unidad coronaria del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez que involucran un periodo de octubre del 2005 a Julio del 2012 en búsqueda de pacientes con choque cardiogénico refractario secundario a infarto agudo del miocardio que se les administró azul de metileno, una vez localizados se analizaron parámetros hemodinámicos que presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media, antes de la administración del azul de metileno así como 1 hr, 12 hrs y 24 hrs después de haberse administrado. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad diagnosticados en algún momento de su hospitalización con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio, definido como índice cardiaco menor de 2.2 L/min/m² de superficie corporal, PCP > 18 mmHg, hipotensión arterial sistémica (presión sistólica <90 mmHg) y datos de hipoperfusión tisular, los cuales se les administro azul de metileno por poca o nula respuesta a fármacos vasopresores. Se excluyeron pacientes menores de 18 años de edad, que no cumplieran con los criterios de choque cardiogénico y/o que este no fuese consecuencia de un infarto agudo del miocardio así como aquellos a los que no se administró azul de metileno durante su hospitalización.

Procedimientos, mediciones y definición de las variables.

El diagnóstico de choque cardiogénico fue determinado por el médico tratante de cada paciente y fue establecido por parámetros clínicos y hemodinámicos, los parámetros hemodinámicos fueron PCP > 18mmHg, asociado a índice cardiaco menor de 2.2 L/min/m² de superficie corporal total, con cifras de presión arterial sistólica < 90mmHg, esto asociado a datos clínicos de hipoperfusión tisular como oliguria ó anuria, alteraciones del estado de alerta (somnolencia, estupor, obnubilación), llenado capilar lento, taquicardia, palidez y frialdad de la piel así como diaforesis entre otros ⁴.

Los vasopresores administrados se determinaron en microgramos sobre kilogramo por minuto (mcg/kg/min) en el caso de la norepinefrina y dopamina, la vasopresina se cuantifico como unidades administradas por hora (ui/hr). La resistencia a vasopresores se definió como la persistencia de presiones arteriales medias por debajo de 60 mmHg a pesar de dosis altas de vasopresores, definiéndose estas en el caso de la norepinefrina como una infusión a dosis mayor de 0.5 mcg/kg/min o el uso de más de dos fármacos vasopresores para mantener una TAM mayor de 60 mmHg.

La presión arterial fue tomada en forma invasiva, así como los parámetros hemodinámicos para el diagnóstico del choque cardiogénico fueron determinados por medio de catéter de Swan Ganz en 8 de los pacientes y los 3 restantes el gasto cardiaco se determino por el método de Fick.

El azul de metileno se administro en dosis de almenos 1 mg/kg en infusión para 20 minutos hasta dosis de 4 mg/kg/, esto determinado por estudios previos en choque séptico y vasoplejico ⁷.

8. Análisis Estadístico.

Se determinará normalidad y homogeneidad de varianzas de los datos. Si los datos cumplen con los requisitos de normalidad se utilizará la media como medida de tendencia central y desviación estándar con medida de dispersión. En caso contrario los datos se expresarán como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresarán como valor absoluto y porcentaje. Las prevalencias de las complicaciones se analizarán por Chi cuadrada, la comparación de medias de muestras independientes se realizará mediante la prueba de t student. Se llevará a cabo además un análisis de covarianza y de regresión logística con el fin de evaluar la posible influencia de covariables.

9. Resultados.

De Octubre del 2005 a Julio del 2012 se diagnosticaron 261 pacientes con choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio en el servicio de cuidados coronarios del instituto nacional de cardiología “Ignacio Chávez”, de los cuales 11 pacientes se les administró azul de metileno en dosis de 1 a 4 mg/kg de peso, estos últimos son la población de este estudio.

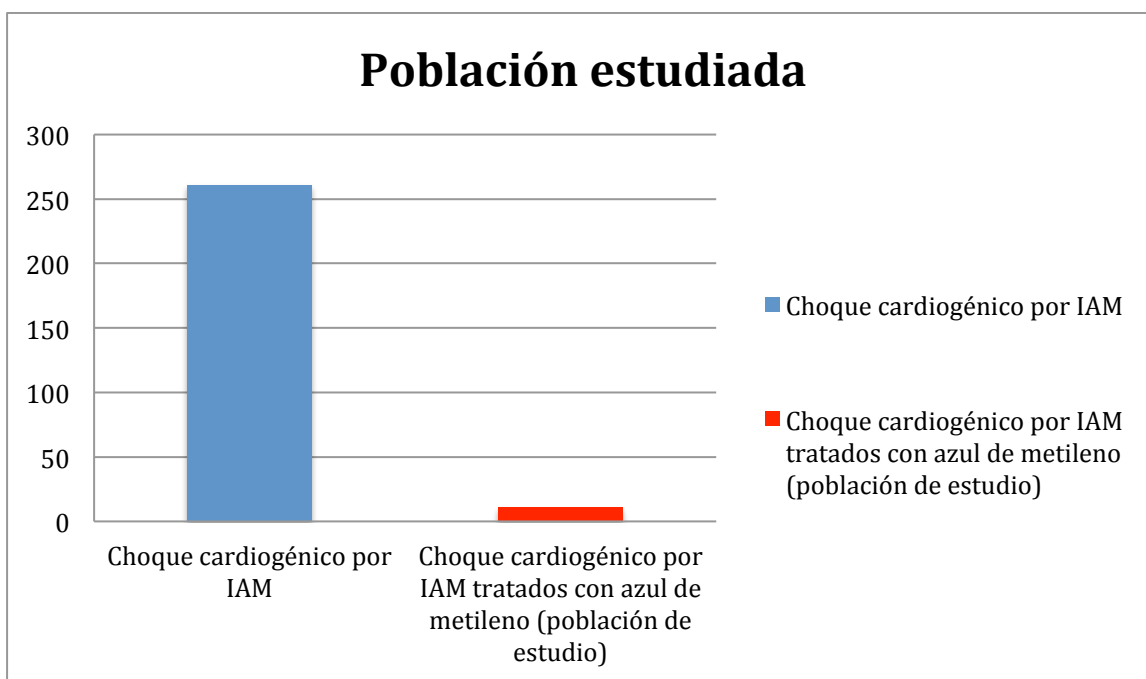


Gráfico 1: Población estudiada.

De la población estudiada, los 11 pacientes con choque cardiogénico fueron hombres, con una edad promedio de 54 años de edad en un rango de

44 a 76 años de edad, el 36% tenía antecedente de tabaquismo, 54% antecedente de dislipidemia, 46% padecían hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2. Solo 1 paciente tenía antecedente de infarto previo, el resto no se había documentado anteriormente (Tabla 1).

Características basales de la población % (No)	
Edad	54 años
Sexo Masculino	100% (11)
Hipertensión Arterial	45% (5)
Dislipidemia	54% (6)
Diabetes Mellitus	45% (5)
Tabaquismo	36% (4)
Infarto Previo	9.1% (1)
Enf. Pulmonar Obstructiva Crónica	9.1% (1)

Tabla 1: Características basales de la población estudiada.

Del total de los pacientes estudiados el 18% tuvieron un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y el 81% un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, la localización del infarto fue anterior en 36.4% de los pacientes, inferior en otro 36.4% y el 27% restante las localizaciones fueron otras (lateral alto, lateral bajo, posterior). Al momento del ingreso a la unidad de cuidados coronarios el 91% de los pacientes presentó un Killip y Kimbal (KK) de III

ó menor, siendo el mayor porcentaje (72%) KK II y solo el 9% se presentaron con choque cardiogénico al momento del ingreso (KK IV). La función ventricular promedio determinada por ecocardiografía con método de Simpson fue de 30%, con un rango de 20 a 45%.

De los pacientes estudiados el 63% recibió tratamiento de reperfusión con angioplastia coronaria transluminal percutánea, el 37% restante no recibieron tratamiento de reperfusión por diferentes motivos, principalmente imposibilidad de pasar a sala de hemodinámica por inestabilidad hemodinámica.

El 100% de los pacientes estudiados tenía al momento del tratamiento con azul de metileno Balón Intraaórtico de contrapulsación así como con ventilación mecánica invasiva.

Objetivo primario:

La presión arterial media (PAM) previo a la administración de azul de metileno fue en promedio de 73 mmHg, siendo el valor mínimo de 50 mmHg y el máximo de 80 mmHg, después de esto se registraron las presiones 1 hr, 12 hrs y 24 hrs posterior a la administración de este fármaco.

Tras 1 hora de haberse administrado el azul de metileno la PAM tuvo una media de 81 mmHg, con un valor mínimo en el rango de 65 mmHg y un máximo de 96 mmHg.

A las 12 horas de administrado el azul de metileno la PAM tuvo una media de 83 mmHg, con un valor minimo en el rango de 68 mmHg y un valor máximo de 91 mmHg.

A las 24 horas de administrado el azul de metileno la PAM tuvo una media de 80 mmHg, con un valor minimo en el rango de 63 mmHg y un valor máximo de 86 mmHg.

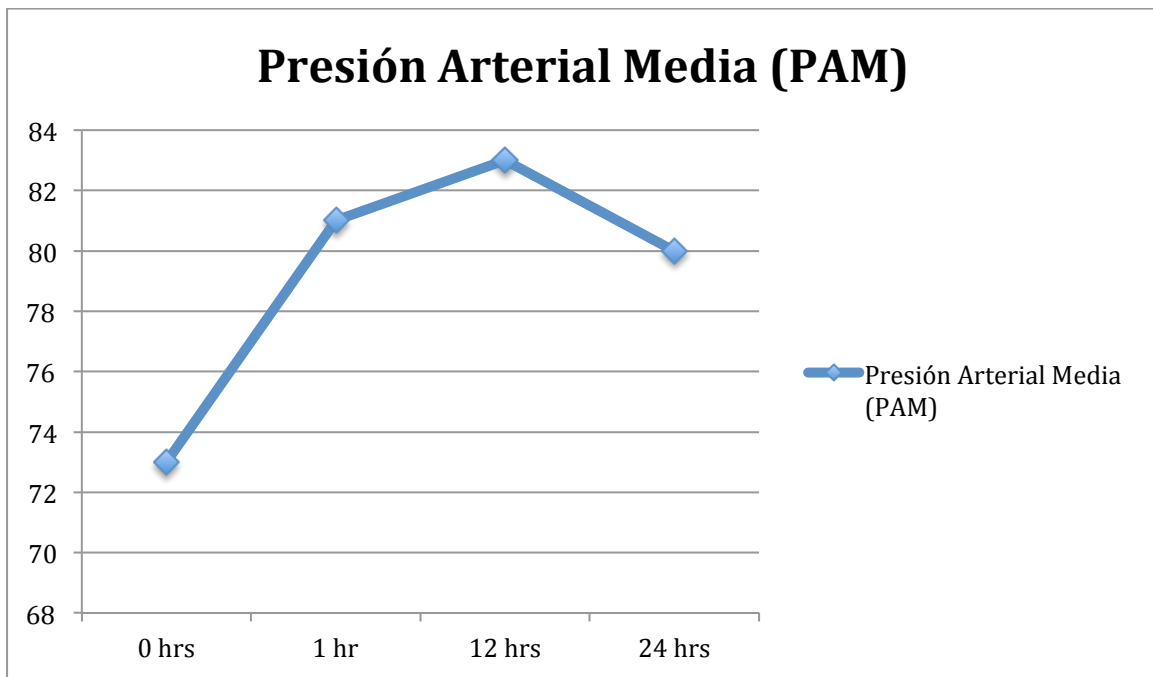


Grafico 2: Presión Arterial Media

Además de la presión arterial sistémica se registraron los requerimientos de fármacos vasopresores, de los cuales se usaron dos, la norepinefrina y la vasopresina con los siguientes resultados:

La dosis de norepinefrina previa a la administración de azul de metileno fue en promedio de 0.65 mcg/kg/min con un valor mínimo en el rango de 0.21 mcg/kg/min y máximo de 1.25 mcg/kg/min.

Una hora posterior a la administración del azul de metileno la dosis de norepinefrina en promedio fue de 0.45 mcg/kg/min con un valor mínimo en el rango de 0.16 mcg/kg/min y máximo de 1.12 mcg/kg/min.

A las 12 horas de administrado el azul de metileno la dosis de norepinefrina en promedio fue de 0.41 mcg/kg/min con un valor mínimo en el rango de 0.19 mcg/kg/min y máximo de 0.68 mcg/kg/min

A las 24 horas de administrado el azul de metileno la dosis de norepinefrina en promedio fue de 0.29 mcg/kg/min con un valor mínimo en el rango de 0.15 mcg/kg/min y máximo de 0.56 mcg/kg/min.

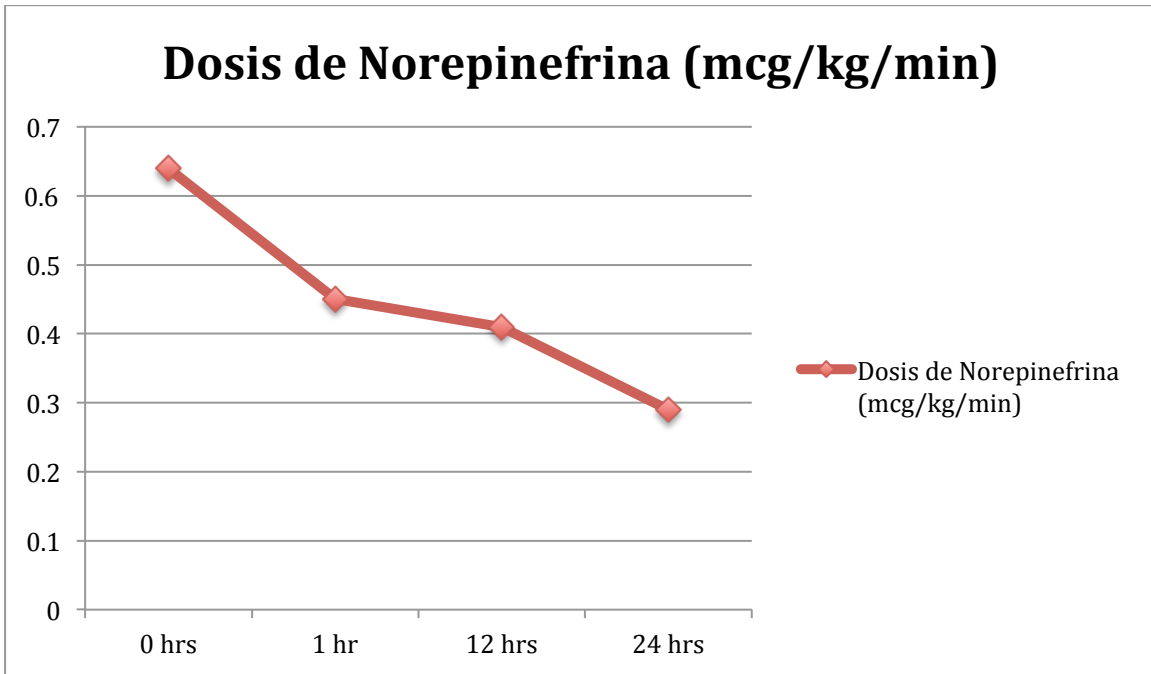


Grafico 3: Dosis Norepinefrina (mcg/kg/min)

Respecto a la vasopresina los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Previo a la administración de azul de metileno la dosis media de vasopresina fue de 7.2 Ui/hr, con un valor mínimo en el rango de 3.2 ui/hr y un valor máximo en el rango de 16 ui/hr

Tras una hora de administrado el azul de metileno la dosis media de vasopresina fue de 8.1 Ui/hr, con un valor mínimo en el rango de 3.2 ui/hr y un valor máximo en el rango de 16 ui/hr

A las 12 hrs de administrado el azul de metileno la dosis media de vasopresina fue de 6.2 Ui/hr, con un valor mínimo en el rango de 0 ui/hr y un valor máximo en el rango de 16 ui/hr

A las 24 hrs de administrado el azul de metileno la dosis media de vasopresina fue de 6.1 Ui/hr, con un valor mínimo en el rango de 0 ui/hr y un valor máximo en el rango de 14 ui/hr

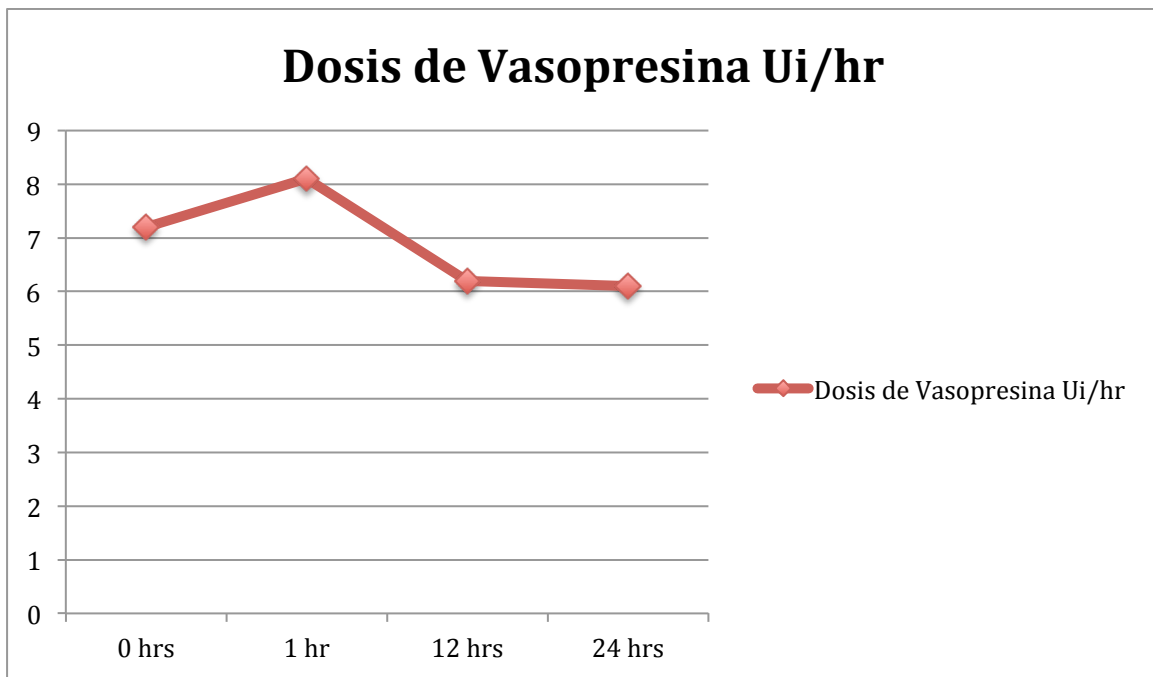


Grafico 4: Dosis de Vasopresina

La mortalidad general durante la hospitalización de los pacientes estudiados fue de 54%, que corresponde a lo descrito en la literatura mundial.

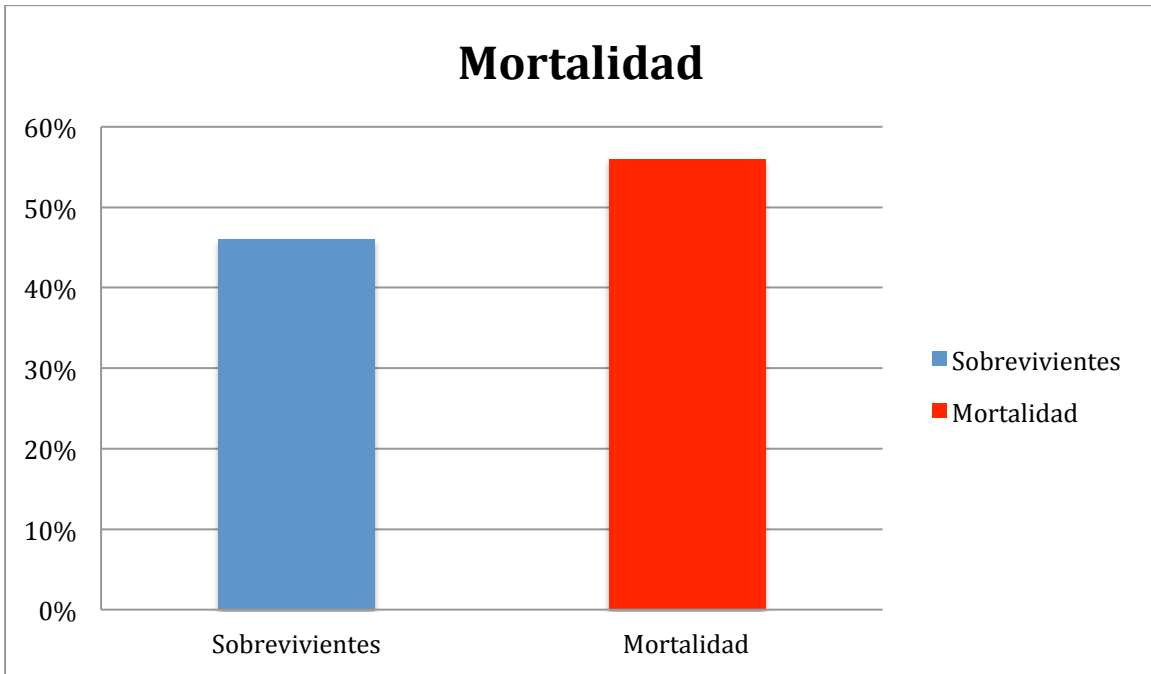


Grafico 5: Mortalidad

10. Discusión y Conclusiones.

El presente estudio nos da información relevante acerca del comportamiento del choque cardiogénico en un subgrupo específico de pacientes, los no respondedores a vasopresores.

Nuestros resultados nos indican que la fisiopatología de este subgrupo de pacientes incluye una respuesta inflamatoria sistémica secundaria al gran daño miocárdico y tisular con liberación de citosinas y especies reactivas de oxido nítrico.

Los resultados evidencian que el uso de azul de metileno en este subgrupo de pacientes con choque cardiogénico mejoran la presión arterial media a la hora, 12 hrs y 24 hrs pero sobre todo ayuda a disminuir los requerimientos de fármacos vasopresores en especial de norepinefrina.

Cabe destacar que este estudio tiene deficiencias destacables, ya que por una parte es una muestra pequeña de pacientes y por otro lado no se trata de un estudio clínico aleatorizado, por lo que habrá que tomarse en cuenta para sacar conclusiones respecto a los resultados.

Consideramos se deben de realizar estudios en un futuro aleatorizados y de mayor tamaño poblacional, sin embargo sabemos que esto no es una tarea fácil por las condiciones específicas del subgrupo de pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Holmes DR, Jr: Cardiogenic shock: a lethal complication of acute myocardial infarction. Rev Cardiovasc Med 4:131-135,2003
2. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. J Am Coll Cardiol 2000;36:1063-70.
3. Okuda M: A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. Shock 25:557-570, 2006.
4. Guadalajara JF. Cardiología. Méndez Editores. 2006;6a edición.
5. Swan Hj, Forrester JS, Diamond G, et al: Hemodynamic spectrum of myocardial infarction and cardiogenic shock. A conceptual model. Circulation 45:1097, 1972.
6. Hochman JS: Cardiogenic Shock complicating acute myocardial infarction: expanding de paradigm. Circulation 107:2998-3002, 2003.

7. Juffermans NP et al. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric Oxide* 22:275-280, 2010.
8. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:S66-74.
9. TRIUMPH Investigators, Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1657-66.
10. 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;77:496-9.
11. Viaro F, Dalio MB, Evora PR. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated: should methylene blue be the treatment of choice? *Chest* 2002;122:1061-6.
12. González Ch. Octavio. Case report: methylene blue for cardiogenic shock *Crit Care & Shock* 2010 13:106-112

13. Mayer B, Brunner F, Schmidt K. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol.* 1993;45(2):367-374.
14. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR, Jr., et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(6):973-980.
15. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345(8):588-595.
16. Faber P, Ronald A, Millar BW. Methylthioninium chloride: pharmacology and clinical applications with special emphasis on nitric oxide mediated vasodilatory shock during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2005;60(6):575-587.
17. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, Bruckner S, Ros A, Gehring H, et al. Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol.* 2001;125:80-8.