

## Azul de metileno en choque séptico refractario

Dr. Raúl Carrillo Esper,\* Dr. Fernando Neil Núñez Monroy,†  
Dr. Cuitláhuac Alvarado Martínez‡

### RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar la utilidad del azul de metileno en un paciente con choque séptico.

**Diseño.** Reporte de un caso y revisión de la literatura.

**Sitio.** Una UCI de un hospital de tercer nivel de México, D.F.

**Paciente.** Una mujer de 75 años de edad que ingresó a la UCI por choque refractario.

**Intervenciones.** Ventilación mecánica, administración de líquidos, dobutamina, norepinefrina, azul de metileno, antibióticos, monitoreo invasivo y no invasivo.

**Mediciones y principales resultados.** Se administró azul de metileno, 2 mg/kg por vía intravenosa durante 180 minutos y se midieron parámetros hemodinámicos basales a los 15, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos. Se observó un incremento de la presión arterial media, índice cardíaco, resistencias vasculares, disponibilidad de oxígeno y función diastólica. Sin embargo, más tarde se observó un deterioro progresivo cardiovascular y la paciente falleció.

**Conclusión.** El azul de metileno mejora transitoriamente el estado hemodinámico de los pacientes con choque séptico.

**Palabras clave:** Azul de metileno, óxido nítrico, guanilato ciclasa, choque séptico.

### SUMMARY

**Objective.** To evaluate the usefulness of methylene blue in a septic shock patient.

**Design.** A case report and literature review.

**Setting.** An ICU of a tertiary care hospital of Mexico City.

**Patient.** A 75-year-old woman admitted to the ICU due to refractory shock.

**Interventions.** Mechanical ventilation, fluid administration, dobutamine, norepinephrine, methylene blue, antibiotics, invasive and non-invasive monitoring.

**Measurements and main results.** A 2 mg/kg dosage of methylene blue was administered intravenously over a 180 min. period and hemodynamics measurements were obtained at baseline and at 15, 30, 45, 60, 120 and 180 minutes. An increase of mean arterial pressure, cardiac index, systemic vascular resistance, oxygen delivery and diastolic function was observed. However, a progressive cardiovascular deterioration was observed later and the patient died.

**Conclusion.** Methylene blue improves transiently the hemodynamics of patients with septic shock.

**Key words:** Methylene blue, nitric oxide, guanylate cyclase, septic shock.

El choque séptico se caracteriza por vasodilatación arterial, gasto cardíaco elevado y disminución en la respuesta del corazón y vasos periféricos a las aminas simpaticomiméticas.<sup>1,2</sup>

Hay evidencia que sugiere que la desensibilización de los vasos sanguíneos a los agonistas adrenérgicos en la respuesta inflamatoria sistémica y

choque séptico es mediada no solamente por disminución en el número de receptores o su baja afinidad a los agonistas, sino que de manera preponderante es debida a una excesiva producción de óxido nítrico. Por otro lado, en modelos *in vitro* se ha demostrado que el óxido nítrico es un depresor potente de la función miocárdica en el choque endotóxico.<sup>3-5</sup>

Por lo anterior, se ha postulado que el bloqueo en la síntesis o en la acción del óxido nítrico pudiese beneficiar a los enfermos en choque séptico refractario a las medidas terapéuticas convencionales.<sup>6,7</sup>

De esta manera el objetivo de la presente publicación es el reportar la respuesta hemodinámica aguda a la infusión de azul de metileno, un blo-

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos (PEMEX).

† Profesor Titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, UNAM.

‡ Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

queador conocido de la guanilato ciclasa soluble, en un caso de choque séptico refractario y revisar el estado actual de la terapia con bloqueadores de la síntesis de óxido nítrico en esta entidad.

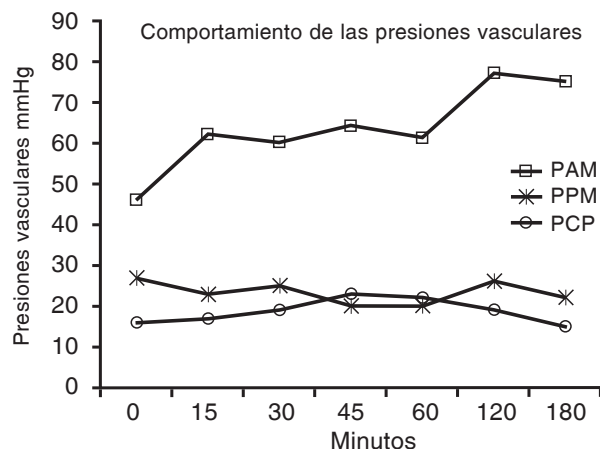
### PRESENTACIÓN DEL CASO

Enferma de 75 años, que fue sometida a resección parcial de glioblastoma multiforme parieto-temporal derecho. En el posoperatorio tuvo crisis convulsivas, aspiración de contenido gástrico y neumonía derecha. Posterior a esto, inició con fiebre de hasta 39 grados centígrados, calosfrío, taquicardia, datos de insuficiencia respiratoria y leucocitosis de 20,000 cel/mm<sup>3</sup>. Por deterioro neurológico progresi-

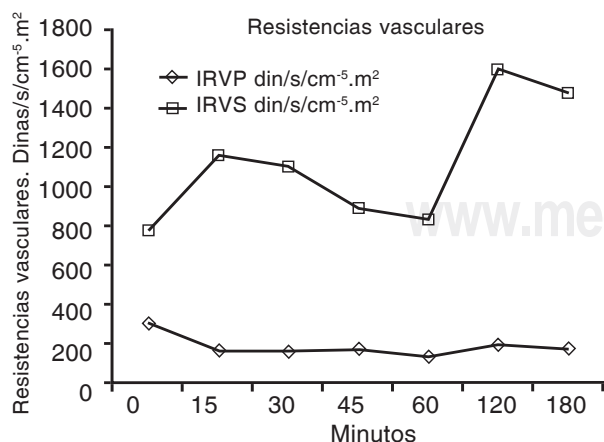
vo, hipotensión e incremento de la falla respiratoria, la enferma ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX. A su ingreso se intubó y se inició apoyo ventilatorio mecánico con ventilador volumétrico en CMV, con fracción inspirada del 60% y PEEP de 6 cm de H<sub>2</sub>O con lo que se mantuvieron saturaciones arteriales por arriba del 90%. La presión arterial a su ingreso fue 60/40 mmHg motivo por el cual se inició manejo a base de cristaloides y coloides para expandir el volumen intravascular y al no haber respuesta se trató con dobutamina y norepinefrina.

A pesar de lo anterior y de que se elevó la dosis de dobutamina a 15 µg/kg/min y la norepinefrina a 10 µg/kg/min, la paciente tenía presión arterial media de 40 a 45 mmHg, oliguria y acidosis metabólica. Los hemocultivos y el cultivo de secreción bronquial desarrollaron *E. coli*; se manejó con meropenem y netilmicina.

Se procedió al monitoreo hemodinámico invasivo mediante la colocación de catéter de flotación pulmonar y línea arterial. Se observó disminución de las resistencias vasculares sistémicas, índice cardíaco normal y caída importante de la presión arterial media. Se continuó el tratamiento con volumen y se incrementó la dosis de norepinefrina sin mejoría en la presión arterial media. Se practicó ecocardiograma en el cual se encontró disfunción diastólica tipo I, con fracción de expulsión del 69%, sin evidencia de dilatación ventricular. Por lo anterior, y en vista de la nula respuesta hemodinámica, se decidió iniciar manejo, con azul de metileno, a dosis de 2 mg/kg diluido en 100 mL de solución salina al 0.9%, infundiéndolo en 30 minutos. Se tomaron parámetros hemodinámicos y metabólicos convencionales basales a los 15, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos después de terminada ésta, así como ecocardiograma basal a los 15 y 30 minutos de la infusión. Se midieron los niveles de nitritos en orina en cada una de las determinaciones. Durante la infusión de azul de metileno, así como en las diferentes determinaciones, no se hicieron modificaciones en relación a la dosis de aminas y volumen infundido.



**Figura 1.** Nótese el incremento de la presión arterial media e índice cardíaco posterior a la infusión de azul de metileno.



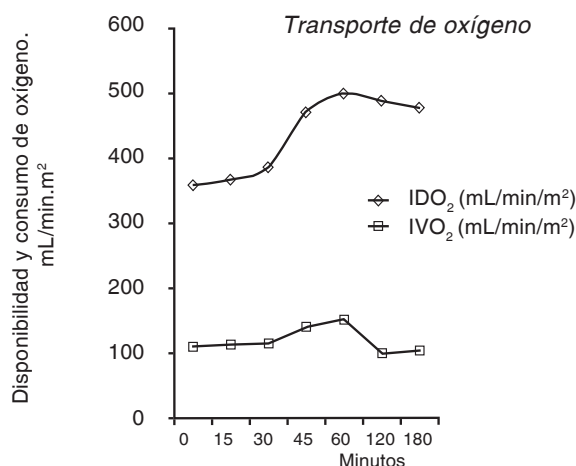
**Figura 2.** Incremento significativo de la resistencia vascular sistémica posterior a la infusión de azul de metileno.

### RESULTADOS

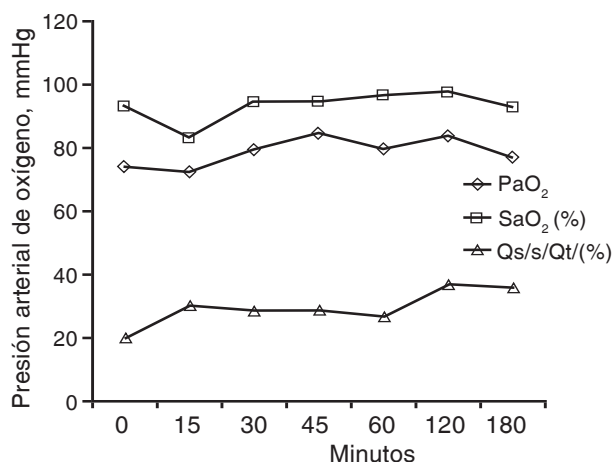
En las *figuras 1, 2, 3 y 4* se anotan las respuestas hemodinámicas, metabólicas y respiratorias más significativas a la infusión de azul de metileno.

#### a) Respuesta hemodinámica.

Se incrementó presión arterial media de 46 a 62 mmHg a los 15 minutos de iniciada la infusión y 75 mmHg a los 180 minutos.



**Figura 3.** Incremento del aporte de oxígeno sin mejoría en el consumo posterior a la infusión de azul de metileno.



**Figura 4.** Caída inicial de la oxemia y la saturación con incremento del corto circuito intrapulmonar posterior a la infusión de azul de metileno.

El índice cardíaco aumentó de 3 a 4.1 litros a los 60 minutos y disminución posterior a los 120 y 180 minutos pero siempre por arriba del gasto cardíaco basal. El índice de resistencia vascular sistémica inicial fue de 773 dinas/cm<sup>-5</sup> y se incrementó a los 15 minutos a 1162 dinas/cm<sup>-5</sup> presentando posteriormente descenso progresivo pero con un nuevo repunte a los 120 y 180 minutos.

La presión pulmonar media descendió progresivamente, y la PVC y la PVAP presentaron modificaciones en relación a la disfunción diastólica ventricular (*cuadro I*).

En el ecocardiograma se observó incremento de la fracción de expulsión hasta del 75%, con mejoría de la relajación diastólica, lo cual se manifestó por

una inversión de la relación de las ondas E/A. Además de lo anterior se observó a partir de los 45 minutos un incremento del volumen latido.

b) Respuesta metabólica.

A pesar del incremento significativo en el índice de aporte de oxígeno, el consumo y el porcentaje de extracción no se modificaron, persistiendo la acidosis metabólica (*cuadro II*).

Por otro lado, los niveles de nitritos en orina se negativizaron a partir de los 30 minutos de la infusión de azul de metileno.

c) Respuesta respiratoria.

La saturación arterial de oxígeno presentó un descenso en los primeros 15 minutos de 93 a 83%, lo cual se asoció a un incremento en el corto circuito intrapulmonar del 20 al 30%. Posteriormente y a pesar del incremento del corto circuito tanto la PaO<sub>2</sub> como la saturación arterial se incrementaron progresivamente, a pesar de que no se modificaron los parámetros ventilatorios. Como ya se comentó, la presión pulmonar media descendió progresivamente en los primeros 60 minutos para posteriormente incrementarse a los 120 y 180 minutos, con el consecuente incremento del índice de resistencia vascular pulmonar (*cuadro III*).

## EVOLUCIÓN FINAL

A pesar de la mejoría hemodinámica que se observó en los primeros 180 minutos de la infusión de azul de metileno, la enferma presentó en forma progresiva hipotensión con vasodilatación sistémica y caída del gasto cardíaco, el bloqueo metabólico se hizo más pronunciado y la enferma evolucionó a disfunción orgánica múltiple.

## DISCUSIÓN

A pesar de los grandes avances terapéuticos, el choque séptico se sigue asociando a una alta mortalidad sobre todo cuando éste llega a una fase de hiperdinamia refractaria al uso de volumen y vasopresores.<sup>1</sup>

El óxido nítrico que es un mediador fundamental de esta fase se sintetiza a partir de la L-arginina por la acción de las sintetasas de óxido nítrico.<sup>8</sup>

En condiciones normales, el óxido nítrico regula la función cardiovascular, pulmonar, neurológica, renal e inmunológica así como de plaquetas y leucocitos, sin embargo, la sobreproducción de éste por la activación de la sintetasa inducible estimulada por endotoxinas o citocinas lleva a la hipotensión y a la disfunción miocárdica que se observa en la sepsis y que es refractaria al uso de vasopresores e inotrópicos.<sup>9-11</sup>

**Cuadro I. Respuesta hemodinámica global a la infusión de azul de metileno.**

Parámetros hemodinámicos. Evolución en tiempo							
Minutos	0	15	30	45	60	120	180
FC	135	144	144	149	144	148	149
PAM	46	62	60	64	61	77	75
PPS	33	26	31	25	42	34	33
PPD	23	18	18	15	22	20	15
PPM	27	23	25	20	20	26	22
PCP	16	17	19	23	22	19	15
PVC	17	15	16	21	19	14	11
IC	3	3.1	3.2	3.9	4.1	3.1	3.5
VL	36	35	36	42	45	20	23
IRVP	293	154	150	160	118	178	162
IRVS	773	1161	1,097	885	825	1601	1481

FC = frecuencia cardiaca, PAM = presión arterial media, PPS = presión pulmonar sistólica, PPD = presión pulmonar diastólica, PPM = presión pulmonar media, PCP = presión capilar pulmonar, PVC = presión venosa central, IC = índice cardiaco, IRVS = índice de resistencias vasculares sistémicas, IRVP = índice de resistencias vasculares pulmonares, VL = volumen latido.

**Cuadro II. Respuesta metabólica posterior a la infusión de azul de metileno.**

Parámetros hemodinámico-metabólicos							
Minutos	0	15	30	45	60	120	180
IDO <sub>2</sub> (mL/min/m <sup>2</sup> )	360	368	387	471	500	489	478
IVO <sub>2</sub> (mL/min/m <sup>2</sup> )	111	114	115	140	151	100	104
EO <sub>2</sub> (%)	30	31	29	29	30	20	21
pH	7.37	7.34	7.33	7.32	7.33	7.30	7.30
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	18	18.2	18.4	17.5	13.6	15	15.7
D (a-v)O <sub>2</sub> mL/dL	3.7	3.7	3.6	3.6	3.7	2.8	2.9

IDO<sub>2</sub> = índice disponible de oxígeno, IVO<sub>2</sub> = índice de consumo de oxígeno, % EO<sub>2</sub> = porcentaje de extracción de oxígeno, HCO<sub>3</sub> = bicarbonato arterial, D(a-v) O<sub>2</sub> = diferencia arteriovenosa de oxígeno.

El óxido nítrico sintetizado a partir de las sintetasas inducibles o constitutivas, actúa a nivel celular por dos mecanismos: 1) mediante la activación de guanilato-ciclase soluble en el citosol. 2) mediante mecanismos independientes de esta enzima.<sup>12,13</sup>

El incremento en la activación de la vía de guanilato-ciclase soluble es la causante de la relajación del músculo liso arteriolar y de la depresión de la función ventricular que como se ha comentado previamente, son datos característicos del choque séptico.<sup>12-14</sup>

Varios estudios han sugerido que los análogos de la L-arginina, pueden inhibir las formas inducible y constitutivas de las sintetasas de óxido nítrico. De esta manera en un modelo animal de sepsis inducido por lipopolisacárido, la infusión del análogo N-nitro-L-Arginina metil éster aumentaba la presión arterial y la resistencia vascular sistémica. En este estudio no se observaron cambios en el gasto cardiaco o en el corto circuito intrapulmonar. En otro trabajo en el que se estudió músculo de ratas sépticas que fueron pretratados con el análogo N-monometil-L-arginina la respuesta arteriolar a norepinefrina mejoró de manera significativa.<sup>14-16</sup>

**Cuadro III. Respuesta respiratoria a la infusión de azul de metileno.**

Minutos	Cambios en la función pulmonar						
	0	15	30	45	60	120	180
PaO <sub>2</sub> (mmhg)	74	72	79	84	79	83	76
SaO <sub>2</sub> (%)	93	83	94	94	96	97	92
Qsp/Qt(%)	20	30	28	28	26	36	35
Dist. Est (CmH <sub>2</sub> O)	34	32	35	30	33	32	33
Dis. Din (CMH <sub>2</sub> O)	37	37	33	34	28	29	30
PPM(mmHg)	27	23	25	20	20	26	22

PaO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno, SaO<sub>2</sub> = saturación arterial de oxígeno, Qsp/Qt = cortos circuitos intrapulmonares, Dist. Est. = distensibilidad estática, Dist. Dinam = distensibilidad dinámica, PPM = presión arterial pulmonar media.

Los cardiomiocitos tomados de animales sépticos o expuestos a macrófagos activados por endotoxina, muestran depresión importante de su contractilidad, evento que es revertido mediante el pretratamiento con análogos de L-arginina. En anillos arteriales de animales sépticos la respuesta a norepinefrina es mínima a pesar del incremento en la dosis de ésta, evento que se revierte mediante el tratamiento con análogos.<sup>17,18</sup>

En otros modelos experimentales de sepsis inducida por endotoxinas, el uso de inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico como la N monometil L arginina y la L-nitro-L-arginina-metil éster revierten la vasodilatación y la depresión miocárdica pero no modifican la sobrevida, es más, se ha reportado que estos inhibidores pueden potenciar el daño en el choque endotóxico por incremento en los radicales peroxi-nitrito. Además de que se ha observado que el uso de éstos, incrementan la permeabilidad y daño endotelial. El bloqueo generalizado en la producción de óxido nítrico puede alterar funciones celulares fundamentales en el choque séptico.<sup>9,19-22</sup>

La discrepancia entre los resultados de los estudios en los que se han valorado los bloqueadores de sintetasa de óxido nítrico pueden estar en relación al modelo experimental empleado, al tipo de bloqueo de sintetasa de óxido nítrico, a la dosis usada y al tiempo en el que se empleó la intervención (antes de la inducción de choque o posterior a éste y el tipo de disparador: lipopolisacárido, bacteria, etc...). Pero a pesar de las conclusiones anteriores, en la actualidad no hay un consenso en el que se apruebe el uso de estos bloqueadores en el paciente séptico que presenta alteraciones hemodi-

námicas del tipo de la vasodilatación refractaria o la depresión contráctil ventricular.

El azul de metileno o bis (dimetilamino) cloruro de fenazonio trihidratado es un potente inhibidor de la forma soluble de la guanilato-ciclasa. El azul de metileno tiene una vida media plasmática de treinta minutos con una duración de acción de 10 a 60 minutos después de la inyección en bolo. La DL<sub>50</sub> es de 40 mg/kg.<sup>23</sup>

Se ha empleado desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de la metahemoglobinemia y la intoxicación por nitratos. Dado que la guanilato-ciclasa es el mensajero del óxido nítrico, la inhibición de ésta en el choque séptico puede atenuar los efectos hemodinámicos de éste, respetando los efectos independientes de la misma.<sup>3,24-26</sup>

Además del bloqueo de la guanilato-ciclasa, se han postulado otros dos mecanismos de acción del azul de metileno en el paciente con choque séptico: a) La regulación en la producción de eicosanoides por las células endoteliales y b) La inhibición de la superóxido dismutasa con incremento en los niveles de anión superóxido, el cual a su vez interfiere con las acciones del óxido nítrico.<sup>27-29</sup>

Desde el punto de vista experimental, se ha demostrado que el azul de metileno revierte la pérdida de la respuesta vascular de anillos aórticos tratados con endotoxina, además de revertir la hipotensión inducida, sin afectar los flujos sanguíneos regionales. Se ha demostrado, que el azul de metileno previene la vasodilatación inducida por lipopolisacáridos e interleucina I, revirtiendo la hipotensión y depresión miocárdica.<sup>28-30</sup>

En un modelo animal de choque séptico en conejos, Keaney, demostró que dosis de 5 a 10 mg/kg

de azul de metileno produjeron un incremento importante en la presión arterial y descenso en los niveles de óxido nítrico.<sup>24</sup> En base a estos estudios experimentales Scheider en 1992, utilizó azul de metileno en enfermos con choque séptico encontrando mejoría del estado hemodinámico, hecho que fue corroborado posteriormente por Preiser.<sup>31,32</sup> A partir de los estudios anteriores, se han realizado diversos ensayos clínicos no controlados, con grupos pequeños de pacientes en choque séptico refractario en los cuales se empleó azul de metileno a dosis de 2 a 3 mg/kg en una sola aplicación y en los cuales únicamente se valoró la evolución hemodinámica aguda a la aplicación de éste.

La respuesta hemodinámica encontrada en los estudios ya comentados se puede resumir en lo siguiente: Incremento de la presión arterial media, incremento de la resistencia vascular sistémica, mejoría de la eficiencia cardíaca manifestada por incremento del volumen latido miocárdico, mejoría del aporte de oxígeno, así como del incremento en las fases iniciales de la infusión de las resistencias vasculares pulmonares y del corto circuito intrapulmonar, (este último evento es secundario a pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica), así como mejoría en la respuesta vascular a las aminas presoras.<sup>31-35</sup>

En el estudio de Zhang, se corroboró que dosis bajas de azul de metileno (2.5-5 mg/kg) además de la mejoría hemodinámica sistémica, incrementaban de manera selectiva el flujo mesentérico, pero a dosis más altas (5-20 mg/kg) empeoraba la depresión miocárdica y la hipotensión sistémica.<sup>35</sup>

Es importante mencionar que la respuesta hemodinámica a la infusión de azul de metileno en pacientes con choque séptico refractario es transitoria, además de que el uso de azul de metileno no modifica la historia natural del choque séptico.

La respuesta hemodinámica, metabólica y pulmonar que presentó nuestra paciente con la infusión de azul de metileno fue del todo semejante a lo reportado en la literatura, incluyendo lo temporal de la respuesta y el nulo impacto en la evolución natural de la enfermedad. A pesar del incremento que observamos en el aporte de oxígeno, el consumo y la extracción no se modificaron, persistiendo la acidosis metabólica, lo que es reflejo de la disfunción celular que presentaba esta paciente, lo que nos indica, como ya ha sido anteriormente reportado, que el azul de metileno no mejora la disfunción celular que presentan los pacientes con sepsis grave.<sup>36</sup>

Algo importante que debemos mencionar es que éste es el primer estudio en el cual se verificó mediante ecocardiografía la reversión de la disfunción miocárdica inducida por óxido nítrico mediante el uso de azul de metileno, dado que como ya comentamos, se observó un incremento significativo en la fracción de expulsión, así como mejoría de la relajación diastólica.<sup>37,38</sup>

El óxido nítrico sintetizado, se metaboliza a nitritos y nitratos y en parte es eliminado por la orina. En esta paciente es de llamar la atención que asociado al grave deterioro hemodinámico, presentaba niveles elevados de nitritos en orina, lo que nos habla de la asociación entre sobreproducción de óxido nítrico y deterioro hemodinámico. Una vez que se inició la infusión de azul de metileno, los niveles de nitritos se negativizaron y se observó mejoría hemodinámica transitoria de la enferma. Lo anterior sugiere que el azul de metileno además de los mecanismo de acción ya comentados pudiese tener efecto bloqueador en la síntesis del óxido nítrico.<sup>39,40</sup>

## CONCLUSIONES

- 1) La vasodilatación, hipotensión arterial sistémica y depresión miocárdica que se observa en el paciente con choque séptico refractario, son mediados por óxido nítrico, el cual se produce por activación de la sintetasa inducible.
- 2) El uso de los análogos de L-arginina como la N-monometil-L-arginina y la L-nitro-L-arginina-metil éster aunque han mostrado en modelos experimentales que bloquean la producción de óxido nítrico y la reversión de los efectos hemodinámicos que se observan en el choque séptico refractario, no están indicados en la práctica clínica por los efectos deletéreos que inducen a nivel sistémico por el bloqueo masivo en la producción de óxido nítrico.
- 3) El azul de metileno, al ser un bloqueador selectivo de la guanilato-ciclase soluble, tiene menos efectos colaterales que los bloqueadores de la sintetasa y se prefieren a éstos en el manejo del paciente con choque séptico refractario.
- 4) El azul de metileno puede revertir la hipotensión refractaria y la depresión miocárdica que se observa en el choque séptico, previniendo la muerte inminente del enfermo mientras se actúa para tratar de revertir la causa.
- 5) La mejoría hemodinámica que se observa con el uso de azul de metileno es transitoria como ha sido demostrado en este estudio y en otros; ade-

más no modifica la historia natural del choque séptico grave, ni la disfunción celular existente.

- 6) Se requieren más estudios y mayor número de pacientes para validar el uso del azul de metileno en el manejo del paciente con choque séptico refractario, pero en la actualidad y en base a lo ya discutido podría ser una última alternativa terapéutica para el paciente en choque séptico refractario.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Groeneveld ABJ, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986;99:140-153.
- Lowry SF. Sepsis and complications. Clinical definitions and therapeutic prospects. *Crit Care Med* 1994;22:S1-S2.
- Beasley D. Interleukin 1 and endotoxin activate soluble guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 1990;259:R38-R44.
- Joulou-Schaeffer G, Gray G, Fleming I. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990;259:H1038-H1043.
- Brady AJB, Warren JB, Poole-Wilson PA et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol* 1993;265:H176-H182.
- Meyer J, Lentz CW, Stothert JC et al. Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* 1994;22:306-312.
- Petros A, Lamb G, Leone A et al. Effects of nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994;28:34-39.
- Lorente JA, Landin L, De Pablo R et al. L-arginine pathway in b sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1287-1295.
- Wright CE, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992;26:48-57.
- Evans T, Carpenter A, Kinderman H. Evidence of increase nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock* 1993;41:77-81.
- Lorence JA, Landin L, Renes E et al. Role of the nitric oxide in the hemodynamic changes in sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:759-767.
- Moncada S, Palmer RLJ, Higg EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
- Karn PCA, Govender G. Nitric oxide. Basic science and clinical applications. *Anaesthesia* 1994;49:515-521.
- Klabunde RE, Ritger RC. N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine (NMA) restores arterial blood pressure but reduces cardiac output in a canine model of endotoxemic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:1135-1141.
- Geroulanos S, Shilling J, Cakmakci M et al. Inhibition of NO synthesis in septic shock. *Lancet* 1992;339:434-435.
- Isao Tsuneyoshi, Yuichi Kanmura, Nozumu Yoshimura. Nitric oxide as a mediator of reduced arterial responsiveness in septic patients. *Crit Care Med* 1996;24:1083-1086.
- Balligand J-L, Ungureanu D, Kelly RA et al. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage conditioned medium. *J Clin Invest* 1993;91:2314-2319.
- Hollenberg SM, Cunnion RE, Zimmenberg J. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *Am J Physiol* 1993;264 (*Heart Circ Physiol* (33):H660-H663.
- Coob JP, Natanson C, Hoffman WD et al. N-amino-L-arginine, an inhibitor on nitric oxide synthase, raises vascular resistance but increases mortality rates in awake canines challenged with endotoxin. *J Exp Med* 1992;176:1175-1182.
- Gardines SM, Compton AM et al. Control of regional blood flow by endothelium derived nitric oxide. *Hypertension* 1990;15:486-492.
- Hutcheson IR, Whittle BJR et al. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin induced acute intestinal damage in the rat. *Br J Pharmacol* 1990;101:815-820.
- Robertson FM, Offner PJ, Ciceri DP et al. Detrimental hemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition in septic shock. *Arch Surg* 1994;129:149-156.
- Hall HA, Kulig KW, Rumack BH. Drug and chemical-induced methaemoglobinemia: clinical features and management. *Med Toxicol* 1986;1:253-260.
- Keaney JF Jr, Puyana J-C, Francis S et al. Methylene blue reverses endotoxin-induced hypotension. *Circ Research* 1994;74:121-125.
- Martin W, Villani GM, Jothianandan D et al. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;232:708-716.
- Schneider F, Lutun Ph, Couchot A et al. Plasma cyclic guanosine 3'-5' monophosphate concentrations and low vascular resistances in human septic shock. *Intensive Care Med* 1993;19:99-104.
- Okamura T, Yoshida K, Toda N. Suppression by methylene blue of prostaglandin I<sub>2</sub> synthesis in isolated dog renal arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:198-203.
- Paya D, Gray GA, Stoclet JC. Effects of methylene blue on blood pressure and reactivity to norepinephrine in endotoxemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:926-930.
- Wolin SW, Cherry PD, Rodenburg JM et al. Methylene blue inhibits vasodilation of skeletal muscle arterioles to acetylcholine and nitric oxide via the extracellular generation of superoxide anion. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:872-876.
- Finker MS, Oddis CV, Jacob TD et al. Negative inotropic effect of cytokines on the heart mediated via the nitric oxide. *Science* 1992;257:387389.
- Schneider F, Lutun PH, Masselmann M et al. Methylene blue increases systemic vascular resistances in human septic shock. *Intensive Care Med* 1992;18:309-311.
- Preiser J-C, Lejeune P, Roman A et al. Methylene blue in septic shock: A clinical trial. *Crit Car Med* 1995;23:259-264.
- Catharina RGH, Daemen-Gukbbles, Paul HP et al. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1363-1369.
- Gachot B, Bedos JP, Veber B et al. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:1027-1031.
- Zhang H, Rogiers P, Preiser JC et al. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxemic shock. *Crit Care Med* 1995;25:1711-1721.
- Samsel RW, Nelson DP, Sanders WM et al. Effects of endotoxin in systemic and skeletal muscle O<sub>2</sub> extraction. *J Appl Physiol* 1988;65:1377-1382.
- De Belder AJ, Radomski MW, Why HJF et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 1993;341:84-85.

38. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. *Circulation* 1994;89:2070-2078.
39. Mayer B, Brunner F, Schmidt K. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol* 1993;45:367-374.
40. Shimizu S, Yamamoto T, Momose K. Inhibition by methylene blue of the L-arginine metabolism to L-citrulline coupled

with nitric oxide synthesis in cultured endothelial cells. *Res Commun chem Pathol Pharmacol* 1993;82:35-48.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper y/o  
Fernando Neil Núñez Monroy  
Periférico Sur No. 4091,  
Fuentes del Pedregal, C.P. 14140, México DF.  
Tel: 5 645-16-84. FAX: (51613).