

Empleo preoperatorio de azul de metileno pre-implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda

Ricardo Levin¹, Marcela Degrange², Jackson Kennedy³, Sean Moiltes⁴

Resumen

Introducción. El objetivo del presente estudio fue analizar el empleo preoperatorio de azul de metileno (AM) como prevención del desarrollo de síndrome vasopléjico en pacientes bajo implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI), considerando: porcentaje de pacientes que desarrollan vasoplejía, requerimiento de vasopresores, morbimortalidad postoperatoria y seguridad del empleo del fármaco.

Métodos. Fueron incluidos pacientes sometidos al implante de DAVI de flujo continuo (HeartMate II o HeartWare) entre enero de 2009 y enero de 2014. Los pacientes fueron aleatorizados a AM en dosis de 1,5 mg/Kg, previamente a la circulación extracorpórea, seguido por una infusión de 0,5 mg/Kg/hora del mismo. Se definió síndrome vasopléjico en base a hipotensión arterial con presión capilar pulmonar baja, índice cardíaco normal o elevado, resistencias sistémicas descendidas y requerimiento vasopresor. Un valor de $P < 0,05$ se consideró significativo.

Resultados. En el lapso del estudio fueron incluidos 64 pacientes, 33 de los cuales recibieron AM (dosis promedio 3,5 mg/kg) y 31 pacientes representaron el grupo control. Veinte (31,1%) pacientes desarrollaron vasoplejía, 6 (18,2%) pacientes en el grupo AM frente a 14 (45,2%) del grupo control ($P=0,01$; OR 0,27 con IC de 0,08-0,84). El requerimiento de vasopresores resultó, asimismo, inferior en los pretratados, 23 (69,7%) pacientes versus 30 (96,8%) pacientes ($P=0,004$; OR 0,07; IC 0,003-0,522). La mortalidad postoperatoria resultó de 13 (20,3%) pacientes, 4 (12,1%) de ellos en el grupo AM frente a 9 (29%) del grupo control ($P=0,06$; OR 0,35; IC 0,106-1,117). En todos los pacientes tratados con AM se evidenció el cambio de coloración de la orina. Cinco (7,8%) pacientes presentaron hipertensión arterial, requiriendo vasodilatadores endovenosos, 3 (9,1%) pacientes en el grupo AM frente a 2 (6,4%) en el grupo control (valor de $P=0,3$).

Conclusiones. El empleo preoperatorio de AM se asoció con la reducción del desarrollo de síndrome vasopléjico, así como del requerimiento vasopresor. Se observó una reducción de complicaciones postoperatorias y una tendencia a menor mortalidad. Un número mayor de pacientes requiere ser valorado para comprobar la utilidad de esta estrategia.

Insuf Card 2019;14(4): 147-153

Palabras clave: Azul de metileno - Dispositivo de asistencia ventricular izquierda - Vasoplejía - Cirugía cardíaca

¹ Médico cardiólogo. Coordinador Unidad de Cardiología Crítica. Departamento de Cardiología. Hospital Universitario. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Secretario Académico. Carrera de especialista en Cardiología. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

² Médica cardióloga. Coordinadora Clínica de Cardiología. Hospital Naval "Dr. Pedro Mallo". Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Profesora de la Carrera de especialista en Cardiología. Universidad Abierta Interamericana (UAI). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

³ Médico anestesiólogo cardiovascular. Vanderbilt University Medical Center. Nashville. Tennessee (TN 37212). Estados Unidos.

⁴ Médico cirujano cardiovascular. Vanderbilt University Medical Center. Nashville. Tennessee (TN 37212). Estados Unidos.

Correspondencia: Dr. Ricardo Levin.

Portela 2975. CP: 1437. Ciudad autónoma de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: rlevin@gmail.com

Recibido: 20/07/2019

Aceptado: 20/09/2019

Summary

Preoperative utilization of methylene blue previously to implant of left ventricular assist device

Introduction. The objective of this study was to analyze preoperative utilization of methylene blue (MB) for preventing development of vasoplegic syndrome in patients underwent left ventricle assist device (LVAD) implant considering: percentage of patients developing vasoplegia, vasopressor requirement, perioperative morbidity and mortality and safety associated with MB's use.

Methods. There were admitted patients underwent an implant of a LVAD of continuous flow (HeartMate II or HeartWare) from January 2009 to January 2014. Patients were randomized to MB, 1.5 mg/Kg one hour before extracorporeal circulation followed for 0.5 mg/kg/hour or placebo (control group). It was defined vasoplegia by: arterial hypotension, low capillary pulmonary pressure, normal or elevated cardiac index, descended systemic vascular resistances and vasopressor requirement. A $P < 0.05$ was considered significant.

Results. There were included 64 patients, 33 of them were randomized to MB (average dose 3.5 mg/Kg) and 31 patients represented control group. Twenty (31.1%) patients developed vasoplegia, 6 (18.2%) patients from MB's group versus 14 (45.2%) patients from control group ($P = 0.01$, OR 0.27, IC de 0.08-0.84). Vasopressor requirement was lower in those receiving MB 23 (69.7%) patients versus 30 (96.8%) patients ($P = 0.004$, OR 0.07, IC 0.003- 0.522). Postoperative mortality was 13 (20.3%) patients, 4 (12.1%) of them receiving MB versus 9 (29%) patients from control group ($P = 0.06$, OR 0.35 IC 0.106-1.117). In all treated patients it was evident a change in urine's color and also five (7.8%) patients developed arterial hypertension, requiring vasodilators 3 (9.1%) patients from MB's group versus 2 (6.4%) from control (valor de $P = 0.3$).

Conclusions. The preoperative use of MB was associated with reduction of vasoplegia and a lower vasopressor requirements. It was also observed reduction of postoperative complications and a trend to reduced mortality. A superior number of patients needs to be evaluated for proving the value of this strategy.

Keywords: Methylene blue - Left ventricular assist device - Vasoplegia - Cardiac surgery

Resumo

Utilização pré-operatória de azul de metileno anteriormente para implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda

Introdução. O objetivo deste estudo foi analisar a utilização pré-operatória do azul de metileno (AM) para prevenir o desenvolvimento da síndrome vasoplégica em pacientes submetidos a implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE), considerando: porcentagem de pacientes em desenvolvimento de vasoplegia, necessidade de vasopressor, morbidade e mortalidade e segurança perioperatórias associado ao uso do AM.

Métodos. Foram admitidos pacientes submetidos a um implante de uma DAVE de fluxo contínuo (HeartMate II ou HeartWare) de janeiro de 2009 a janeiro de 2014. Os pacientes foram randomizados para AM, 1,5 mg/kg uma hora antes da circulação extracorpórea, seguidos por 0,5 mg/kg/hora ou placebo (grupo controle). Foi definida vasoplegia por: hipotensão arterial, pressão pulmonar capilar baixa, índice cardíaco normal ou elevado, resistências vasculares sistêmicas descendentes e necessidade de vasopressor. Um $P < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados. Foram incluídos 64 pacientes, 33 deles foram randomizados para MB (dose média de 3,5 mg / kg) e 31 pacientes representaram o grupo controle. Vinte (31,1%) pacientes desenvolveram vasoplegia, 6 (18,2%) pacientes do grupo AM versus 14 (45,2%) pacientes do grupo controle ($P = 0,01$; OR 0,27; IC de 0,08-0,84). A necessidade de vasopressores foi menor nos pacientes que receberam AM 23 (69,7%) versus 30 (96,8%) pacientes ($P = 0,004$; OR 0,07; IC 0,003-0,522). A mortalidade pós-operatória foi de 13 (20,3%) pacientes, 4 (12,1%) deles recebendo AM versus 9 (29%) pacientes do grupo controle ($P = 0,06$; OR 0,35; IC 0,106-1,117). Em todos os pacientes tratados, foi evidente uma alteração na cor da urina e também cinco (7,8%) pacientes desenvolveram hipertensão arterial, exigindo vasodilatadores 3 (9,1%) pacientes do grupo AM versus 2 (6,4%) do controle (valor de $P = 0,3$).

Conclusões. O uso pré-operatório de AM foi associado à redução da vasoplegia e menor necessidade de vasopressor. Também foi observada redução das complicações pós-operatórias e tendência à redução da mortalidade. Um número superior de pacientes precisa ser avaliado para provar o valor dessa estratégia.

Palavras-chave: Azul de metileno - Dispositivo de assistência ventricular esquerda - Vasoplegia - Cirurgia cardíaca

Introducción

El síndrome vasopléjico (SV) representa una reconocida complicación de la cirugía cardíaca cuyo desarrollo se asocia con un incremento de la morbilidad y la mortalidad postoperatorias^{1,2}.

La incidencia reportada del SV resulta variable, dependiendo de los criterios utilizados en su definición, ubicándose mayormente en el orden del 10 al 20%; si bien, ciertos grupos de pacientes han evidenciado cifras superiores, entre ellos los pacientes sometidos al implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI)^{3,4}.

El azul de metileno (AM), basado en sus efectos inhibitorios de la generación del óxido nítrico (ON) y del guanosín monofosfato cíclico (GMPC), ha sido utilizado como tratamiento del rescate del SV postoperatorio, especialmente, en aquellos pacientes que presentan un comportamiento refractario al uso de vasopresores convencionales, habiendo sido propuesto su empleo preoperatorio preventivo en pacientes en alto riesgo para el desarrollo de SV^{5,6}.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue analizar el empleo preoperatorio del AM como prevención del desarrollo del SV en pacientes bajo implante de DAVI considerando:

- 1- Porcentaje de pacientes que desarrollan SV postoperatorio.
- 2- Requerimiento de vasopresores.
- 3- Morbimortalidad postoperatoria.
- 4- Seguridad del empleo preoperatorio del AM.

Material y métodos

Población

Fueron incluidos pacientes sometidos al implante de DAVI durables en un hospital universitario entre enero de 2009 y enero de 2014. Tras obtenerse autorización del comité de investigación institucional, y con utilización de consentimiento informado a cargo del paciente o su familiar, los pacientes fueron aleatorizados al empleo preoperatorio de AM frente a placebo.

Empleo de azul de metileno

Se empleó el fármaco en el quirófano una hora antes del inicio de la circulación extracorpórea mediante una dosis en bolo endovenoso de 1,5 mg/kg en una hora, seguido de 0,5 mg/kg/hora.

El desarrollo de un SV resultó determinado por la presencia, en las primeras 48 horas postoperatorias, de:

- a- Hipotensión arterial con un valor de tensión arterial

sistólica inferior a 80 mm Hg y/o tensión arterial media menor de 50 mm Hg.

- b- Índice cardíaco normal o elevado, $>2,5$ L/min/m².
- c- Presión capilar pulmonar normal o baja, <12 mm Hg.
- d- Resistencias vasculares sistémicas descendidas, <800 dinas/seg/cm⁵.
- e- Requerimiento de vasopresores.

Criterios de exclusión

- 1- Pacientes bajo empleo preoperatorio de vasopresores.
- 2- Pacientes bajo tratamiento preoperatorio con AM.
- 3- Pacientes bajo tratamiento crónico con corticoides, por el riesgo de insuficiencia suprarrenal.
- 4- Insuficiencia renal previa, valorada por una filtración glomerular <30 ml/minuto.
- 5- Antecedentes de metahemoglobinemia o hemólisis.
- 6- Pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato.

Complicaciones postoperatorias

Las complicaciones postoperatorias fueron definidas como:

- a- Sangrado postoperatorio: débito por drenajes >1000 ml en las primeras 6 horas, débito >300 ml/hora tras la tercer hora, requerimiento transfusional >4 unidades en 12 horas o reoperación por sangrado.
- b- Síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio: índice cardíaco $<2,2$ L/min/m², presión capilar pulmonar elevada (>12 mm Hg), requerimiento inotrópico.
- c- Disfunción del ventrículo derecho: relación aurícula derecha/aurícula izquierda mayor de 1, imagen ecocardiográfica compatible, desviación del septum interventricular a la izquierda, requerimiento prolongado (>7 días) inotrópico, vasodilatador o necesidad de asistencia derecha.
- d- Insuficiencia renal: incremento de valores de creatinina $>50\%$ preoperatorio o requerimiento de terapia de reemplazo renal.
- e- Accidente cerebrovascular: nuevo déficit neurológico focal o difuso, persistente más de 48 horas.

Resultados

En el período del estudio resultaron implantados 68 DAVI, siendo excluidos 4 pacientes por diversas razones, representando los 64 restantes la población del estudio. Cincuenta y siete (89,1%) pacientes recibieron un dispositivo Heart Mate II (St Jude Medical, St Paul, MN, USA) (Figura 1) y los otros 7 (10,9%) pacientes un dispositivo HeartWare (HeartWare Inc, Framingham, MA, USA) (Figura 2), realizándose concomitantemente al implante del DAVI, 2 plásticas mitrales y 2 reemplazos valvulares mitrales en el mismo acto quirúrgico. Cincuenta y tres (82,8%) pacientes recibieron el DAVI como puente al trasplante mientras que los 11 (17,2%) restantes fueron utilizados como terapia de destino.

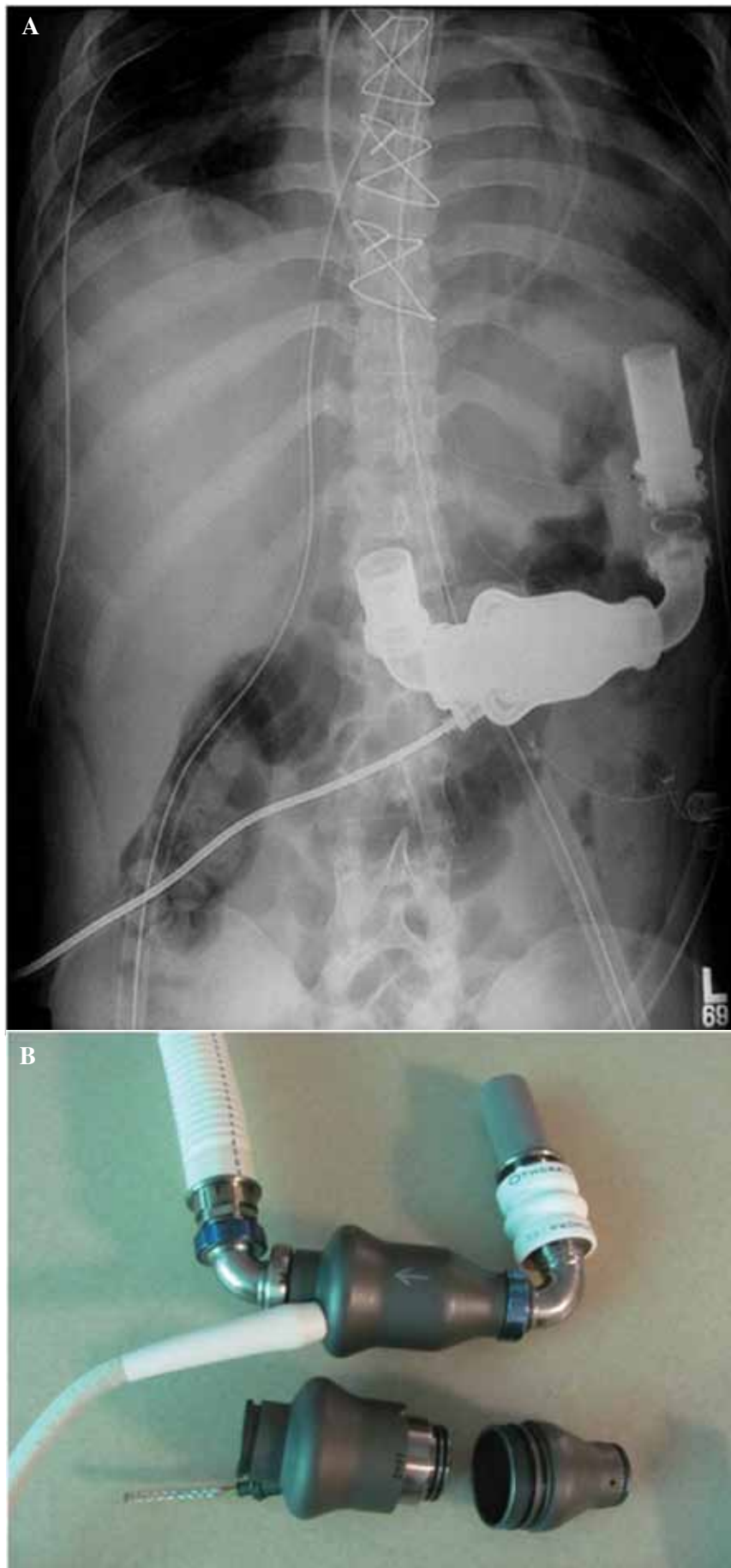


Figura 1. Dispositivo HeartMate II.

Treinta y tres pacientes recibieron AM, mientras que los 31 restantes fueron tratados con placebo. La dosis promedio de AM fue de 3,5 mg/Kg con un rango de 2,5 a 5,0 mg/Kg. Las características generales de la población se expresan en la Tabla 1. Veinte (31,1%) pacientes desarrollaron vasoplejía postoperatoria, 6 (18,2%) pacientes en el grupo tratado con AM frente a 14 (45,2%) pacientes del grupo control ($P=0,01$; OR 0,27 con IC de 0,08- 0,84). Asimismo, el requerimiento de fármacos vasopresores resultó inferior en los tratados con AM: 23 (69,7%) pacientes versus 30 (96,8%) pacientes (valor de $P=0,004$; OR 0,07 con IC 0,003-0,522).

La mortalidad postoperatoria resultó de 13 (20,3%) pacientes, 4 (12,1%) pacientes de ellos en el grupo AM frente a 9 (29%) pacientes en el grupo control (valor de $P=0,06$; OR 0,35 con IC 0,106-1,117).

Las complicaciones postoperatorias se exponen en la Tabla II.

Seguridad del empleo preoperatorio del AM

En todos los pacientes tratados con AM se evidenció el cambio de coloración de la orina, que se tornó verde o azulada (Figura 3). Cinco (7,8%) pacientes presentaron hipertensión arterial a posteriori de la infusión del AM, requiriendo del empleo de vasodilatadores endovenosos, 3 (9,1%) pacientes en el grupo AM frente a 2 (6,4%) pacientes en el grupo control (valor de $P=0,3$).

Discusión

Los principales hallazgos del presente estudio resultan que casi un tercio de la población sometida al implante de un DAVI de flujo continuo desarrollo SV, reduciéndose su incidencia entre aquellos tratados con AM. Asimismo el requerimiento de fármacos vasopresores resultó inferior, así como el desarrollo de diversas complicaciones postoperatorias, entre ellas el sangrado y la necesidad de asistencia derecha,

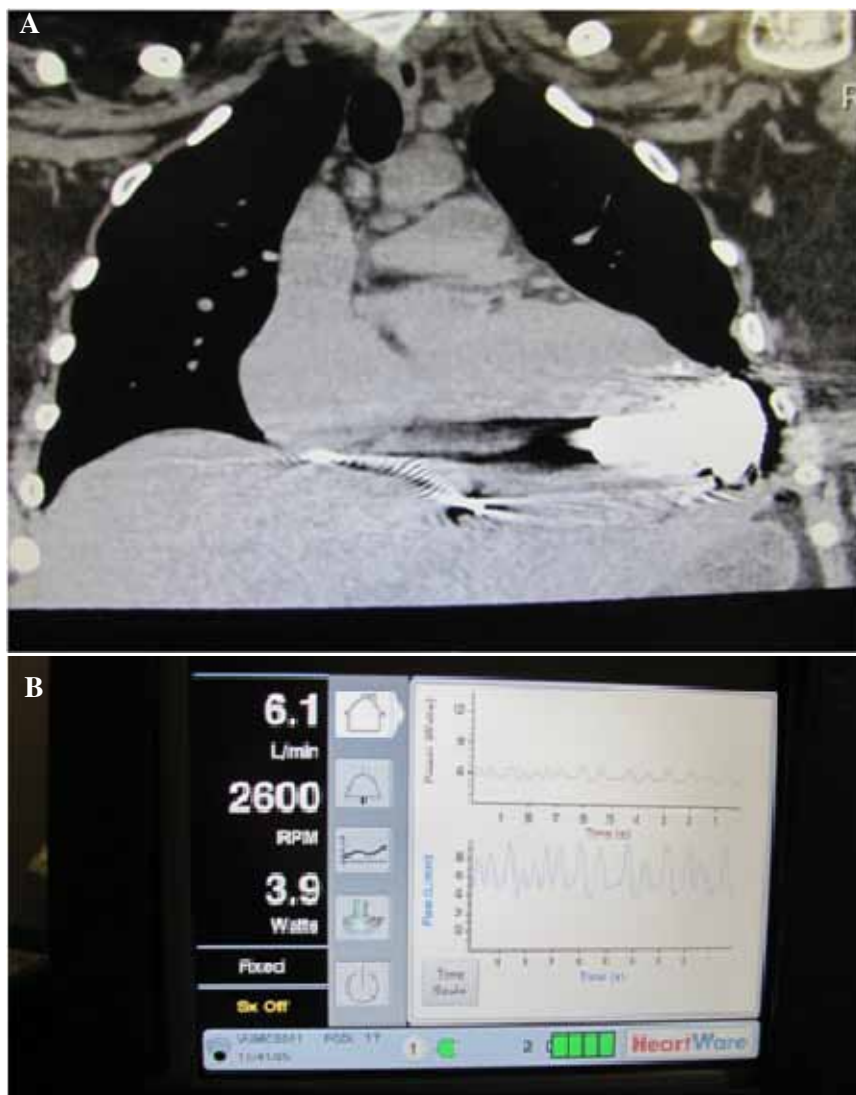


Figura 2. Dispositivo HeartWare.

evidenciándose una tendencia a la reducción de la mortalidad.

Si bien resulta conocido que entre un 10 a un 20% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con uso de circulación extracorpórea desarrollan SV en el postoperatorio, aquellos sometidos a formas de cirugía

con un peor pronóstico¹⁰⁻¹².

Esto último resultó especialmente importante en función que en nuestra población, presentando una incidencia de SV dentro de los valores esperados, y la tercera complicación postoperatoria en frecuencia luego del sangrado y la disfunción derecha. El empleo

de la insuficiencia cardíaca suelen presentar valores superiores.

En pacientes trasplantados cardíacos, Chan y col. describieron una incidencia de SV del 34% en una evaluación de 244 pacientes a lo largo de un período de 3 años, Esmailian y col. reportaron un 30,8% entre sus 347 pacientes considerados, mientras que Asleh y col. encontraron un 46,8% de SV en 94 pacientes trasplantados con el uso de un DAVI como puente al trasplante⁷⁻⁹.

En una población de 225 pacientes sometidos a cirugías variadas de insuficiencia cardíaca, predominantemente cirugía de restauración ventricular, van Vessem y col. refirieron 66 (29%) pacientes que desarrollaron SV postoperatorio, mientras que considerando específicamente pacientes bajo implante de un DAVI, Argenziano y col. reportaron un 42% de vasoplejía postoperatoria en pacientes implantados con dispositivos de flujo pulsátil^{3,4}.

Entre 624 pacientes implantados con un DAVI de flujo continuo, Kim y col. describieron un 21% (134 pacientes) que desarrollaron SV, de Waal y col. reportaron un 33,1% de su población de 118 pacientes, y Tecson y col. un 49,2% entre sus 252 pacientes, debiendo destacarse que en todos los casos mencionados el desarrollo de vasoplejía se asoció

Tabla 1. Características generales de la población

Característica	Azul de metileno(n=33)	Placebo (n=31)
Edad (años)	52,3	52,7
Sexo Masculino (n)	30 (90,1%)	27 (87,1%)
Hipertensión (n)	21 (63,6%)	20 (64,5%)
Diabetes (n)	13 (39,4%)	12 (38,7%)
Dislipidemia (n)	9 (27,3%)	7 (22,6%)
Tabaquismo (n)	14 (45,4%)	15 (48,4%)
Accidente cerebrovascular previo (n)	1 (3,0%)	1 (3,2%)
Infarto previo (n)	5 (15,1%)	5 (16,1%)
Angioplastia previa (n)	13 (39,4%)	11 (35,5%)
Cirugía previa (n)	7 (21,2%)	8 (25,8%)
Uso de inhibidores de enzima convertidora (n)	30 (90,1%)	28 (90,3%)

n: número de pacientes.

Tabla 2. Morbimortalidad postoperatoria

Complicación	Azul de Metileno	Placebo (n=33)	Valor de P (n=31)
Síndrome vasopléjico (n)	6 (18,2%)	14 (45,2%)	0,01
Requerimiento de vasopresores (n)	13 (39,4%)	23 (74,2%)	0,002
Sangrado (n)	14 (45,4%)	22 (70,9%)	0,01
Reoperación (n)	6 (18,2%)	12 (38,7%)	0,06
Bajo volumen minuto (n)	8 (24,2%)	13 (41,9%)	0,1
Disfunción derecha (n)	10 (30,3%)	15 (48,3%)	0,5
Requerimiento inotrópico (n)	11 (33,3%)	16 (51,6%)	0,001
Asistencia circulatoria derecha (n)	4 (12,1%)	7 (19,3%)	0,01
Insuficiencia renal (n)	10 (30,3%)	12 (38,7%)	0,3
Díálisis (n)	4 (12,1%)	6 (19,3%)	0,4
Accidente cerebrovascular (n)	2 (6,0%)	3 (9,7%)	0,4
Mortalidad (n)	4 (12,1%)	9 (29,0%)	0,05

n: número de pacientes.



Figura 3. Cambio de coloración de la orina debido al azul de metileno.

preoperatorio de AM se vinculó con una reducción de la expresión de la vasoplejía.

El AM ha sido empleado en diversos escenarios de SV postoperatorio principalmente como tratamiento de rescate del cuadro, existiendo muy limitadas evidencias sobre su empleo preoperatorio preventivo¹³⁻¹⁵.

Una experiencia que valoró específicamente el empleo preoperatorio del fármaco resultó la de Ozal y col., quienes en 2005, aleatorizaron a una población de 100 pacientes a recibir 2 mg/Kg de AM o placebo, una hora previo a cirugía cardíaca, evidenciando una reducción en la presentación del SV en el postoperatorio, 0% versus 26%¹⁶.

En 2012, Cho y col. valoraron el uso de AM infundido 20 minutos antes de la cirugía en 42 pacientes intervenidos por endocarditis infecciosa, observando una reducción del requerimiento transfusional, si bien

no hubo diferencias en la necesidad de vasopresores, lo cual podría atribuirse a un estado proinflamatorio previo propio de pacientes infectados¹⁷.

Otras evidencias apoyan el uso intraoperatorio precoz del AM como la de Greyling y col., que trataron con 2 mg/Kg seguido de 1 mg/Kg/hora a un único paciente, y la de Maslow y col., quienes valoraron 30 pacientes, 15 de ellos con AM en dosis de 3 mg/Kg empleados en los primeros 5 minutos intraoperatorios^{18,19}. Sumado a ello, diversos autores han postulado la utilidad del empleo preoperatorio de AM en pacientes en riesgo de desarrollar SV, planteando potenciales beneficios de evitar a limitar el desarrollo de vasoplejía postoperatoria, tales como Evora, Mora

Ordoñez y col. y Egi y col.²⁰⁻²²

En nuestra experiencia consideramos dichos planteos habiendo observado, como en el caso de Ozal, un menor desarrollo de SV en el postoperatorio, además de la seguridad de esta estrategia. En dicho sentido, algunos autores han planteado ciertas reservas para el empleo del AM, postulando sus efectos adversos. Así, arritmias como ritmo nodal y extrasistolia ventricular, aumento de las resistencias pulmonares y vasoespasmo coronario, entre otros han sido reportados, pero con una ocurrencia excepcional. Debe valorarse especialmente el uso en pacientes con insuficiencia renal, ya que resulta la vía de eliminación, y también en aquellos con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, historia de hemólisis o de metahemoglobinemia, todos los cuales fueron excluidos de nuestro estudio. Con dicha precaución los efectos adversos fueron pocos a excepción del cambio

de coloración de la orina, algo universalmente observado, no acompañándose de otras consecuencias²³⁻²⁵.

Conclusiones

El empleo preoperatorio de azul de metileno se asoció con la reducción del desarrollo del SV postoperatorio, así como con el requerimiento vasopresor durante el mismo. Se observó una reducción de complicaciones postoperatorias y una tendencia a menor mortalidad. Un número mayor de paciente requiere ser valorado para comprobar la utilidad de esta estrategia.

Limitaciones

El presente incluye una población de pacientes implantados en una única institución, con un número limitado de pacientes. Si bien la población fue aleatorizada con empleo de placebo resultó evidente poder reconocer a los tratados con AM por el cambio de coloración de la orina, lo que imposibilitó mantener el ciego a lo largo del estudio.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Fischer GW, and Levin MA. Vasoplegia During Cardiac Surgery: Current Concepts and Management. *Semin Thorac Surg* 2010;22:140-4.
2. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998;39(5):619-23.
3. van Vessem ME, Palmén M, Couperus LE, et al. Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51(3):532-8.
4. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, Rose EA, Smith CR, Landry DW. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation* 1997;96(9 Suppl):II-286-90.
5. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(2):496-9.
6. Evora PR, Alves Junior L, Ferreira CA, et al. Twenty years of vasoplegic syndrome treatment in heart surgery. Methylene blue revised. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2015;30(1):84-92.
7. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, et al. Vasoplegia after heart transplantation: outcomes at 1 year. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:212-7.
8. Esmailian F, Perry P, Luu M, et al. Vasoplegia after heart transplantation: unraveling the enigma. *J Hear Lung Transplant*. 2016;35:S166-S167.
9. Asleh, R, Alnsasra H, Schettle SD, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Vasoplegia in Patients Bridged to Heart Transplantation with Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(4) Suppl: S211.
10. Kim M, Lamba H, Miller R, et al. Predictors and Impact of Vasoplegia after Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Heart Lung Transpl* 2019;38(4) Suppl:S126-S127.
11. de Waal EEC, van Zaane B, van der Schoot MM, et al. Vasoplegia after implantation of a continuous flow left ventricular assist device: incidence, outcomes and predictors. *BMC Anesthesiology* 2018;18:185.
12. Tecson KM, Lima B, Lee AY, et al. Determinants and Outcomes of Vasoplegia Following Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Am Heart Assoc* 2018;7(11):e008377.
13. Leyh RG, Koidis T, Strüber M, et al. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1426-31.
14. Evora PR, Levin RL. Methylene Blue as Drug of Choice for Catecholamine-Refractory Vasoplegia After Cardiopulmonary Bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(3):896-6.
15. Levin RL, Degrange MA, Bilbao J y col. Síndrome Vasopléjico en Postoperatorio de Cirugía Cardíaca. Reducción de la Mortalidad Mediante el Empleo de Azul de Metileno. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:524-29.
16. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1615-9.
17. Cho JS, Song JW, Na S, Moon JH, Kwak YL. Effect of a single bolus of methylene blue prophylaxis on vasopressor and transfusion requirement in infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. *Korean J Anesthesiol* 2012;63(2):142-8.
18. Grayling M, Deakin CD. Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(2):426-7.
19. Maslow AD, Stearns G, Butala P, et al: The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2003;103:2-8.
20. Evora PR, José Rodrigues A, Celotto AC. "Methylene blue should be relegated to rescue use and not as first-line therapy" cannot become a paradigm. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28(2):e11-e12.
21. Mora Ordóñez JM, Sánchez-Llorente F, Galeas-López JL, Hernández Sierra B, Prieto-Palomino MA, Vera-Almazán A. Utilización de azul de metileno en el tratamiento del síndrome vasopléjico del postoperatorio de cirugía cardíaca. *Med Intensiva* 2006; 30(6):293-6.
22. Egi M, Bellomo R, Langenberg Ch, et al. Selecting a Vasopressor Drug for Vasoplegic Shock After Adult Cardiac Surgery: A Systematic Literature Review. *Ann Thorac Surg* 2007;83:715-23.
23. Andritos M. Con: Methylene Blue Should Not Be Used Routinely for Vasoplegia Perioperatively. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(4):739-43.
24. Liao YP, Hung DZ, Yang DY: Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44:19-21.
25. McRobb CM, Holt DW: Methylene blue-induced methemoglobinemia during cardiopulmonary bypass? A case report and literature review. *J Extra Corpor Technol* 2008;40:206-14.