

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate (DISC)

**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN ANESTESIA, RIANIMAZIONE, TERAPIA
INTENSIVA E DEL DOLORE**



Tesi di Specializzazione:
**USO PRECOCE DEL BLU DI METILENE NELLO SHOCK SETTICO –
CASE REPORT**

Candidato
Dott. Gerry Bajlon

Relatore
Prof. Chiara Robba

Correlatore
Dott.ssa Nadia Mereto

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

- **Età:** 24 anni
- **Sesso:** Maschio
- **Peso:** 73 kg
- **Altezza:** 170 cm
- **Anamnesi:** Muta; riferisce allergia alle arance; assenza di fattori di rischio significativi.

PRESENTAZIONE

Il paziente si è presentato al Pronto Soccorso con sospetta reazione allergica dopo assunzione alimentare. Ha mostrato:

- Ipotensione, tachicardia sinusale e tachipnea.
- Disfonia, riferisce gonfiore della lingua e delle labbra, ed eritema pruriginoso sull'addome.
- Grave acidosi metabolica lattica evidente all'emogasanalisi.

GESTIONE INIZIALE

Nel sospetto di shock anafilattico, si avvia seguente terapia:

- **Adrenalina:** 0.5 mg IM;
- **Solumedrol:** 250 mg EV;
- **Trimeton:** 1 fiala;
- **Fluidi:** 500 mL EV;
- **Adrenalina:** ulteriore 0.5 mg IM;
- **Bicarbonato di Sodio:** 2 fiale 100 ml 8.4%;
- **Cloruro di Calcio:** 2 fiale per ipocalcemia;
- **Cloruro di Potassio:** 20 mEq per ipopotassiemia.

Follow-up dell'EGA ha mostrato un miglioramento del pH e una riduzione dei lattati da 17 a 13 mmol/L. Il paziente ha anche presentato ipoglicemia, inizia idratazione con soluzione glucosata al 5%.

Il paziente ha riferito dolore all'arto inferiore destro a causa di un recente trauma contusivo. L'esame obiettivo ha rivelato un arto edematoso e ligneo, con polsi periferici presenti, sollevando sospetti di sindrome compartimentale. L'angio-TC dell'addome e degli arti inferiori ha mostrato un *marcato gonfiore dell'arto destro e una raccolta di liquido nei tessuti adiposi soprafasciali.*

RISULTATI DI LABORATORIO

Gli esami di laboratorio hanno indicato:

- Aumento degli indici infiammatori;
- Incremento degli enzimi di necrosi muscolare;
- Insufficienza renale acuta;
- Coagulopatia.

DIAGNOSI

Setticemia con infezione localizzata nella cute o nel tessuto sottocutaneo.

RICOVERO IN UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA

All'ammissione, il paziente era:

- **Ipoteso:** pressione arteriosa media (PAM) > 65 mmHg in assenza di supporto aminico
- **Tachicardico:** ritmo stabile
- **Risultati di Laboratorio:** alterazioni degli enzimi cardiaci e persistenza di acidosi metabolica lattica.

Nel giro di poche ore, le condizioni del paziente sono deteriorate, mostrando instabilità emodinamica, oliguria e necessità di CRRT per rabdomiolisi massiva.

In presenza di shock settico, si procede a intensivizzazione cure con sedazione e VAM.

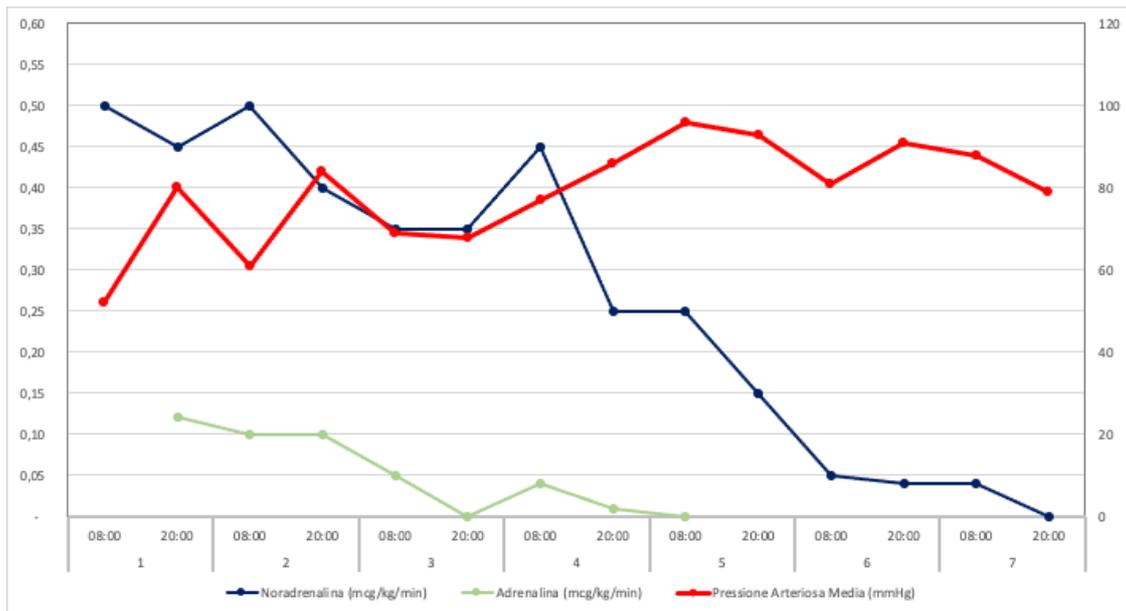
Rianimazione fluidica guidata da monitoraggio emodinamico avanzato.

Inizio infusione Noradrenalina e poco dopo si aggiunge in terapia Adrenalina (ecocardiografia con cinesi globalmente depressa).

Avvio terapia con **Blu di Metilene 100 mg/500 ml in 6 ore per 3 giorni.**

Idrocortisone 200 mg/die.

Antibiotico-terapia empirica: Meropenem e Daptomicina. Le colture hanno successivamente isolato **Streptococcus pyogenes**, portando a una modifica del trattamento con Linezolid e Tazocin.



Dal seguente grafico è possibile evincere l'andamento dei supporti emodinamici nei primi giorni di ricovero in UTI. Il target è il mantenimento di una PAM > 65 mmHg. Come indicato nella Surviving Sepsis Guidelines, la gestione emodinamica prevede una adeguata rianimazione fluidica, guidata da monitoraggio emodinamico avanzato (nel nostro caso abbiamo usato i parametri dell'EW1000) e amine.

Nel grafico notiamo: Noradrenalina e Adrenalina di prima scelta.

Dobutamina e Vasopressina sono state introdotte per periodi limitati a bassi dosaggi.

Blu di Metilene 1 somministrazione/die.

RISULTATI

lo svezzamento dalle amine è stato veloce: in settima giornata il paziente non ha più avuto bisogno di supporti aminici.

Il picco di dose delle singole amine vasoattive:

- Noradrenalina → 0.5 mcg/kg/min
- Adrenalina → 0.12 mcg/kg/min
- Vasopressina → 0.03 UI/min
- Dobutamina → 3 mcg/kg/min

Nelle settimane successive, sono state necessarie infusioni intermittenti di Noradrenalina a un massimo di 0.08 mcg/kg/min, in particolare associate a episodi di sanguinamento o durante il trasporto per sedute di camera iperbarica.

La somministrazione di Blu di Metilene nelle fasi precoci dello shock settico, potrebbe aver contribuito a un weaning dalle amine vasoattive più rapido, mantenendo sempre valori dose accettabili di amine stesse. In letteratura il Blu di Metilene è stato studiato come terapia rescue nello shock settico refrattario.

CARATTERISTICHE FARMACO

Il blu di Metilene è un eterociclo aromatico. Trattasi di un composto che, sciolto in acqua, presenta un color blu scuro. Può essere somministrato oralmente o endovena, con assorbimento nettamente maggiore se infuso endovena, poichè la sua biodisponibilità scende attraverso il passaggio gastrico ed intestinale. Diluito in Soluzione Fisiologica ed infuso endovena, il composto viene per lo più metabolizzato e ridotto a leucometilene nei tessuti periferici e solo una piccola percentuale escreta con le urine, che si tingono di blu intenso.

Ad oggi i suoi usi sono:

- **in biologia**, usato in tecniche di colorazione;
- in medicina come **marcatore** in procedure come la ricerca di linfonodo sentinella, nella colorazione di bordi di exeresi endoscopica,
- trattamento di scelta per :
 - ❖ tossicità neurologica da ifosfamide;
 - ❖ tossicità acuta da Metaemoglobinemia con MetHb >30% e anche per il trattamento di pazienti sintomatici con MetHb compresa tra 20 e 30%, soprattutto se soggetti con comorbidità polmonari o cardiache.

La dose classica è di 1-2 mg/kg di soluzione al 1%, diluita in fisiologica 100, ed infusa in 15-20 minuti, ripetibile. Sono segnalati eventi avversi per dosi maggiori di 5-7 mg/kg , come anomalie ECG (inversione delle T, riduzione della progressione dell'onda R), dispnea, dolore toracico, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale ed, a dosi superiori, effetto paradosso con peggioramento dei sintomi della metaemoglobinemia e emolisi.

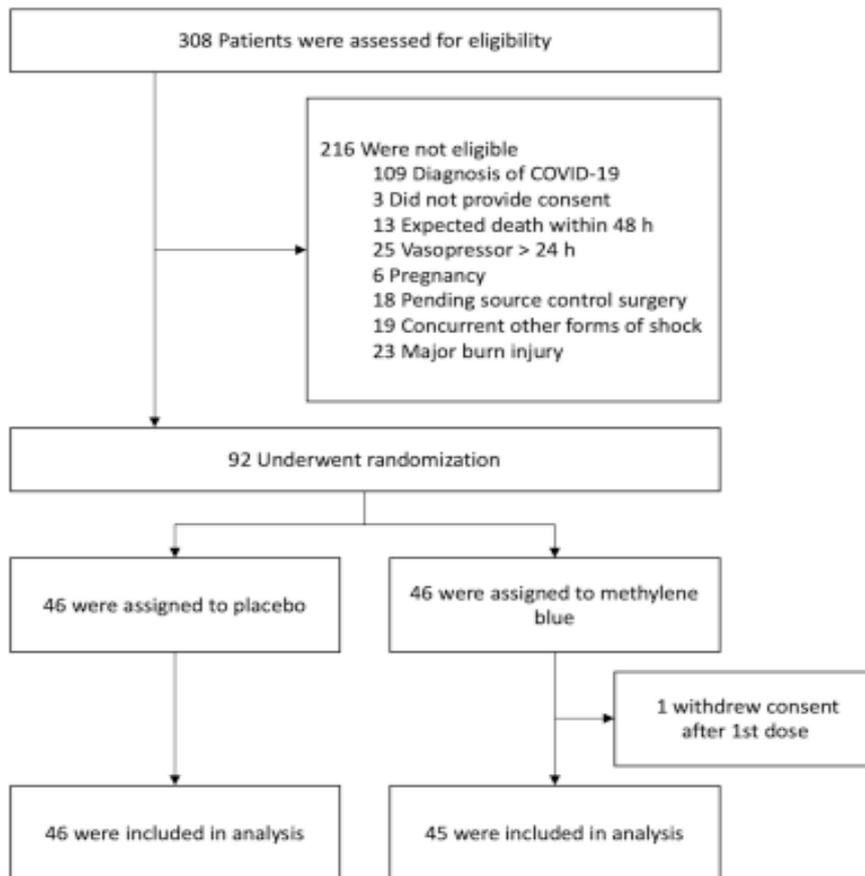
E' un inibitore della produzione di ossido nitrico a livello endoteliale e della guanilato ciclastasi (L'ossido nitrico sintasi (NOS) può essere costitutiva o indotta, come avviene per esempio nella sepsi, la cui up-regolazione è indotta da citochine ed endotossine). Inibisce dunque la produzione di guanosin monofosfato ciclico (GMPc) che porta a rilascio della muscolatura liscia vascolare, rilassamento delle cellule miocardiche, aumento della permeabilità vascolare.

Il blu di metilene può ristabilire il tono vascolare in condizioni di vasoplegia indotta da up-regolazione dell'ossido nitrico, migliorandone l'emodinamica. È già stato ampiamente dimostrato il suo utilizzo in caso di ipotensione a seguito di bypass cardiopolmonare o intossicazione da beta-bloccanti.

PRESENTAZIONE RCT

Come riferimento al trattamento del paziente, è stato analizzato uno studio clinico randomizzato singolo centro.

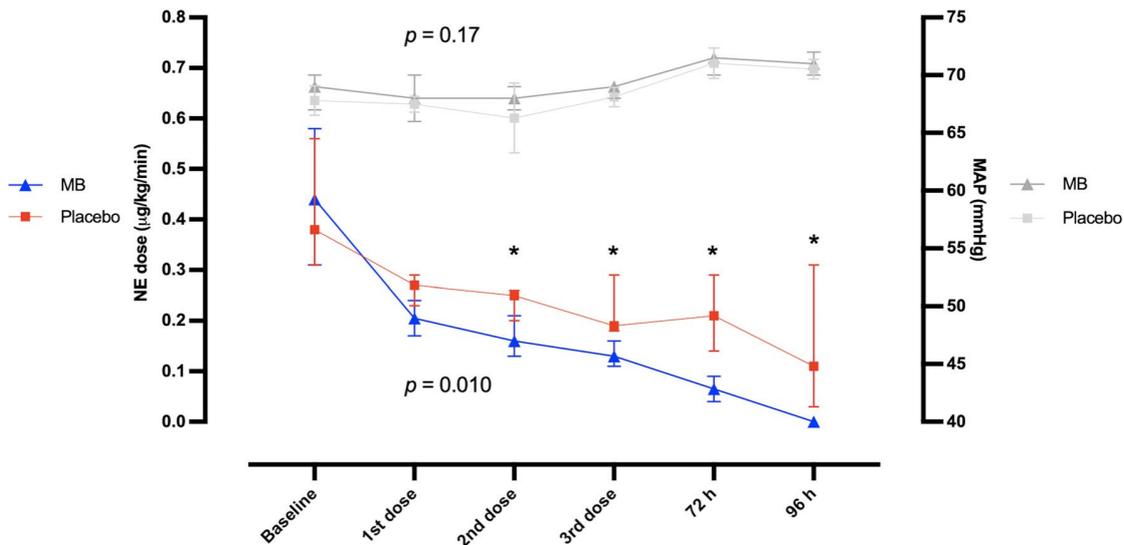
In questo studio sono stati arruolati pazienti maggiorenni in shock settico. I criteri di inclusione prevedevano una sospetta o confermata infezione, necessità di Noradrenalina per mantenere una PAM > 65 mmHg e lattati > 2 mmol/L dopo adeguata rianimazione fluidica.



I pazienti nel ramo MB hanno ricevuto infusione di Blue di metilene 100 mg/500 ml SF 0.9% in 6h al giorno, per un totale di 3 giorni. Inoltre tutti hanno iniziato Idrocortisone 200 mg/die.

RISULTATI

1. La dose di noradrenalina richiesta è diminuita in modo più significativo nel gruppo MB rispetto al placebo, nei primi 4 giorni .



Un totale di 5 pazienti su 45 (11%) nel gruppo MB e 13 su 46 (28%) pazienti nel gruppo di controllo hanno avuto bisogno di ripresa di NA entro 48 ore dall'interruzione.

2. I pazienti nel gruppo MB hanno avuto più giorni senza vasopressori al giorno 28, un bilancio dei liquidi cumulativo inferiore, una degenza in terapia intensiva più breve e una degenza ospedaliera più breve.

Questo RCT monocentrico ha dimostrato che il Blu di Metilene aggiuntivo somministrato entro 24 ore dalla diagnosi di shock settico ha ridotto il tempo di sospensione del vasopressore e, cosa importante, non sono stati rilevati gravi effetti avversi.

Due precedenti studi non randomizzati hanno suggerito che l'MB potrebbe indurre un peggioramento dell'ossigenazione a causa della vasocostrizione polmonare. Dopo un bolo di 3 mg/kg di MB in 10 min hanno riportato una significativa diminuzione del rapporto PaO₂/FIO₂ da 229 a 162.

È stato dimostrato che una dose di 1 mg/kg è sufficiente a migliorare la PAM, la funzione ventricolare sinistra e l'ossigenazione tissutale nello shock settico umano, gli effetti avversi sono raramente presenti al di sotto di 2 mg/kg.

Va sottolineato come l'infusione continua prolungata di MB può portare a dosi cumulative più elevate, che potrebbero essere tossiche e causare metemoglobinemia.

Il protocollo usato nel RCT ha portato a somministrare una dose cumulativa totale di 3,6 mg/kg in 54 ore, sufficiente a ridurre il supporto vasopressorio senza effetti dannosi sulla funzione polmonare, renale, cardiaca o epatica. Sebbene i livelli di metaemoglobina fossero più alti nei pazienti con MB, questo aumento era lontano dalla soglia clinicamente rilevante del 10%.

CONCLUSIONE

Le implicazioni cliniche di questi risultati potrebbero spostare l'attuale utilizzo del Blu di Metilene come terapia rescue a una terapia aggiuntiva nelle fasi iniziali della malattia. Grazie al suo profilo di sicurezza, alla maggiore disponibilità e al costo inferiore rispetto ad altri agenti,

MB potrebbe emergere come terapia praticabile all'interno di una **strategia multimodale** per mantenere la PAM e migliorare la perfusione periferica, senza però andare incontro a tossicità dei singoli farmaci.

BIBLIOGRAFIA

- Fernando SM, Tran A, Soliman K, Flynn B, Oommen T, Wenzhe L, Adhikari NKJ, Kanji S, Seely AJE, Fox-Robichaud AE, Wax RS, Cook DJ, Lamontagne F, Rochweg B. Methylene Blue in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor.* 2024 Jun 21;6(7):e1110. doi: 10.1097/CCE.0000000000001110. PMID: 38904978; PMCID: PMC11196076.
- Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, et al: Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2023; 27:110.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181–247.
- Leyh RG, Kofdis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al. Methylene blue: The drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1426–31.
- Leone M, Einav S, Antonucci E, Depret F, Lakbar I, Martin-Loeches I, et al. Multimodal strategy to counteract vasodilation in septic shock. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2023;42: 101193.
- Jufermans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CR, Binnekade JM, de Jong M, Groeneveld AB. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric Oxide.* 2010;22:275–80.
- Kwok ES, Howes D: Use of methylene blue in sepsis: A systematic review. *J Intensive Care Med* 2006; 21:359–363.
- Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, et al: Vasopressor-sparing action of methylene blue in severe sepsis and shock: A narrative review. *Adv Ther* 2020; 37:3692–3706.
- Arias-Ortiz J, Vincent JL: Administration of methylene blue in septic shock: Pros and cons. *Crit Care* 2024; 28:46.
- Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass Leyh, Rainer G et al. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 125, Issue 6, 1426 - 1431.