

**TRABAJO FIN DE MASTER UNIVERSITARIO EN  
URGENCIAS, EMERGENCIA Y CRITICOS EN ENFERMERIA**

**REVISION SISTEMATICA SOBRE EL USO DE AZUL DE  
METILENO EN SHOCK CARDIOGENICO**

**Dña. GISSELA TAMARA PALMA AGUILAR**

**Prof. D. ALBERTO RAMIREZ SAIZ**

**Valencia,2024**

INDICE

INDICE.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	4
INTRODUCCION.....	5
<b>1.1 Marco Teórico.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Justificación.....</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Objetivo General:.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Objetivos específicos:.....</b>	<b>8</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 Cronograma.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2 Diseño de estudio.....</b>	<b>8</b>
<b>3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>9</b>
<b>3.4 Estrategia de búsqueda.....</b>	<b>9</b>
3.5 Evaluación de la calidad metodológica de los artículos.....	11
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Diagrama de flujo de la selección de estudios.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2 Características de los estudios incluidos.....</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Características de la muestra.....</b>	<b>17</b>
<b>4.4 Características de la intervención.....</b>	<b>17</b>
<b>4.5 Mortalidad y prevención en síndrome vasoplejico.....</b>	<b>18</b>
<b>5. DISCUSION.....</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Efecto del azul de metileno en el tratamiento del síndrome vasoplejico en pacientes sometidos a cirugías cardiacas.....</b>	<b>19</b>
<b>5.2 Efecto del azul de metileno en la prevención del síndrome vasopléjico en pacientes sometidos a cirugías cardiacas.....</b>	<b>19</b>

<b>5.3 Efectos del azul de metileno en la reducción de la mortalidad del síndrome vasoplejico.....</b>	<b>20</b>
<b>5.4 Estrategias de administración del azul de metileno.....</b>	<b>20</b>
<b>5.5 Limitaciones.....</b>	<b>20</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>21</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>21</b>

## AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo de fin de máster ha sido un viaje largo y desafiante, y no habría sido posible sin el apoyo y la contribución de varias personas a quienes quiero expresar mi más profundo agradecimiento.

Primero, quisiera agradecer a mi tutor, Alberto Ramírez Saiz, por su orientación experta y constante apoyo. Su paciencia, conocimientos y valiosos comentarios han sido esenciales para el desarrollo de este trabajo. Gracias por su compromiso y dedicación.

A mi esposo, quiero agradecerle por su amor incondicional y su apoyo constante. Tu fe en mí y tus palabras de aliento han sido fundamentales para superar cada obstáculo. Gracias por ser mi compañero en esta aventura y por tu comprensión infinita.

A mi hijo, cuya alegría y amor han sido mi mayor fuente de inspiración y energía. Gracias por recordarme cada día la importancia de perseverar y alcanzar mis sueños.

A mi familia en general, mi más sincero y profundo agradecimiento.

## 1. INTRODUCCION

### 1.1 Marco Teórico

La óxido nítrico sintasa (NOS) es una enzima que cataliza la producción de óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina, oxígeno y NADPH [1]. El NO es una molécula señalizadora crucial en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la vasodilatación, neurotransmisión, y la respuesta inmunitaria [2]. Existen tres isoformas principales de NOS, la endotelial, la inducible y la neuronal cada una con diferentes funciones y distribuciones en el cuerpo [3]. La óxido nítrico endotelial (eNO) se localiza principalmente en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, donde regula la vasodilatación, la presión arterial y la función cardiovascular [25]. Desde su descubrimiento se han sintetizado distintos mediadores bioquímicos que inhiben o modulan su función, siendo una de las más representativas por sus indicaciones terapéuticas el azul de metileno [4].

El azul de metileno es particularmente conocido por su uso en el tratamiento de la metahemoglobinemia, una condición en la que la hemoglobina es oxidada a metahemoglobina, impidiendo el transporte eficiente de oxígeno [5]. Actúa inhibiendo la óxido nítrico sintasa y la guanilato ciclasa soluble (sGC) [6]. La GCs es una enzima que transforma GTP (guanosín trifosfato) en GMPc (guanosín monofosfato cíclico), una molécula señalizadora que evita la contracción muscular, por lo tanto, favorece la vasodilatación. La GMPc se une a los canales de potasio y favorece la salida del mismo, provocando la hiperpolarización de la célula muscular y dificultando su contracción [26]. Al inhibir estas vías, el azul de metileno puede contrarrestar la vasodilatación excesiva y, por ende, la hipotensión [6].

La hipotensión refractaria se refiere a una condición en la cual la presión arterial baja (hipotensión) no responde adecuadamente a los tratamientos convencionales [7]. Esta situación se presenta frecuentemente en estados de choque, como el choque séptico, donde la presión arterial permanece peligrosamente baja a pesar de la administración de líquidos intravenosos y vasopresores [8].

Actualmente existen tratamientos para esta condición tales como la reposición de volumen y vasopresores para aumentar la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, dentro de los que se incluyen epinefrina, norepinefrina y vasopresina [9].

Como se mencionó anteriormente, el azul de metileno puede ser utilizado en casos de choque séptico refractario para contrarrestar la vasodilatación excesiva mediada por el óxido nítrico [10]. Ha sido utilizado como un tratamiento adyuvante en estos casos para elevar la presión arterial. Estudios han demostrado que la administración de azul de metileno puede mejorar la presión arterial y la perfusión tisular en pacientes con choque séptico [11].

### **1.2 Justificación**

El choque (o shock) es una condición crítica que implica una perfusión tisular inadecuada y puede llevar rápidamente a la disfunción de órganos y la muerte si no se trata adecuadamente [8]. El choque séptico es uno de los tipos más comunes y graves de choque. La incidencia mundial de sepsis, que puede progresar a choque séptico, es difícil de precisar con exactitud debido a la variabilidad en los métodos de diagnóstico y notificación, pero se estima que afecta a más de 49 millones de personas al año, con aproximadamente 11 millones de muertes, representando casi el 20% de todas las muertes globales [13]. La mortalidad puede variar entre el 30% y el 50%, dependiendo de factores como la gravedad del caso, el tiempo de respuesta al tratamiento y la calidad del cuidado médico disponible [13]. El choque cardiogénico, generalmente causado por infarto agudo de miocardio, tiene una incidencia de aproximadamente 5-10% en los pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio [14]. Además, tiene una alta mortalidad, con tasas que oscilan entre el 40% y el 50% [14]. El choque hipovolémico, que puede resultar de hemorragia masiva, deshidratación severa, o quemaduras extensas, también es una causa significativa de morbilidad y mortalidad, pero las estadísticas globales específicas son menos precisas [15].

Dentro del amplio espectro etiopatogénico del choque existe cabe destacar uno en particular, el cual es el síndrome vasopléjico. Es una condición caracterizada por una vasodilatación severa y persistente que conduce a una hipotensión refractaria, a pesar de una adecuada resucitación con líquidos y el uso de vasopresores. No existen criterios diagnóstico estandarizados del mismo, sin embargo, se acepta que cursa con: hipotensión persistente y resistente a vasopresores, gasto cardíaco elevado y baja resistencia vascular sistémica [27].

Varios estudios han demostrado que la administración de azul de metileno puede mejorar la hemodinámica en pacientes con choque séptico refractario [10]. Por ejemplo,

un metaanálisis publicado en el Journal of Critical care and Anesthesiology en 2024 encontró que el azul de metileno aumentó significativamente la presión arterial en pacientes con choque séptico refractario, mejorando la perfusión tisular y la estabilidad hemodinámica [10]. Además del choque séptico, el azul de metileno se ha utilizado en el tratamiento de otros tipos de choque vasodilatador refractario, incluyendo el choque anafiláctico y el choque inducido por anestesia [17]. El interés del presente estudio radica en la posibilidad de contar con un arsenal adicional en el tratamiento de la hipotensión refractaria, basándonos en los antecedentes descritos [17].

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo General:

-Revisar el efecto del azul de metileno en el tratamiento hipotensión refractaria en paciente con shock cardiogénico.

### 2.2 Objetivos específicos:

- Estudiar el efecto del azul de metileno en la prevención del síndrome vasopléjico.
- Estudiar la eficacia del azul de metileno en la reducción de la mortalidad en pacientes con hipotensión refractaria con shock cardiogénico
- Comparar las diferentes dosis, frecuencias y estrategias de administración del azul de metileno.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1 Cronograma

Tabla 1. Cronograma de actividades.

Fecha	Actividad
Octubre – Noviembre 2023	Propuesta Tema TFF
Diciembre 2023 – Enero 2024	Objetivos e hipótesis
Febrero 2024	Estrategia de búsqueda y cribado
Marzo – Abril 2024	Resultados y conclusiones
Mayo – Junio 2024	Borrador TFM
Julio 2024	Defensa TFM

Elaboración propia.

### 3.2 Diseño de estudio

El diseño de estudio es una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre el uso del azul de metileno en la hipotensión refractaria de etiología cardiogénica. Para su elaboración se han seguido las directrices de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) con el fin de cumplir sus objetivos de transparencia, reproducibilidad, calidad y comparabilidad [28].



### 3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos aleatorizados con grupo control realizados en pacientes mayores de 18 años, en pacientes con síndrome vasopléjico de etiología cardiogénica, publicados en los últimos 20 años. Quedaron excluidos del estudio los ensayos clínicos que no cumplieran con las características metodológicas, llevados a cabo en animales, los ensayos en pacientes con diagnóstico de otras causas de shock refractario diferente a la cardiogénica y los pacientes pediátricos. Además de estudios duplicados y sin carácter científico.

### 3.4 Estrategia de búsqueda

Incluimos en la búsqueda los ensayos clínicos llevados a cabo en adultos y publicados en los últimos 20 años. La estrategia de búsqueda fue llevada a cabo mediante los descriptores DeCS y MeSH descritos en la tabla siguiente.

Realizamos una búsqueda bibliográfica utilizando como motores de consulta las páginas: PubMed, Scielo, Dialnet, TripDatabase.

Tabla 2. Descriptores DeCS/MeSH.

DeCS	MeSH
Azul de metileno	Methylen Blue
Shock	Hypotension
Vasoplejia	Shock
	Vasoplejia

Elaboración propia

Además, Usamos los marcadores booleanos AND y OR para establecer la fórmula de búsqueda en las páginas de PubMed, Scielo, Dialnet y TripDataBase tal como se describe en la Tabla 3. Posterior a lo cual obtuvimos un total de 37 artículos

Tabla 3. Descriptores y marcadores booleanos.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA	FILTROS	RESULTADOS

PUBMED	Methylen blue AND (hypotension OR shock OR vasoplegia)	Clinical trials and randomized controlled trial from last 20 years in adults	8
SCIELO	Methylen blue AND (hipotension OR shock OR vasoplegia)	Estudios publicados en los últimos 20 años. Artículos en journal de ciencias de la salud	12
DIALNET	Azul de metileno AND (hipotension OR shock OR vasoplejia)	Artículo de revista	2
TRIP DATA BASE	Methylen blue AND (hypotension OR shock OR vasoplegia)	Clinical trials from last 20 years	15

Elaboración propia

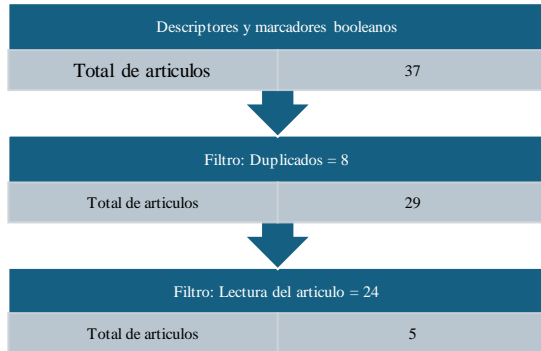
De los 37 artículos 8 de ellos estaban duplicados. Finalmente utilizamos la herramienta Rayyan para el cribado de los ensayos clínicos, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultado de cribado de ensayos clínicos.

MOTIVO	ARTICULOS EXCLUIDOS
Diseño de estudio	6
Objetivo del estudio	11
Población	6
Tipo de publicación	1

Elaboración propia

Figura 1. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda.



Elaboración propia

### 3.5 Evaluación de la calidad metodológica de los artículos.

Para valorar la calidad de los ensayos clínicos utilizamos la escala Jadad o sistema de puntuación de calidad de Oxford. El cuestionario otorga una puntuación de 0 a 5 puntos. Un ensayo clínico es considerado de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3. Teniendo en cuenta esta premisa los resultados que obtuvimos son los que identificamos en la Tabla 5.

Tabla 5. Escala Jadad de calidad de ensayos clínicos.

	Pregunta	Puntuación	Maslow et. Al [18]	Cho e. al. [19]	Levin al. [20]	Ozal Al [17]	Levin et. Al [10]
1	¿El estudio se describe como aleatorizado (o randomizado)?	Sí: 1 punto No: 0 puntos	1	1	0	1	0
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de	Sí: 1 punto	1	1	1	1	1

Comentado [AR1]: Es mejor poner:

Ramirez A. et. al. [8]  
Saiz V. et al. [9]  
Etc.

	aleatorización y este método es adecuado?	No: 0 puntos					
3	¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?	Sí: 0 punto No: -1 punto	0	0	0	0	0
4	¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí: 1 punto No: 0 puntos	0	1	1	0	0
5	¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado?	Sí: 1 punto No: 0 puntos	1	1		0	0
6	¿Es adecuado el método de enmascaramiento (o cegamiento)?	Sí: 0 puntos No: -1 punto	0	0	0	0	0
7	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	Sí: 1 punto No: 0 puntos	0	0	0	0	0
	<b>PUNTUACION</b>		<b>3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

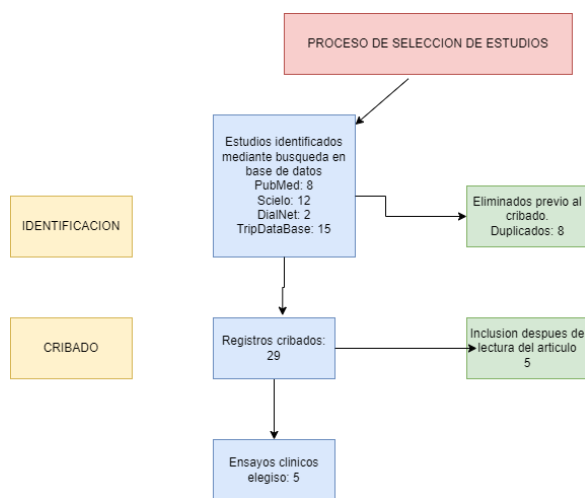
Elaboración propia

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Diagrama de flujo de la selección de estudios

Se realizó un proceso de búsqueda de artículos en las bases de datos descritas, posteriormente un cribado general y finalmente aplicamos los criterios de inclusión y exclusión. El proceso queda reflejado en la Figura 2.

**Figura 2.** Diagrama de flujo de proceso de selección y cribado de ensayos clínicos

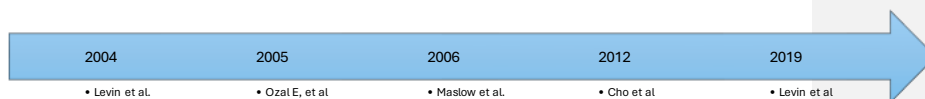


Elaboración propia

### 4.2 Características de los estudios incluidos

A continuación, incluimos gráficos que describen las características de los ensayos clínicos seleccionados en la revisión.

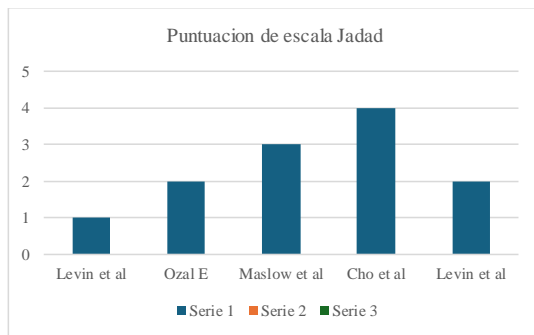
**Figura 3.** Año de publicación del estudio



Elaboración propia

Con respecto a la puntuación obtenida de cada estudio en la escala Jadad se evidencian los siguientes resultados

**Gráfico 1.** Puntuación de cada estudio en escala Jada.



Elaboración propia

**Tabla 6.** Resultados de los ensayos clínicos.

Autor y año	Objetivo	Diseño de estudio	Criterios de inclusión	Muestra	Conclusiones
Levin, Ricardo L. 2004 [10]	Analizar la incidencia del síndrome vasoplejico postoperatorio y evaluar el efecto del azul de metileno en la mortalidad de este	Ensayo clinico controlado aleatorizado	Pacientes con: Hipotensión, presiones de llenado cardiaco bajas Indice cardiaco normal o alto. Baja resistencia periférica. Requerimientos de vasoactivos	638 pacientes sometidos a cirugía cardiaca programada entre enero 2001 y junio del 2002, de los cuales 56 cumplieron los criterios de vasoplejia. 28 recibieron azul de metileno y 28 recibieron placebo	Del total de pacientes sometidos a cirugía cardiaca 27 fallecieron, de los cuales 6 cumplían criterios de vasoplejia. Concluyen que la mortalidad es mayor en quienes cumplen los cinco criterios de vasoplejia. Las 6 muertes fueron en el grupo que recibió placebo. Además, la duración del síndrome vasopléjico se redujo en los pacientes que recibieron azul de metileno.
Ozal E, Kuralay E, 2005 [17]	Determinar si el uso preoperatorio de azul de metileno puede prevenir el síndrome vasopléjico en pacientes de alto riesgo	Ensayo clinico controlado aleatorizado	Pacientes sometidos a bypass coronario de manera electiva en el Hospital Militar Gulhane entre abril 2003 – mayo 2004 y que hayan estado recibiendo heparina, IECA y bloqueadores de los canales de calcio	100 pacientes, de los cuales 50 recibieron azul de metileno 1 hora previo al procedimiento y 50 recibieron placebo	En el grupo que recibió azul de metileno hubo mayores resistencias vasculares periféricas, y menores requerimientos de norepinefrina, inotrópicos, coloides, cristaloides y transfusión sanguínea. El síndrome vasoplejico fue más frecuente en el grupo que recibió placebo.
Maslow, Andrew	Demostrar que la administración de azul de metileno reduce la incidencia y severidad de la hipotensión	Ensayo clínico controlado	Pacientes sometidos a Bypass coronario programado en el hospital	Se seleccionaron 30 pacientes, de los cuales 15 recibieron azul de metileno durante la cirugía	Aunque ambos grupos mostraron aumento de la presión arterial media y de las resistencias vasculares sistémicas, fue

D. 2006 [18]	durante el Bypass cardiaco, además de la necesidad de drogas vasoactivas		IRB que se encontraran recibiendo IECAs	de revascularización y 15 recibieron solución salina	mayor en el grupo que recibió azul de metileno. Además, tuvieron una menor necesidad de uso de drogas vasoactivas.
Cho, Jin Sun, Song. 2012 [19]	Evaluar el efecto de la administración profiláctica de azul de metileno antes de bypass cardiaco en la necesidad de uso de vasoactivos y parámetros hemodinámicos en pacientes con endocarditis infecciosa sometidos a cirugía valvular cardiaca	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	Pacientes con endocarditis infecciosa programados para realizarse cirugía valvular cardiaca, que hayan recibido tratamiento antibiótico por 4 semanas,	42 pacientes de los cuales 19 pertenecieron al grupo control y 21 al grupo azul de metileno. 2 pacientes del grupo control presentaron hipotensión refractaria a vasoactivos por lo que fueron retirados del estudio	Los parámetros hemodinámicos no variaron entre ambos grupos, además no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la necesidad de uso de vasoactivos entre ambos grupos. Los requerimientos transfusionales fueron menores en el grupo que recibió azul de metileno
Levin, Ricardo, 2019. [20]	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	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Fueron incluidos pacientes sometidos al implante de DAVI de flujo continuo (HeartMate II o HeartWare) entre enero de 2009 y enero de 2014.	Fueron incluidos 64 pacientes, 33 de los cuales recibieron AM (dosis promedio 3,5 mg/kg) y 31 pacientes representaron el grupo control.	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

Elaboración propia



### 4.3 Características de la muestra

El estudio de Levin, Ricardo L. 2004 [10] fue llevado a cabo en 56 pacientes sometidos a cirugía cardíaca de revascularización coronaria de forma electiva que cumplieron los criterios de vasoplejía. 28 recibieron azul de metileno y 28 recibieron placebo. El estudio de Ozal E, Kuralay E, 2005 [17] contó con la participación de 100 pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar de forma electiva que estuvieron recibiendo heparina, IECA y bloqueadores de los canales de calcio, de los cuales 50 recibieron azul de metileno 1 hora previo al procedimiento y 50 recibieron placebo.

El estudio de Maslow, Andrew D. 2006 [18] seleccionó 30 pacientes, de los cuales 15 recibieron azul de metileno durante la cirugía de revascularización y 15 recibieron solución salina. Los pacientes fueron sometidos a bypass cardiopulmonar de manera electiva. En el estudio de Cho, Jin Sun, Song. 2012 [19] se incluyeron 42 pacientes de los cuales 19 pertenecieron al grupo control y 21 al grupo azul de metileno. 2 pacientes del grupo control presentaron hipotensión refractaria a vasoactivos por lo que fueron retirados del estudio. Los pacientes fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria por endocarditis infecciosa.

Finalmente el estudio de Levin, Ricardo, 2019 [20] incluyó 64 pacientes, 33 de los cuales recibieron AM (dosis promedio 3,5 mg/kg) y 31 pacientes que representaron el grupo control.

### 4.4 Características de la intervención

En el estudio de Levin, Ricardo L. 2004 [10] los pacientes fueron asignados a recibir una dosis de 1.5 mg/kg de azul de metileno o placebo después de haber sido diagnosticados con síndrome vasopléjico.

El estudio de Ozal E, Kuralay E, 2005 [17] asignó pacientes a recibir azul de metileno a una dosis de 2 mg/kg durante más de 30 minutos, y administrado 1 hora antes de la intervención quirúrgica.

El estudio de Maslow, Andrew D. 2006 incluyó 30 pacientes, de los cuales 15 recibieron azul de metileno durante la cirugía de revascularización y 15 recibieron solución salina. El grupo del ensayo recibió 3 mg/kg después del inicio del bypass coronario.

Comentado [AR2]: Lo único que echo en falta en este apartado es la patología de los participantes ¿por qué los operan?

El ensayo de Cho, Jin Sun, Song. 2012 [19], incluyó 42 pacientes con endocarditis infecciosa programados para realizarse cirugía valvular cardiaca, que hayan recibido tratamiento antibiótico por 4 semanas. Recibieron azul de metileno a una dosis de 2 mg/kg 20 minutos previo al inicio de la intervención quirúrgica.

El ensayo clínico de Levin, Ricardo, 2019 [20] Los pacientes fueron aleatorizados a AM en dosis de 1,5 mg/Kg, previo a la circulación extracorpórea, seguido por una infusión de 0,5 mg/Kg/ a una hora de este.

#### **4.5 Mortalidad y prevención en síndrome vasopléjico.**

El estudio de Levin, Ricardo L. 2004 [10] incluyó pacientes que cumplieren los criterios de síndrome vasopléjico que incluyeron: Hipotensión, presiones de llenado cardiaco bajas índice cardiaco normal o alto. Baja resistencia periférica. Requerimientos de vasoactivos. Del total de pacientes sometidos a cirugía cardiaca 27 fallecieron, de los cuales 6 cumplían criterios de vasoplejia. Concluyen que la mortalidad es mayor en quienes cumplen los cinco criterios de vasoplejia. La mortalidad en quienes recibieron azul de metileno para tratar el síndrome vasopléjico fue de 0 vs 21.4% de quienes recibieron placebo.

El estudio de Ozal E, Kuralay E, 2005 [17] la incidencia de síndrome vasopléjico fue de 0% vs 26% en el grupo control. Seis pacientes del grupo control presentaron síndrome vasopléjico refractario a vasoactivos, de los cuales 2 fallecieron. Además, uno presento un stroke.

Tanto en el estudio de Maslow como en el de Cho no se describieron muertes en ninguno de los grupos de estudio. Sin embargo, mientras el estudio de Maslow demostró una disminución en la prevalencia del síndrome vasopléjico en los pacientes que recibieron azul de metileno, el estudio de Cho no encontró diferencias significativas entre ambos grupos.

## **5. DISCUSION**

Los efectos farmacológicos del azul de metileno sobre el endotelio ha sido objeto de estudio creciente, sobre todo en casos de shock séptico. Con respecto al uso en indicaciones más particulares tales como el síndrome vasopléjico la revisión sistémica que llevamos a cabo nos invita a plantearnos las siguientes cuestiones:

### **5.1 Efecto del azul de metileno en el tratamiento del síndrome vasopléjico en pacientes sometidos a cirugías cardíacas.**

Un ensayo clínico (21) Kofidis et al. (2001) observaron que el azul de metileno administrado a pacientes con síndrome vasopléjico después de cirugía cardíaca mejoró significativamente la hemodinámica, reduciendo la necesidad de altas dosis de catecolaminas para mantener la presión arterial. Un metaanálisis realizado por Lenglet et al. (2011) (22) concluyó que el azul de metileno es eficaz para aumentar la presión arterial y reducir la necesidad de vasopresores en pacientes con síndrome vasopléjico tras cirugía cardíaca. Sin embargo, también se señaló la necesidad de más estudios controlados para confirmar estos hallazgos y establecer protocolos de dosificación. Los resultados indican que el azul de metileno puede ser una herramienta de utilidad clínica en pacientes con síndrome vasopléjico, tomando en consideración las actuales indicaciones de su uso, tales como la metahemoglobinemia resultan relevante llevar a cabo estudios con muestras más grandes de pacientes.

### **5.2 Efecto del azul de metileno en la prevención del síndrome vasopléjico en pacientes sometidos a cirugías cardíacas.**

Diversos estudios han investigado la eficacia del azul de metileno en la prevención del síndrome vasopléjico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por ejemplo, un estudio realizado por Leyh et al. (2003) (23) mostró que la administración profiláctica de azul de metileno redujo significativamente la incidencia de síndrome vasopléjico en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo, el estudio llevado a cabo por Cho Jin (2012) (19), no refleja los mismos resultados, pues no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mejoría de parámetros hemodinámicos y en la necesidad del uso de drogas vasoactivas. Un metaanálisis llevado a cabo por Methylene Blue Research Group (2010) (24) concluyó que el uso profiláctico del azul de metileno puede disminuir la incidencia de síndrome vasopléjico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo, también destacó la necesidad de estudios adicionales para confirmar estos resultados y optimizar las estrategias de dosificación.

### **5.3 Efectos del azul de metileno en la reducción de la mortalidad del síndrome vasopléjico.**

En estudios como los realizados por Leone et al. (2003) y Grau et al. (2010), se ha demostrado que el azul de metileno mejora significativamente la presión arterial y reduce la necesidad de vasopresores en pacientes con síndrome vasopléjico [29][30].

Estos estudios han reportado una reducción significativa en la mortalidad en el grupo tratado con azul de metileno en comparación con los controles. Por ejemplo, en el estudio de Leone et al., la mortalidad se redujo del 25% al 15% con el uso de azul de metileno [29].

### **5.4 Estrategias de administración del azul de metileno**

El azul de metileno puede ser administrado mediante bolo de dosis única, mediante bomba de infusión continua, al igual que mediante protocolos estandarizados o mediante protocolos personalizados.

Los estudios han mostrado que tanto la administración en bolo como la infusión continua de azul de metileno pueden ser efectivas para elevar la presión arterial en el choque refractario. Sin embargo, la infusión continua puede proporcionar un control más sostenido y reducir la necesidad de dosis adicionales.

En estudios como el de Kwok et al. (1998), la infusión continua después de un bolo inicial resultó en una mejor estabilidad hemodinámica en comparación con un solo bolo [31].

### **5.5 Limitaciones**

Durante la realización de la presente revisión hallamos como principal limitación la ausencia de ensayos clínicos con muestras poblacionales representativas, pues al ser pacientes que requieren cuidados quirúrgicos y posquirúrgicos complejos requieren mayor personal para su monitorización estricta. Además, los ensayos clínicos llevados a cabo son en su mayoría de pobre calidad científica de acuerdo con la escala de Jadad.

Existen variaciones en los diseños de los estudios, las dosis administradas y las poblaciones de pacientes, lo que puede influir en la generalización de los resultados.

Comentado [AR3]: Excelente comentario!

## 6. CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática podemos concluir que:

- El azul de metileno demostró ser útil en el tratamiento de la hipotensión refractaria en pacientes sometidos a cirugías cardíacas.
- El azul de metileno reduce la incidencia y mortalidad del síndrome vasopléjico en pacientes sometidos a bypass coronario cuando es administrado tanto antes de la cirugía como en el transoperatorio. Mejora además los parámetros hemodinámicos, así como la necesidad de uso de vasoactivos, lo que lo ubica como una herramienta terapéutica útil en el tratamiento del mismo.
- Los pacientes sometidos a cirugías cardíacas que se encuentran en alto riesgo de desarrollar síndrome vasopléjico se benefician de la administración profiláctica de azul de metileno, evidenciando disminución en la mortalidad y mejoría en los parámetros hemodinámicos.
- Existen varias pautas de administración del azul de metileno, sin embargo, no existe una pauta estandarizada para su uso en el tratamiento del síndrome vasopléjico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, sin embargo las pautas utilizadas en los ensayos clínicos demuestran resultados favorables con respecto a prevención y reducción de la mortalidad por síndrome vasopléjico independientemente de las dosis administradas. Se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima del azul de metileno.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829-837.
2. Moncada, S., & Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England Journal of Medicine*, 329(27), 2002-2012.
3. Alderton, W. K., Cooper, C. E., & Knowles, R. G. (2001). Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochemical Journal*, 357(3), 593-615.
4. Schirmer, R. H., Adler, H., Pickhardt, M., & Mandelkow, E. (2011). "Lest we forget you—methylene blue...". *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2325.e7-2325.e16.

5. Clifton, J., & Leikin, J. B. (2003). Methylene blue. *American Journal of Therapeutics*, 10(4), 289-291.
6. Mayer, B., & Hemmens, B. (1997). Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends in Biochemical Sciences*, 22(12), 477-481.
7. Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, cvC., ... & Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795-1815.
8. Vincent, J. L., & De Backer, D. (2013). Circulatory shock. *The New England Journal of Medicine*, 369(18), 1726-1734.
9. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Dellinger, R. P. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304-377.
10. Levin, R. L., Degrange, M. A., Bruno, G. F., Del Mazo, C. D., Taborda, D. J., Griotti, J. J., & Boullón, F. J. (2004). Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 77(2), 496-499.
11. Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. (1998). Nonenzymatic nitric oxide production in humans. *Nitric Oxide*, 2(1), 1-7.
12. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810.
13. Hochman, J. S., Buller, C. E., Sleeper, L. A., Boland, J., Dzavik, V., Sanborn, T. A., ... & Webb, J. G. (2006). Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(3), 1063-1070.
14. Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Guin, F., Lepoutre, A., ... & Vignon, P. (1995). Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA*, 274(12), 968-974.

15. Jang, D. H., Nelson, L. S., & Hoffman, R. S. (2013). Methylene blue in the treatment of refractory shock in a poisoned patient. *Resuscitation*, 84(5), 783-784.

17. Ozal, E., Kuralay, E., Yildirim, V., Kilic, S., Bolcal, C., Küçükarslan, N. Tatar, H. (2005). Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 79(5), 1615-1619.

18. Maslow, A. D., Stearns, G., Butala, P., Schwartz, C. S., Gough, J., & Singh, A. K. (2006). The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia*, 103(1), 2-8

19. Cho, J. S., Song, J. W., Na, S., Moon, J.-H., & Kwak, Y. L. (2012). Effect of a single bolus of methylene blue prophylaxis on vasopressor and transfusion requirement in infective endocarditis patients undergoing cardiac surgery. *Korean Journal of Anesthesiology*, 63(2), 142-148.

20. Levin, R. L., Degrange, M. A., Bruno, G. F., Del Mazo, C. D., Taborda, D. J., Griotti, J. J., & Boullon, F. J. (2004). Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 77(2), 496-499.

21. Kofidis, T., Strüber, M., Wilhelmi, M., Simon, A. R., & Reichart, B. (2001). Observaciones sobre el efecto del azul de metileno en pacientes con síndrome vasopléjico después de cirugía cardíaca. *Journal of Cardiac Surgery*, 16(6), 500-503.

22. Lenglet, A., Donati, A., Linde-Zwirble, W. T., & Fabbri, A. (2011). Meta-análisis sobre la eficacia del azul de metileno en pacientes con síndrome vasopléjico tras cirugía cardíaca. *Anales de Medicina Intensiva*, 28(6), 329-335.

23. Leyh, R., Pils, P., Jukema, J. W., & Klein, P. (2003). Efectos de la administración profiláctica de azul de metileno en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca. *Revista Europea de Cirugía Cardiovascular*, 14(4), 354-359.

24. Methylene Blue Research Group. (2010). Uso profiláctico del azul de metileno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Grupo de Investigación sobre Azul de Metileno*, 15(2), 78-85.

25. Forstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829-837. doi:10.1093/eurheartj/ehr304
26. Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the ·NO/cGMP signaling pathway. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg.* 1999;1411(2):334-350. doi:10.1016/S0005-2728(99)00024-9
27. Lomivorotov, V. V., Efremov, S. M., Kirov, M. Y., Fominskiy, E. V., & Karaskov, A. M. (2017). Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(1), 291-308. doi:10.1053/j.jvca.2016.05.020.
28. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. doi:10.1136/bmj.n71
29. Leone, M., Asfar, P., Rademacher, P., Vincent, J. L., & Martin, C. (2003). Effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Critical Care Medicine*, 31(9), 2271-2277. doi:10.1097/01.CCM.0000084846.04516.39.
30. Grau, M. T., Piqueras, M. L., Pérez-Bello, C., Fernández, J. A., & García-Fuentes, C. (2010). Methylene blue in the treatment of vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 37(2), 456-459. doi:10.1016/j.ejcts.2009.07.011.
31. Kwok, E. S., & Howes, D. (2008). Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *Journal of Intensive Care Medicine*, 23(6), 369-375. doi:10.1177/0885066608323436.



<b>CURSO ACADÉMICO:</b> 2023/2024	
<b>Apellidos:</b> PALMA AGUILAR	<b>Nombre:</b> GISSELA TAMARA
<b>DNI:</b> Z1041934Q	
<b>TÍTULO DEL PROYECTO:</b> REVISION SISTEMÁTICA SOBRE EL USO DE AZUL DE METILENO EN LA HIPOTENSION REFRACTARIA EN SHOCK CARDIOGÉNICO	

El Prof D. Alberto Ramírez Saiz como Director<sup>(1)</sup> del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo la valoración de APTO a su contenido para su presentación y defensa ante el Tribunal:

En Valencia a \_30\_ de \_Mayo\_ de  
2024

*Firmado por ALBERTO  
RAMIREZ SAIZ (con DNI  
21009857R) el día 30/05/2024 con  
certificado electrónico.*

Fdo.:

---

<sup>(1)</sup> Si el trabajo está dirigido por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.

Universidad  
Europea de Valencia  
Facultad de  
Enfermería

Máster Universitario en Urgencias, Emergencias y  
Críticos en Enfermería