

DOI: 10.25237/revchilanstv53n5-10

Azul de metileno como tratamiento del shock refractario: Un análisis de estudios analíticos

Methylene blue as a treatment for refractory shock: An analysis of analytic studies

Edilber J. Almanza-Meza^{1,2,*} , Fabian Figueroa-Alvarez¹, Andrés Cruz-González³, Edilbert A. Almanza-Meza², Víctor Florez-García^{4,5}

¹ Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

² Grupo de Investigación Ondas, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

³ Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

⁴ Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

⁵ Joseph J. Zilber. School of Public Health, University of Wisconsin. Milwaukee. USA.

Fecha de recepción: 24 de septiembre de 2022 / Fecha de aceptación: 09 de enero de 2023

ABSTRACT

Vasoplegia is observed in different types of shock and in post-surgical states it has few treatment alternatives, so the use of methylene blue has been proposed as a coadjuvant therapy, but the indications for its use are not adequately established. Databases (PubMed, Ebscohost, Scopus, Cochrane and Lilacs) were searched for analytical studies evaluating the use of methylene blue (MB) in adult patients with refractory shock compared to standard therapy, to show the possible benefit of its use in these. Seven studies were included, 3 clinical trials and 4 cohorts, in the context of septic shock and refractory shock after cardiac surgery. All studies show an increase in mean arterial pressure, with a decrease in the use of vasopressors after the administration of methylene blue; in addition to lower morbidity and mortality, except in those studies with heterogeneous groups. Therefore, methylene blue can be considered as adjuvant therapy in patients with distributive shock refractory to vasopressors in the setting of sepsis or cardiac surgery.

Key words: Methylene blue, shock, vasoplegia, refractory.

RESUMEN

La vasoplejía se observa en diferentes tipos de shock y en estados postquirúrgicos tiene pocas alternativas de tratamiento, por lo que se ha propuesto el uso de azul de metileno como terapia coadyuvante, pero las indicaciones sobre su uso no se encuentran adecuadamente establecidas. Se realizó una búsqueda en las bases de datos (PubMed, Ebscohost, Scopus, Cochrane y Lilacs) de estudios analíticos que evaluaron el uso de azul de metileno (AM) en pacientes adultos con shock refractario en comparación con la terapia estándar, para mostrar el posible beneficio de su uso en estos. Se incluyeron siete estudios, 3 ensayos clínicos y 4 cohortes, en el contexto de shock séptico y shock refractario posterior a la realización de cirugía cardíaca. Todos los estudios muestran un aumento de la presión arterial media, con un descenso del uso de vasopresores tras la administración del azul de metileno; además, de una menor morbimortalidad, excepto en aquellos estudios con grupos heterogéneos. Por tanto, el azul de metileno puede considerarse como terapia coadyuvante en pacientes con shock distributivo refractario a vasopresores en el escenario de sepsis o cirugía cardíaca.

Palabras clave: Azul de metileno, shock, vasoplejía, refractario.

Edilber J. Almanza-Meza

ealmanzam@unicartagena.edu.co

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-1685>

ISSN: 0716-4076



Introducción

El shock es una entidad clínica de alto interés en medicina. Es definido como un síndrome clínico caracterizado por hipoperfusión que resulta en disfunción severa de órganos vitales. Esta situación clínica puede ser causada por múltiples entidades como son: sepsis, anafilaxia, insuficiencia suprarrenal, shock inducido por fármacos, vasoplejía de derivación cardiopulmonar, entre muchas otras[1],[2]; y pese a tener un curso variable, siempre culmina en la muerte celular si no se identifica y se maneja a tiempo[3].

Los shocks se han clasificado según su naturaleza hemodinámica en distributivo, cardiogénico, obstructivo e hipovolémico. *El shock distributivo* se caracteriza por alteración de la resistencia vascular sistémica, con la subsecuente redistribución de líquidos entre el espacio intravascular y el intersticio, disminución del volumen circulante efectivo y las presiones de llenado, y aumento compensatorio del gasto cardíaco[4]. En este tipo de shock se incluyen el shock séptico, anafiláctico, asociado a pancreatitis, insuficiencia suprarrenal y quemaduras. *El shock cardiogénico* generalmente producido por el infarto agudo del miocardio y se caracteriza por depresión de la contractilidad miocárdica, que resulta en una hipoperfusión severa, disminución del gasto cardíaco con posterior vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular sistémica[4]. Se ha identificado que los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan una respuesta inflamatoria elevada con posterior producción de especies de nitrógeno reactivo derivadas del NO y desarrollo de vasodilatación. *El shock obstructivo* se relaciona con gasto cardíaco reducido secundario a una causa extracardiaca, como en el caso del neumotórax a tensión, el taponamiento cardíaco, el tromboembolismo pulmonar, entre otras[4]. *El shock hipovolémico* hace referencia a la disminución de al menos el 30% del retorno del flujo sanguíneo afectando el transporte de oxígeno, nutrientes y alterando la perfusión tisular conllevando a isquemia. caracterizado por una precarga baja con un gasto cardíaco bajo y un aumento de las resistencias vasculares[4].

La vasoplejía es un estado hemodinámico que se caracteriza por vasodilatación alta asociada a hipotensión severa, un gasto cardíaco normal o aumentado, presiones de llenado disminuidas y resistencia vascular sistémica aumentada[5],[6]. Ella puede presentarse en el 50% de los pacientes con shock séptico[8], en el 45% de los pacientes que presentan shock tras la colocación de un dispositivo de asistencia ventricular y hasta en 10% de los pacientes posoperatorios de cirugía cardíaca[1]. También se han descritos varios reportes de casos en pacientes con shock anafiláctico[9]. El shock hipovolémico ni el obstructivo se relacionan con la vasoplejía en sus etapas iniciales; sin embargo, en estadios avanzados de hipoperfusión la pueden desarrollar. Todos los tipos de shocks son dinámicos y pueden evolucionar a un componente mixto, con posterior hipoperfusión prolongada, disfunción endotelial y vasoplejía[4]; con una mortalidad estimada entre 11% a 17%[10].

Cuando la vasoplejía continúa a pesar de la adecuada resuscitación volumétrica y el uso de vasopresores se conoce como *shock refractario*[7]. La fisiopatología del shock refractario incluye disfunción endotelial que condiciona a una desregulación del balance de síntesis/liberación de óxido nítrico (NO) y la activación de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs) del músculo liso endotelial[1],[6]. El tratamiento del shock refractario

incluye la administración de vasopresores y moderadores, entre los vasopresores se encuentran las catecolaminas, que usualmente son de primera línea en pacientes con shock séptico. La adrenalina tiene más efecto sobre los receptores beta-1 que la noradrenalina, produciendo un efecto inotrópico positivo con aumento de la frecuencia cardíaca, que aumenta el consumo de oxígeno del miocardio y predispone a una mayor probabilidad de arritmias, efecto no deseable en pacientes postcirugía cardíaca. La noradrenalina tiene más efecto sobre los receptores alfa, siendo más vaso selectivo. La vasopresina que actúa en los receptores V1 del músculo liso vascular. En caso de no lograr metas hemodinámicas con un agente, es recomendado añadir un segundo agente con diferente mecanismo de acción[11]-[14].

Los agentes moderadores pretenden disminuir la cantidad de vasopresores para lograr un estado hemodinámico satisfactorio, en este grupo se encuentra el ácido ascórbico, que actúa como cofactor para producción endógena de catecolaminas y como antioxidante, teniendo como reacción adversa la hiperoxaluria, por lo cual, suele darse en conjunto con tiamina, que previene la conversión de ácido ascórbico a oxalato. También, se encuentran los glucocorticoides, que dentro de sus múltiples mecanismos de acción se encuentra el aumento de la expresión de receptores de catecolaminas. El azul de metileno (AM), que evita la formación de NO y aumenta la guanosina 3',5'-monofosfato cíclica (cGMP), disminuyendo la vasodilatación[11].

El AM (C16H18Cl N3S) es una molécula soluble que genera inhibición directamente en óxido nítrico sintetasa (NOS) y la GCs, por lo tanto, evita la formación de NO, aumenta la cGMP, y disminuye la vasodilatación. Al optimizar el balance vasodilatación/vasoconstricción, en teoría, disminuye el requerimiento de vasopresores en pacientes con shock refractario[1]. La dosis recomendada no se ha estandarizada y oscila entre bolos de 1 a 2 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 20 a 60 minutos, y en algunos casos se puede continuar una infusión continua o repetir los bolos a los 30 minutos[7],[15].

Existen muchos reportes de casos y estudios observacionales que muestran el beneficio del AM en paciente que presentaban shock refractario. Los resultados de las cohortes y los ensayos clínicos reportan un beneficio en la mejoría de parámetros hemodinámicos, el tiempo de estancia en UCI, el descenso de la necesidad de vasopresores, en la presentación de complicaciones e incluso en la mortalidad. Estos factores implican beneficios en la morbimortalidad y en el costo efectividad. La ausencia de recomendaciones claras en las guías de práctica clínica sobre el uso del AM para identificar su posible beneficio como coadyuvante al tratamiento vasopresor en los pacientes con shock refractario/vasopléjico obliga hacer la revisión de estudios analíticos sobre este tema.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica empleando los siguientes términos MeSH: Methylene Blue, Shock y Vasoplejía; con sus respectivos Entry terms. La palabra clave Refractory y Refractories no están incluidas en la lista de «MeSH» de PubMed, pero se empleó para aumentar el alcance de los estudios. Se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE/PubMed, Ebscohost, Scopus, Cochrane y Lilacs. Igualmente, se realizó

una búsqueda manual de los artículos referenciados en las revisiones o metaanálisis encontrados.

Utilizando el diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios. Se incluyeron los estudios de cohorte o ensayos clínicos que comparaban *el uso de AM contra las estrategias de reanimación habitual* (fluidoterapia y vasoactivos), en pacientes mayores de 18 años que presentaron shock refractario/vasopléjico de cualquier etiología. Se incluyeron todos los estudios publicados hasta el 31/12/2021, sin restricción con el idioma. Se excluyeron aquellos estudios con método epidemiológico incorrecto, PICO incorrecto, que no se pudo obtener acceso al artículo completo y estudios que comparaban el uso de AM con otros medicamentos.

Los datos obtenidos fueron cribados de forma independiente, a través de un documento de Excel. Inicialmente los datos usados fueron: el autor, año de publicación, tipo de estudio y contexto clínico. De las publicaciones que cumplieron los criterios preliminares establecidos se analizó la población, tamaño y característica de la muestra, los cambios hemodinámicos (presión arterial media, frecuencia cardíaca, resistencia vascular sistémica/índice de resistencia vascular sistémica, gasto cardíaco/índice de gasto cardíaco, trabajo sistólico del ventrículo izquierdo, trabajo sistólico del ventrículo derecho), el requerimiento de vasopresores, la morbilidad (falla renal, terapia de reemplazo renal, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica y sepsis), los días de estancia en UCI y la mortalidad general.

Resultados

Se identificaron 1.666 registros por búsqueda bibliográfica, 160 registros a través de búsqueda manual. Se analizaron 227 títulos y resúmenes debido a la eliminación de los registros duplicados y con poca relevancia. De la selección de los artículos publicados entre los años 2001 y 2021 que se representa en la Figura 1. Se escogieron 42 artículos en inglés y 1 en español para análisis de texto completo; de los del idioma inglés 12 fueron excluidos por no tener grupo control y 6 por realizar comparación con otro medicamento.

En este informe se presenta la síntesis cuantitativa de 7 ensayos clínicos escogidos al azar de atención apacientes con shock distributivo, shock séptico refractario, y en pacientes sometidos cirugía cardíaca que comparan el AM contra solución salina y de cohortes observacionales que lo comparan con aquellos pacientes que no lo recibieron.

En la Tabla 1 se sintetizan las características de 7 estudios incluidos en la revisión y en la Tabla 2 se muestran los principales desenlaces de ellos.

AM en el tratamiento del shock distributivo refractario

En el 2001, se publicó un estudio sobre los efectos del AM en pacientes con shock séptico refractario, en él se aleatorizaron 20 pacientes a recibir solución salina o AM[16]. El AM elevó las cifras tensionales y un descenso de requerimiento de vasopresores (norepinefrina, epinefrina y dopamina hasta en un 87%, 81% y 40%, respectivamente), mejoró el trabajo de los ventrículos y disminuyó la frecuencia cardíaca. La mortalidad a los 21 días y duración de la estancia en la UCI permaneció

igual. En el 2016, se publicó otro ensayo utilizando una muestra aleatoria de 60 pacientes para recibir AM o solución salina isotónica[17], los pacientes que recibieron infusión de AM presentaron un aumento progresivo y mayor de cifras tensionales (22% contra 9,2%, $p < 0,05$) manteniéndose este efecto hasta las 72 h; además de un descenso de la dosis de norepinefrina (86% contra 56%, $p < 0,05$), aclaramiento del lactato mayor 33% contra 29% ($p < 0,05$), y una diferencia de mortalidad alta y a los 21 días del 16,6% ($p < 0,05$).

En 2013, se publicó un análisis retrospectivo de 226 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) que desarrollaron vasoplejía y se clasificaron de acuerdo con la administración de AM[18]. El grupo de pacientes que recibió AM tuvo mayores tasas de morbilidad (OR: 6,95, IC95% 2,83-17,1, $p < 0,001$), lesión renal aguda (OR: 3,61, IC 95% 1,76-7,31, $p < 0,001$), morbilidad pulmonar (2,32, IC 95% 1,18, 4,56, $p = 0,014$). También tuvieron mayor duración del soporte vasopresor (6 (2, 13) contra 3 (2, 5), $p = 0,002$) y mayor cantidad de días en la unidad de cuidados intensivos (9 (5, 23) contra 5 (3, 8), $p = 0,001$).

En el 2018, se dio conocer un estudio con 28 pacientes con vasoplejía posterior a derivación cardiopulmonar que recibieron AM contra controles históricos que no lo recibieron[19]. El AM mejoró rápidamente los parámetros hemodinámicos (presión arterial media, índice cardíaco, índice de resistencia vascular sistémica y lactato), un tiempo hasta la mejora de la vasoplejía menor ($8,2 \pm 2,6$ contra $29,7 \pm 6,4$, $p = 0,00$), acortó el tiempo para interrumpir los vasopresores ($22,6 \pm 5,2$ contra $55,3 \pm 9,4$, $p = 0,00$), presentaron una menor incidencia de insuficiencia renal (32,1% contra 7,1%, $p = 0,04$), bajo el tiempo de estancia en UCI ($12,4 \pm 3,7$ contra $7 \pm 1,4$, $p = 0,03$) y los días de hospitalización ($19,5 \pm 2,4$ contra $10,9 \pm 3,2$, $p = 0,05$) y menor mortalidad a los 30 días (3,6% contra 21,4%, $p = 0,04$).

Un ensayo clínico publicado en 2004, con 56 pacientes que sufrían vasoplejía refractaria posterior a una cirugía cardíaca se aleatorizaron para recibir AM o placebo[20]; los pacientes que recibieron AM presentaron una resolución rápida de la vasoplejía, siendo menor de 2 h y se presentó una menor mortalidad (0% contra 21,4%; $p = 0,01$), menor eventos de lesión renal aguda (0% contra 14,3%, $p = 0,05$) o insuficiencia renal (0% contra 14,3%, $p = 0,05$), sepsis (0% contra 25%, $p = 0,005$), neumopatías (0% contra 14,3%, $p = 0,005$), arritmias supraventriculares (7,1% contra 28,6%, $p = 0,005$) y falla multiorgánica (0% contra 25%, $p = 0,005$).

En estudios publicados en el 2021, uno comparó 27 pacientes que recibieron AM por shock vasopléjico posterior a la colocación de dispositivo de asistencia ventricular izquierda contra 41 pacientes que no se le administró[21]. En los pacientes que recibieron AM se encontró una disminución de la presión venosa central y presión media de la arteria pulmonar a partir de 6 a 7 h de su administración y un descenso temprano de la norepinefrina (141 ng/kg/ min (IC 95% 81-201 ng/kg/min) a 117 ng/kg/min (IC 95% 58-176 ng/kg/ min; $p = 0,022$) y un descenso tardío de vasopresina de 4,8 U/h (IC 95%, 3,8-5,8 U/h) a 4,0 U/h (IC %, 2,8-5,1 U/h) ($p = 0,004$). La morbilidad, estancia en UCI y mortalidad no fue estadísticamente significativa. Otro comparó 311 pacientes con más comorbilidades y complicaciones perioperatorias que desarrollaron síndrome vasopléjico posterior a una cirugía cardíaca y recibieron AM contra 202 pacientes que no lo recibieron[22]. En el grupo de AM se encontró

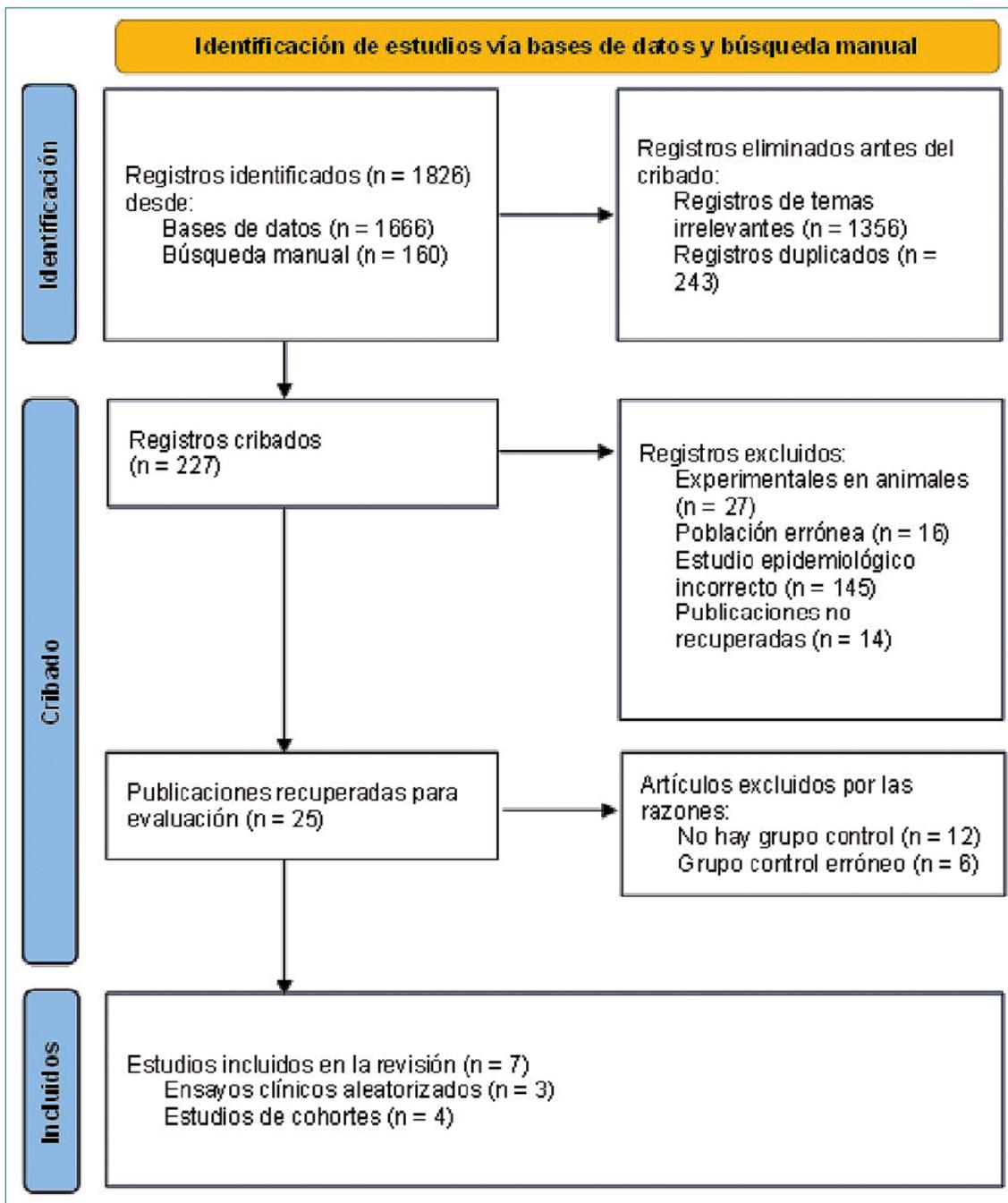


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios.

un aumento de la presión arterial media de 6 mm Hg (65 + 0,5 mm Hg a 71 + 0,5 mm Hg) en 3 h ($p < 0,05$) y un descenso en la dosis de la norepinefrina a la hora de haber sido administrado; se asociaron a mayor morbilidad, lesión renal aguda (42% contra 15%, $p = 0,001$), enfermedad cerebrovascular (48% contra 17%, $p = 0,001$), insuficiencia respiratoria (27% contra 3%, $p = 0,001$), sepsis (9% contra 4,5%, $p = 0,001$), falla multiorgánica (13% contra 4%, $p = 0,001$), mayor días de estancia en UCI (26 ± 29 contra 16 ± 6, $p = 0,001$) y mortalidad (18% contra 5%, $p = 0,001$).

Un estudio manifestó que la piel y la orina tornaron a gris azulado después de 4 días de suministrar el AM[16].

Discusión

El *shock distributivo* no juega un papel fundamental en el desarrollo del shock séptico, ya que los mediadores de la inflamación estarán presentes de una manera desregulada, favoreciendo la vasodilatación[23]. Y en pacientes postquirúrgicos de

Tabla 1. Características de algunos estudios incluidos en la revisión

Ref. I Diseño del estudio	Población incluida	Definición de vasoplejía	Intervención/Control
Kirov, 2001[16] Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto	Inclusión: Pacientes con sepsis severa diagnosticados <24 h antes de la aleatorización Exclusión: < 18 años, embarazadas o que recibían corticosteroides, inmunosupresores o quimio, y aquellos con una enfermedad subyacente irreversible conocida, como neoplasias en etapa terminal	Sepsis grave PAM < 70 mm Hg > = 30 min a pesar de la reanimación con líquidos, o con necesidad de infusión de DP > 5 µg/kg/min y/o NE >0,05 µg/kg/min y lo E >0,05 µg/kg/ min durante al menos 30 minutos para mantener la PAM entre 70 y 90 mm Hg	Intervención: AM 2 mg/kg, seguida 2 h más tarde por infusión a velocidades crecientes escalonadas de 0,25, 0,5, 1 y 2 mg/kg/h que se mantuvieron durante 1 h P y placebo (SSN)
Aguilar, 2016[17] Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto	Inclusión: Pacientes entre 18 y 65 y 65 años, con Shock séptico al ingreso Exclusión: Alergia conocida a algún fármaco, mujeres embarazadas, o sin acceso venoso central	Todos los pacientes tenían NE (I: 0,67 mcg/kg/rmin y c de 0,65 mcg/kg/min)	Intervención: 2 mg/kg durante 60 min Control: NE y placebo (SSN)
Levin, 2004[20] Ensayo clínico aleatorizado	Inclusión: Pacientes con vasoplejía refractaria posterior a una cirugía cardíaca Exclusión: Bypass coronario sin ECMO, endocarditis bacteriana, disección aórtica y procedimientos urgentes/emergentes	PAM<50 mm Hg PVC< 5 mm Hg PCCP < 10 mmHg IC > 2,5 l/min/m ² RVS < 800 dinas/s/cm 5 Requerimientos de vasopresores	Intervención: AM 1,5 mg/kg durante 1 hora Control: NE y placebo (SSN)
Weiner, 2013[18] Cohorte retrospectiva	Inclusión: Pacientes sometidos a cirugía cardíaca con ECMO que desarrollaron vasoplejía	NE > 200 mcg/kg/min VP > 2 UI/h	Intervención: AM 2 mg/kg seguida por una infusión de 0,5 mg/kg/h durante 6 h Control: NE y VP
Habib, 2018[19] Estudio retrospectivo observacional histórico de control apareado	Inclusión: Pacientes con vasoplejía Exclusión: < 18 años, embarazadas, decisión de limitación de cuidados, fracaso para insertar el catéter de la arteria pulmonar, Shock cardiogénico, Pacientes con una FEVI < 35%, Shock séptico	PAM < 50 mm Hg PYC < 5 mm Hg y PCCP < 10 IC > 2,5 l/min/m ² , RVS < 800 dina/s/cm 5 o IRVS < 1.500 dina/s/cm 5/m ² Puntaje inotrópico vasoactivo 2:50	Intervención: AM 2 mg/kg durante 30 min (n = 5), seguido de una infusión de 0,5-1 mg/kg/h si era necesario (n = 23) Control: NE y/ VP (controles históricos)
Saha, 2021[21] Cohorte retrospectiva	Inclusión: Pacientes que desarrollaran vasoplejía posterior colocación de dispositivo asistencia ventricular Exclusión: Si recibían AM durante la derivación cardiopulmonar, después de 48 h, shock séptico	> 1 de los siguientes: NE >0, 15 mcg/kg/min VP > 4 U/h E >0, 150 mcg/kg/min DP > 10 mcg/kg/min	Intervención: AM 1-2 mg/kg en 30 min (n = 21); segunda dosis de 1 2 mg/kg por más de 60 min de ser necesario (n = 6) Control: NE, VP, E y/o DP
Petermichl, 2021[22] Cohorte retrospectiva	Inclusión: pacientes que desarrollaron síndrome vasopléjico posterior a una cirugía cardíaca Exclusión: Administración múltiple de AM, o después de > 24 h después del ingreso en la UCI, embarazadas, sepsis o con datos insuficientes o faltantes	Necesidad de vasopresores PAM: < 70 mm Hg durante 2 h o Intervención: AM 2mg/kg en bolo IRVS < 600 dinas/s/crn/m ² IC > 2,5 L/min (89%) Sin hipovolemia < 48 min tras la cardiopulmonar	Control: NE, VP, E y/o DP derivación cardiopulmonar (1 1o/o) o infusión continua 51 ± 28

C: Control; CEC: Circulación Extracorpórea; DH : Dobutamina; DP: Dopamina; E: Epinefrina; ECMU: Oxigenación por membrana extracorpórea; ECV: Enfermedad cerebrovascular; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FMO: Falla multiorgánica; I: Intervención; IC: Índice cardíaco; IR: Insuficiencia respiratoria; IRSV: Índice de resistencia vascular sistémica; LRA: Lesión renal aguda; M: Masculino; NE: Norepinefrina; PAM: Presión arterial media; PCCP: Presión en Cuña Capilar Pulmonar; PVC: Presión venosa central; Ref.: Referencia; RVS: Resistencia vascular sistémica; SSN: Solución salina; TRR: Terapia de reemplazo renal; UCI: Unidad de cuidados intensivos; VP: Vasopresina; #: Número de pacientes..

Tabla 2. Principales desenlaces de algunos estudios

Kirov, 2001	Hemodinamia	- PAM (mm Hg): C: 79,6 ± 12,1 AM: 76,3 ± 16, 1 h: C: 82,5 ± 17,2 AM: 86,5 ± 13,6 - IC (Umin/m ²): C: 4,7 ± 1,7 AM: 4,6 ± 1,4, 1 h: C: 4,2 ± 1,3 AM: 4,4 ± 1,4 - IRVS (dina/s/cm 5/m ²): C: 1371 ± 421 AM: 1.302 ± 389, 1 h: C: 1.530 ± 466 AM: 1.565 ± 349 La infusión de AM redujo el requerimiento de norepinefrina, epinefrina y dopamina hasta en 87%, 81o/o v 40%, respectivamente
	Morbilidad	N/A
	Estancia en UCI	AM: 6,4 ± 4, C: 6,1 ± 4,5 p = 0,69
Aguilar, 2016	Mortalidad	AM: 5/10 (50%), C: 7/ 10 (70%), a los 28 días (p = 0,65)
	Hemodinamia	- AM aumenta PAM con respecto al grupo control (22% versus 9,2%, p: < 0,05), manteniéndose de forma continua hasta las 72 h - Mayor descenso de la dosis de noradrenalina en el grupo AM a las 6 h (86% versus 56%, diferencia 33%, p < 0,05)
	Morbilidad	N/A
Levin, 2004	Estancia en UCI	N/A
	Mortalidad	AM: 20%, C: 36,6% (p < 0,05) al alta v 21 días
	Hemodinamia	AM: 28/28 resolvió la vasoplejia en 2 h. C: 8/28 tenían una evolución de más de 48 h (28,6%) - LRA: AM: 0/28, C: 4/28 (14,3%), p = 0,05 - TRR: AM: 0/28, C: 2/28 (7,14%), p = NS
Weiner, 2013	Morbilidad	- ECV: AM: 0/28, C: 1/28 (3,6%), p = NS - IR: AM: 0/28, C: 4/28 (14,3%), p = 0,05 - S: AM: 0/28, C: 7/28 (25%), p = 0,005 -FMO: AM: 0/28, C: 7/28 (25%), p = 0,005
	Estancia en UCI	> 48 horas: AM: 0/28, C: 8/28 (28,6%), p = 0,002
	Mortalidad	AM: 0/28, C: 6/28 (2 1,4%), p = 0,01 al alta
Habib, 2018	Hemodinamia	N/A - LRA: AM: 35,1%, C: 13%, OR: 3,61 (1,76-7,31) p < 0,001
	Morbilidad	- ECV: AM: 8,8%, C: 4,7%, OR: 1.944 (0,61-6,17) p = 0,322 - Sepsis: AM: 1: 26,3%, C: 15,4%, OR: 1,96 (0,95-4,05) p = 0,064
	Estancia en UCI	AM: 9 (5,23), C: 5 (3-8) p = 0,001
Saha, 2021	Mortalidad	AM: 45,6 %, C: 15,4%, OR: 4,61 (2,37-9) p < 0,001 al alta
	Hemodinamia	- Tiempo hasta la mejora de la vasoplejía (horas): AM: 8,2 ± 2,6 C: 29,7 ± 6,4, p = 0,00 - Retiro del vasopresor (horas): 1: 22,6 ± 5,2, C: 55,3 ± 9,4, p = 0,00 - Hubo mejoría más rápida de parámetros hemodinámicos (IC, PAM, IRVS, lactato) entre el grupo AM a casi 4 a 8 h - LRA: AM: 2/28 (7,1o/o), C: 9/28 (32,1o/o), p = 0,04
	Morbilidad	- TRR: AM: 2/28 (7,1%), C: 6/28 (21,4%), p = 0,3 - ECV: AM: 3/28 (10,7%), C: 4/28 (14,2%), p = 1
Petermichl, 2021	Estancia en UCI	AM: 7 ± 1,4, C: 12,4 ± 3,7, p = 0,03
	Mortalidad	AM: 1/28 (3,6%), C: 6/28 (21,4%), p = 0,04 a los 30 días
	Hemodinamia	- PVC, PMAP comenzaron a disminuir de 6 a 7 h después de la administración de AM - Descenso de vasopresor: NE bajo de 141 ng/kg por min (95% intervalo de confianza [IC], 81-201 ng/kg por min) a 1,17 ng/kg por min (95% IC, 58-176 ng/kg por min; p = 0,022) en las 3 h. Una disminución de VP de 4,8 U/h (IC del 95 %, 3,8-5,8 U/h) a 4,0 U/h (IC del 95%, 2,8-5, 1 U/h) (p = 0,004) a partir de las 7 h - TRR: AM: 5/27 (18,5%), C: 5/41 (12,2%), p = > ,502
Petermichl, 2021	Morbilidad	- ECV: AM: 1.127 (3,7%), C: 2/41 (4,9%), p = > ,99 - Sepsis: AM: 2/27 (7,4%), C: 5/41 (12,2), p = > ,694
	Estancia en UCI	AM: 14 (8,5-22,5), C: 10(7-16), p = > ,99
	Mortalidad	AM: 5/27 (11,1%), C: 4/41 (9,8%), p = > ,99 al alta
Petermichl, 2021	Hemodinamia	- Aumento 65 + 0,5 mm Hg en el punto de tiempo - 1 a 71 + 0,5 mm Hg a las 2 h (p < 0,05) - La tasa de infusión continua de norepinefrina disminuyó desde 1 h - LRA: AM: 130/311 (42%), C: 30/202 (15%), p = 0,001 - TRR: AM: 149/311 (48%), C: 34/202 (17%), p = 0,001 - ECV: AM: 44/311 (15%), C: 10/202 (5%), p = 0,001 - IR: AM: 81/311 (27%), C: 6/202 (3%), p = 0,001
	Morbilidad	- Sepsis: AM: 26/311 (9%), C: 9/202 (4,5%), p = 0,001 - FMO: AM: 40/311 (13%), C: 8/202 (4%), p = 0,001 - Los pacientes del grupo con AM tenían marcadamente más comorbilidades y complicaciones perioperatorias
	Estancia en UCI	AM: 26 ± 29, C: 16 ± 6, p = 0,001
Petermichl, 2021	Mortalidad	AM: 57/311 (18%), C: 10/202 (5%), p = 0,001 a los 30 días

AM: Azul de metileno; C: Control; ECV: Enfermedad cerebrovascular; FMO: Falla multiorgánica; IC: Índice cardíaco; IR: Insuficiencia respiratoria, IRVS: Índice de Resistencia vascular sistémica; LRA: Lesión renal aguda; N/A; No aplica; PAM: Presión arterial media; PMAP: Presión media de arteria pulmonar; PVC: Presión venosa central; S: Septicemia; TRR: Terapia de reemplazo renal; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

cirugía cardíaca los mediadores inflamatorios liberados generan la sobre estimulación de la NOS y vasoplejía[11].

El desbalance entre la macro y microcirculación que presentan los pacientes con shock distributivo es secundario a la elevación del NO y la activación de la GCs con formación del GMPC, los cuales son responsables de la vasodilatación[23],[24]. El AM restaura el tono vascular inhibiendo la NOS por oxidación del hierro ferroso y disminuyendo la formación del GMPC, tras inhibir la GCs[25].

La principal causa del *shock cardiogénico* es el infarto agudo de miocardio cuando afecta más del 40% de la masa ventricular[26], afectando el metabolismo de glucosa, inhibiendo la contractilidad miocárdica, suprimiendo la respiración mitocondrial, ejerciendo efectos proinflamatorios[27],[28]. Debido a estos hallazgos, se ha considerado el uso de inhibidor de la enzima NOS en pacientes con shock cardiogénico refractario, tales como el del NG -monometil L-arginina[29],[30]. Existen muchos reportes de casos que muestran el beneficio del uso del AM en los pacientes con shock cardiogénico refractario[27],[31],[32].

Con respecto al uso del AM para el tratamiento del *shock obstructivo*, existe al menos el tratamiento de un paciente de 80 años de edad con una disfunción del ventrículo derecho posterior embolectomía, asociado a compromiso del ventrículo contralateral y disminución del gasto cardíaco con necesidad de soporte inotrópico y triple soporte vasopresor, que mejoró tras la administración de AM[33]. Generalmente, el manejo de este tipo de pacientes es reanimación hídrica, terapia inotrópica y uso de vasopresores; pero en pacientes que no responden al tratamiento podría emplearse el AM.

En pacientes con *shock hipovolémico* de causa hemorrágica donde la lesión compromete el sistema vascular llevando una mayor producción de NO, activación de canales de potasio ATP-dependientes y disminución de la síntesis de adenina de vasopresina, ocasionando hiporreactividad vascular, podría usarse el AM[34],[35]. Aunque no se encontró evidencia sobre la administración del AM en shock hipovolémico de causa hemorrágica en humanos.

La utilización del AM se considera en el manejo coadyuvante de la sepsis, cirugía cardíaca, quemaduras, pancreatitis, politraumatismos, anafilaxis, entre otras[23],[24]. Los estudios experimentales han mostrado beneficio del uso del AM en el contexto de shock séptico refractario; sin embargo, la evidencia clínica se basa en reportes de casos, estudios observacionales y ensayos clínicos con algún resultado discordante. En la evaluación de los efectos del AM en pacientes con shock séptico refractario, se concluyó que el AM puede ser usado como terapia complementaria a los vasopresores para mejorar las cifras tensionales y disminuir vasopresores[16],[17]. Los estudios realizados en pacientes con shock cardiogénico refractario muestran los mismos beneficios del AM obtenidos en los pacientes de shock séptico refractario, asociado a una menor morbilidad, mortalidad y duración de estancia en la UCI[18]-[22], a excepción de aquellos estudios con población heterogeneidad[18],[22].

Estudios experimentales en animales determinaron una relación entre el uso del AM con cifras de presión arterial más alta, niveles más bajos de FNT alta, IL-6, IL-8, NO y ácido láctico[36], reducción de volumen de la hemorragia, la cantidad de fluidos requeridos[37], aumento de la presión arterial, del flujo sanguíneo, del gasto cardíaco y el suministro de oxígeno[36].

Conclusión

El AM puede considerarse como terapia coadyuvante en pacientes con shock distributivo refractario secundario a sepsis o cirugía cardíaca, ya que ha demostrado mejorar la presión arterial media y disminuir el requerimiento de vasopresores. Sin embargo, las dosis recomendadas no se han estandarizadas y corresponde al galeno de turno tomar las decisiones apropiadas.

Referencias

1. Stawicki SP, Sims C, Sarani B, Grossman MD, Gracias VH. Methylene Blue and Vasoplegia: Who. Volume 8. When, and How; 2008.
2. Carrillo-Esper R, Sosa-García JO, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Azul de metileno para el manejo del choque séptico refractario a vasopresores. 2010.
3. Gómez A. Cuidado Intensivo y Trauma: Choque.; 2009. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.200490137/abstract>
4. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. 1 y 2. 20a Edición. Vol 1.; 2019.
5. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves I Jr, Buffolo E. Vasoplegic syndrome: a new dilemma. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Mar;107(3):942–3. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(94\)70355-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(94)70355-8) PMID:8127127
6. Hosseinian L, Weiner M, Levin M, Fischer GW. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? Anesth Analg. 2016 Jan;122(1):194–201. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001045> PMID:26678471
7. Booth AT, Melmer PD, Tribble B, Mehaffey JH, Tribble C. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome. Heart Surg Forum. 2017 Oct;20(5):E234–8. <https://doi.org/10.1532/hcf.1806> PMID:29087290
8. Kwok ES, Howes D. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. J Intensive Care Med. 2006;21(6):359–63. <https://doi.org/10.1177/0885066606290671> PMID:17095500
9. Brown SG. Cardiovascular Aspects of Anaphylaxis: Implications for Treatment and Diagnosis. Volume 5. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
10. Lavigne D. Vasopressin and methylene blue: alternate therapies in vasodilatory shock. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Sep;14(3):186–9. <https://doi.org/10.1177/1089253210379271> PMID:20705641
11. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. Crit Care. 2020 Feb;24(1):36. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2743-8> PMID:32019600
12. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. Intensive Care Med. 2019 Nov;45(11):1503–17. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05801-z> PMID:31646370
13. Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent JL, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. Minerva Anesthesiol. 2020 May;86(5):537–45. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.13826-4> PMID:31994366
14. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. Chest. 2018 Aug;154(2):416–26. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.021> PMID:29329694

15. Furnish C, Mueller SW, Kiser TH, Dufficy L, Sullivan B, Beyer JT. Hydroxocobalamin Versus Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome in Cardiothoracic Surgery: A Retrospective Cohort. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jul;34(7):1763–70. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.01.033> PMID:32115360
16. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjörnsson B, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med*. 2001 Oct;29(10):1860–7. <https://doi.org/10.1097/00003246-200110000-00002> PMID:11588440
17. Aguilar Arzápalo MF, López Avendaño VG, Escalante Castillo A, et al. Eficacia del azul de metileno como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con choque séptico. *Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*. 2016;30(2):102–110. Accessed May 19, 2022. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092016000200102&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Weiner MM, Lin HM, Danforth D, Rao S, Hosseinian L, Fischer GW. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Dec;27(6):1233–8. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.02.026> PMID:23972738
19. Habib AM, Elsherbeny AG, Almezizia RA. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome Postcardiac Surgery. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Mar;22(3):168–73. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_494_17 PMID:29657374
20. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004 Feb;77(2):496–9. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)01510-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01510-8) PMID:14759425
21. Saha A, Jennings DL, Ning Y, et al. Methylene Blue Does Not Improve Vasoplegia After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Annals of Thoracic Surgery*. Volume 111. Elsevier Inc.; 2021. pp. 800–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.172>.
22. Petermichl W, Gruber M, Schoeller I, Allouch K, Graf BM, Zausig YA. The additional use of methylene blue has a decatecholaminisation effect on cardiac vasoplegic syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2021 Jul;16(1):205. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01579-8> PMID:34321019
23. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009 Oct;25(4):677–702. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.08.002> PMID:19892247
24. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018 Jul;22(1):174. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2102-1> PMID:29980217
25. Porizka M, Kopecky P, Dvorakova H, Kunstyr J, Lips M, Michalek P, et al. Methylene blue administration in patients with refractory distributive shock - a retrospective study. *Sci Rep*. 2020 Feb;10(1):1828. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58828-4> PMID:32020043
26. Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Methylene blue: potential use of an antique molecule in vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Dec;9(12):1519–25. <https://doi.org/10.1586/erc.11.160> PMID:22103871
27. de Oca OM. Shock cardiogénico en el infarto agudo de miocardio. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2014;29:145–152. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202014000100018&nrm=iso
28. González-Chon O, Moreno N, Arias-Sánchez EA, Herrera-Gomar M, Aguilar-Zapata D, García-López SM. Case report: methylene blue for cardiogenic shock. *Crit Care Shock*. 2010;13:106–12.
29. Bertini P, Guarracino F. Pathophysiology of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021 Aug;27(4):409–15. Available from: https://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2021/08000/Pathophysiology_of_cardiogenic_shock.13.aspx <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000853> PMID:34039874
30. Wang N, Salam A, Webster R, de Silva A, Guggilla R, Stepien S, et al.; TRIUMPH Study Group. Association of Low-Dose Triple Combination Therapy With Therapeutic Inertia and Prescribing Patterns in Patients With Hypertension: A Secondary Analysis of the TRIUMPH Trial. *JAMA Cardiol*. 2020 Nov;5(11):1219–26. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2739> PMID:32717045
31. Cotter G, Kaluski E, Milo O, Blatt A, Salah A, Hendler A, et al. LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(14):1287–95. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00193-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00193-3) PMID:12871685
32. Thiele RH, Balireddy RK, Groves DS. Methylene blue treatment for vasoplegia and resultant isoelectric processed EEG (bispectral index). *J Clin Anesth*. 2012 Sep;24(6):511–3. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2011.09.009> PMID:22986326
33. Michel M. Use of Methylene Blue in the Treatment of Refractory Vasodilatory Shock After Cardiac Assist Device Implantation: Report of Four Consecutive Cases. *J Clin Med Res*. 2012; <https://doi.org/10.4021/jocmr804w>.
34. Raikhelkar JK, Milla F, Darrow B, Scurlock C. Adjuvant therapy with methylene blue in the treatment of right ventricular failure after pulmonary embolectomy. *Heart Lung Circ*. 2011 Apr;20(4):234–6. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2010.08.018> PMID:20952252
35. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. Longo DL, ed. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4):370–379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>.
36. Gann DS, Drucker WR. Hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Nov;75(5):888–95. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182a686ed> PMID:24158212
37. Ghiassi S, Sun YS, Kim VB, Scott CM, Nifong LW, Rotondo MF, et al. Methylene blue enhancement of resuscitation after refractory hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2004 Sep;57(3):515–21. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000136159.22721.3D> PMID:15454796
38. Jeroukhimov I, Weinbroum A, Ben-Avraham R, Abu-Abid S, Michowitz M, Kluger Y. Effect of Methylene Blue on Resuscitation After Haemorrhagic Shock.; 2001.