

## Seguridad del azul de metileno en la prevención del síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca: un meta-análisis.

**Alberto Ramírez-Saiz, RN, Msc.** (A.R.S.) Univ. Europea de Valencia. Department of Nursing and Nutrition, Faculty of Health Sciences  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-3173>

**Gisela Palma-Aguilar, RN, Msc.** (G.P.A.) Máster de Urgencias, Emergencias y Críticos, Universidad Europea de Valencia. Enfermera por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3795-6817>

**Correspondencia:** Alberto Ramírez. Av. Maestro Rodrigo 11-12º-2A, Valencia, España, 46015,  
[ramirez\\_albsai@gva.es](mailto:ramirez_albsai@gva.es)

**Recibido:** 17 julio 2024

**Aceptado:** 5 septiembre 2024

### CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

**G.P.A.** diseñó los instrumentos de recolección de datos, recopiló los datos, realizó los análisis iniciales, colaboró en el análisis cuantitativo y revisó críticamente el manuscrito.

**A.R.S.** conceptualizó y diseñó el estudio, coordinó y supervisó la recolección de datos, realizó el análisis cuantitativo y revisó críticamente el manuscrito para garantizar su contenido intelectual.

Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito tal como se presentó y aceptan la responsabilidad por todos los aspectos del trabajo.

**Financiación:** Los autores declaran que no han recibido financiación externa para la realización de este estudio.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con este estudio.

**PALABRAS CLAVE:** Azul de metileno, síndrome vasopléjico, cirugía cardíaca, hipotensión refractaria, meta-análisis.

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El azul de metileno (AM) es utilizado en el tratamiento de la hipotensión refractaria asociada al síndrome vasopléjico durante la cirugía cardíaca. Este estudio busca evaluar los efectos adversos y la mortalidad en pacientes tratados con AM, así como analizar la duración de la estancia hospitalaria y realizar un meta-análisis sobre su seguridad en el contexto de cirugía cardíaca.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con grupo control, en pacientes mayores de 18 años, tratados con AM tras cirugía cardíaca. El meta-análisis utilizó una metodología bayesiana para evaluar los efectos adversos y eventos de morbimortalidad.

**Resultados:** De los 29 estudios identificados, cinco cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados mostraron que el AM se asoció con una reducción significativa en la hemorragia postoperatoria y en la estancia hospitalaria. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de fallo renal, accidente cerebrovascular o necesidad de diálisis. Sin embargo, un estudio que administró AM tras el diagnóstico de síndrome vasopléjico reportó una reducción en el fallo multiorgánico y la mortalidad. El meta-análisis mostró una evidencia no concluyente sobre la seguridad general del AM.

**Conclusiones:** El AM podría ser eficaz en la reducción de complicaciones hemorrágicas y la mortalidad en pacientes con síndrome vasopléjico tras cirugía cardíaca. Sin embargo, la escasez de estudios y la variabilidad en las dosis utilizadas limitan la generalización de estos resultados, subrayando la necesidad de más investigaciones de alta calidad.

## INTRODUCCIÓN

### Marco teórico

El azul de metileno (AM) 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.<sup>(1)</sup> Actúa inhibiendo la Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS), una enzima que cataliza la producción de Óxido Nítrico (NO) en las células del endotelio vascular a partir de L-arginina, oxígeno y NADPH.<sup>(2-5)</sup> El NO es una molécula señalizadora crucial en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la vasodilatación, neurotransmisión, y la respuesta inmunitaria.<sup>(6)</sup> El NO es un gas que se difunde a través de las membranas celulares y se une a la Guanilato Ciclasa Soluble (sGC).<sup>(7)</sup> La GCs es una enzima que transforma Guanosín Trifosfato (GTP) en Guanosín Monofosfato cíclico (GMPc), una molécula señalizadora que se une a los canales de potasio y favorece la salida extracelular del mismo, provocando la hiperpolarización de la célula muscular y dificultando su contracción.<sup>(8)</sup> Al inhibir estas vías, el AM puede contrarrestar la vasodilatación excesiva y, por ende, la hipotensión.<sup>(7)</sup>

La hipotensión refractaria hace referencia a aquella que no responde adecuadamente a los tratamientos convencionales.<sup>(9)</sup> Esta situación se presenta frecuentemente en estados de shock, donde la presión arterial permanece peligrosamente baja a pesar de la administración de líquidos intravenosos y vasopresores.<sup>(10)</sup> Dentro del amplio espectro etiopatogénico del shock, cabe destacar 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 normal o elevado y baja resistencia vascular sistémica.<sup>(11)</sup> Se calcula que entre el 5-50% de las personas sometidas a by-pass cardiopulmonar (BCP) podrían experimentar síndrome vasopléjico, y la prevalencia alcanza el 16% en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.<sup>(12, 13)</sup>

El AM puede ser utilizado en casos de shock refractario para contrarrestar la vasodilatación excesiva mediada por el NO.<sup>(14)</sup> Ha sido utilizado como un tratamiento adyuvante para elevar la presión arterial en pacientes con shock séptico. Varios estudios han demostrado que la administración de AM puede mejorar la presión arterial y la perfusión tisular en pacientes con shock séptico.<sup>(15)</sup>

Sin embargo, el AM no está exento de riesgo. Se han descrito diversos efectos adversos, como la cromaturia, la metahemoglobinemia y, en dosis elevadas, hemólisis intravascular. Además, está contraindicado en pacientes con déficit enzimático de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.<sup>(16)</sup>

### Justificación

El conocimiento sobre la seguridad del AM en el contexto del síndrome vasopléjico durante la cirugía cardíaca es de vital importancia, ya que aborda un tema crítico en la práctica clínica. Este síndrome puede complicar significativamente los procedimientos quirúrgicos, y el uso de AM podría ofrecer una alternativa terapéutica prometedora. Para el personal de enfermería, comprender la eficacia y seguridad de este tratamiento es esencial para garantizar una atención segura y basada en evidencia. Además, los hallazgos de este estudio pueden contribuir a mejorar los protocolos de manejo perioperatorio, optimizando así los resultados del paciente y reduciendo complicaciones.

### Objetivos

El presente estudio tiene como objetivos: (1) evaluar los efectos adversos asociados con el uso de AM en procedimientos de cirugía cardíaca que implican bypass cardiopulmonar; (2) analizar la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria en pacientes tratados con AM; y (3) llevar a cabo un análisis cuantitativo, mediante un meta-análisis, de los efectos adversos relacionados con el uso de AM en el contexto de la cirugía cardíaca.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Búsqueda bibliográfica y fuentes de información

El diseño de estudio es una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre la seguridad del AM en la hipotensión refractaria tras cirugía cardíaca. 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.<sup>(17)</sup>

La búsqueda bibliográfica tuvo lugar en febrero del 2024 y se consultaron las bases de datos electrónicas PubMed, Scielo, Dialnet y TripDataBase. Se diseñó una estrategia de búsqueda individualizada para cada base de datos (Tabla 1).

Tabla 1: Estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas.

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

### Selección de los estudios

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) Ensayos Clínicos Aleatorizados con grupo control; (2) estudios con población mayor de 18 años; (3) estudios con pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tras cirugía cardíaca ; (4) estudios que utilicen el AM y (5) estudios cuyo objetivo sea la prevención o reducción del síndrome vasopléjico.

Los criterios de exclusión fueron: (1) estudios experimentales con animales; (2) estudios que traten sobre otro tipo de shock diferente al síndrome vasopléjico y (3) estudios duplicados.

### Extracción de datos

Dos revisores (GP y AR) evaluaron de manera independiente los resúmenes para su potencial inclusión. Los potenciales estudios fueron analizados a texto completo entre los dos revisores para su inclusión final y las discrepancias fueron resueltas por consenso entre ambos.

La información de los estudios fue recogida en una tabla prediseñada que contiene los siguientes apartados: características básicas de los estudios, tipo de cirugía, características de la muestra, tipo de intervención, objetivos, resultados principales, limitaciones del estudio y momento de recogida de datos.

## Valoración del riesgo de sesgo

Para valorar la calidad de los Ensayos Clínicos se utilizó la escala Jadad, o sistema de puntuación de calidad de Oxford. Se trata de una escala validada inicialmente para el dolor, aunque ha sido ampliamente utilizada en otras áreas clínicas.<sup>(18)</sup> El cuestionario consta de 7 ítems con una puntuación entre 0 (calidad débil) a 5 puntos (calidad buena).<sup>(19)</sup>

## Análisis estadístico

Todos los efectos adversos y los eventos de morbimortalidad fueron extraídos de cada estudio y presentados en tablas de contingencia. En los estudios donde se realizaban diferentes mediciones temporales, se seleccionó el número más alto de eventos para obtener el total de pacientes que alguna vez presentaron dicho evento durante el estudio.

El riesgo relativo (RR) fue calculado para cada evento adverso de la siguiente forma: probabilidad de eventos negativos en el grupo experimental / probabilidad de eventos negativos en el grupo control. Se calculó el logaritmo natural del RR antes de realizar la media aritmética y la desviación estándar (SD) de todos los eventos adversos producidos en cada estudio. La transformación del RR a escala logarítmica permite que el 0 sea la ausencia de diferencias en la probabilidad de evento entre los dos grupos. Además, los valores negativos indican que el AM es un factor protector frente a eventos de morbimortalidad; mientras que, los valores positivos indican que el AM es un factor de riesgo frente a eventos adversos. Los RR iguales a 0 fueron descartados debido a la imposibilidad de calcular su logaritmo. Los estudios con menos de dos tipos de eventos adversos, tras excluir aquellos eventos donde el RR es igual a 0, fueron excluidos del meta-análisis por no contener suficiente información.

Se realizó un meta-análisis bayesiano con la herramienta JASP v.0.17.3 (JASP Team 2023), que integra el paquete metaBMA del lenguaje de programación R. La ventaja del análisis bayesiano es que evalúa el efecto total y la heterogeneidad comparando cuatro posibles modelos: (1) modelo de efecto aleatorio y  $H_0$ , (2) modelo de efecto aleatorio y  $H_1$ , (3) modelo de efecto fijo y  $H_0$  y (4) modelo de efecto fijo y  $H_1$ . El meta-análisis bayesiano analiza cómo cada modelo predice las observaciones reales, *a posteriori*, a partir de unas distribuciones previas, *a priori*.<sup>(20)</sup>

El Factor Bayesiano ( $BF_{10}$ ) es un ratio entre la evidencia de la hipótesis alternativa y la evidencia de hipótesis nula. El resultado ha sido interpretado de la siguiente forma:<sup>(21)</sup> ( $<1/100$ ) evidencia extrema de  $H_0$ , ( $1/100$  a  $<1/30$ ) evidencia muy fuerte de  $H_0$ , ( $1/30$  a  $<1/10$ ) evidencia fuerte de  $H_0$ , ( $1/10$  a  $<1/3$ ) evidencia moderada de  $H_0$ , ( $1/3$  a  $<1$ ) evidencia no concluyente de  $H_0$ , ( $>1$  a  $3$ ) evidencia no concluyente de  $H_1$ , ( $>3$  a  $10$ ) evidencia moderada de  $H_1$ , ( $>10$  a  $30$ ) evidencia fuerte de  $H_1$ , ( $>30$  a  $100$ ) evidencia muy fuerte de  $H_1$  y ( $>100$ ) evidencia extrema de  $H_1$ .  $BF_{rf}$  es un ratio entre la evidencia del modelo de efecto aleatorio y el modelo de efecto fijo. La interpretación es similar al  $BF_{10}$ , descrito anteriormente. Los valores de  $BF_{rf}$  mayores de 1 indican evidencia a favor del modelo de efecto aleatorio, mientras que, valores menores de 1 indican evidencia a favor del modelo de efecto fijo. Se ha utilizado  $\mu \sim \text{Cauchy}(0, 0.707)$ <sup>(22)</sup> y  $\tau \sim \text{Inv-Gamma}(1, 0.15)$ <sup>(23, 24)</sup> para configurar las distribuciones *a priori*.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## RESULTADOS

### Selección de los estudios

Se obtuvieron un total de 29 estudios de las bases de datos, eliminando los 8 duplicados. Finalmente, cinco artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión sistemática. El proceso de selección y cribado queda descrito en el diagrama de flujo de la Figura 1.

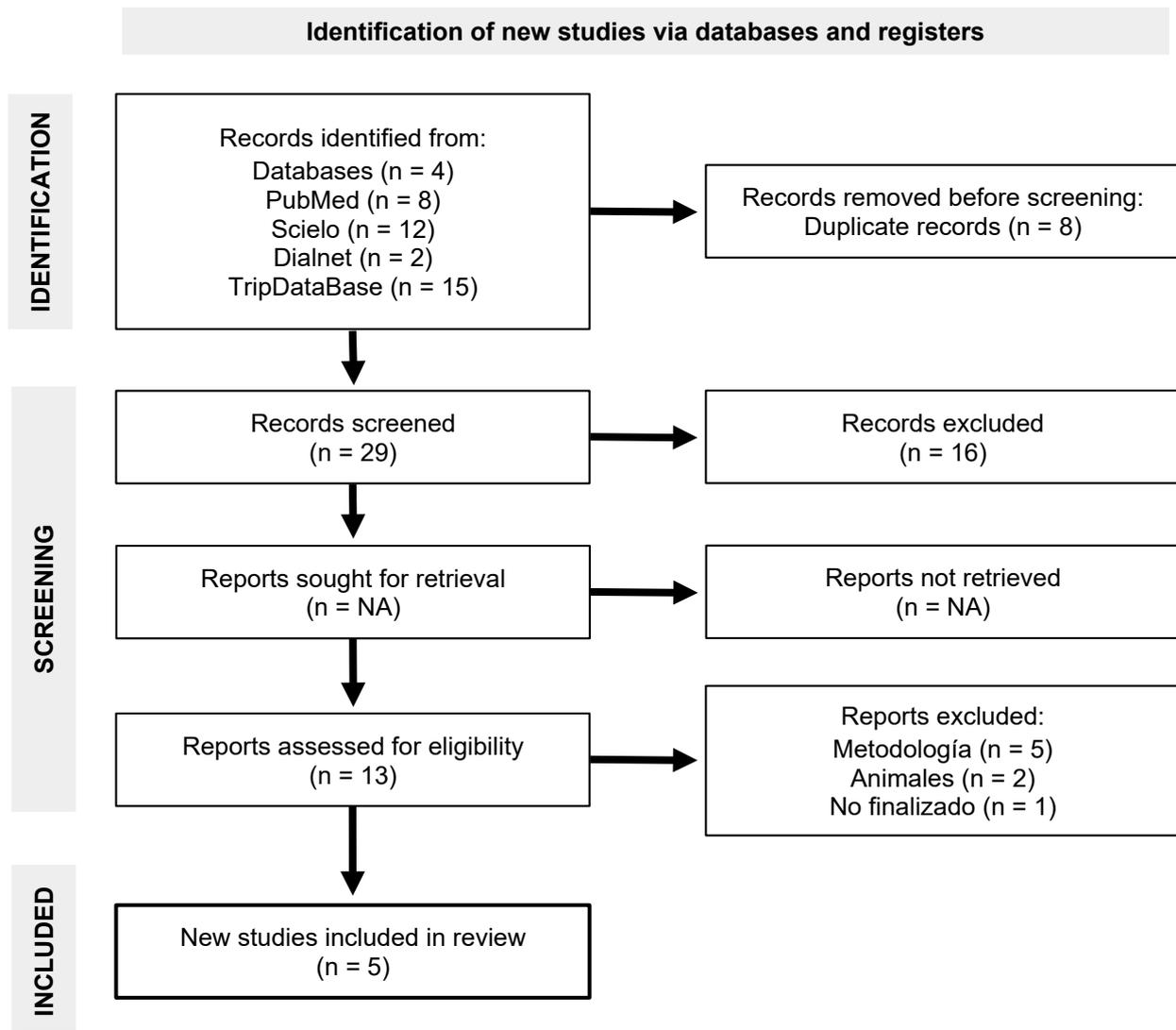


Figura 1: Diagrama de selección de artículos PRISMA<sup>(25)</sup>

### Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos fueron publicados entre 2004 y 2019. La puntuación media de calidad metodológica, medida con la escala Jadad, fue de  $2.4 \pm 1.1$ . Las puntuaciones individuales de la escala Jadad quedan descritas en la Figura 2.

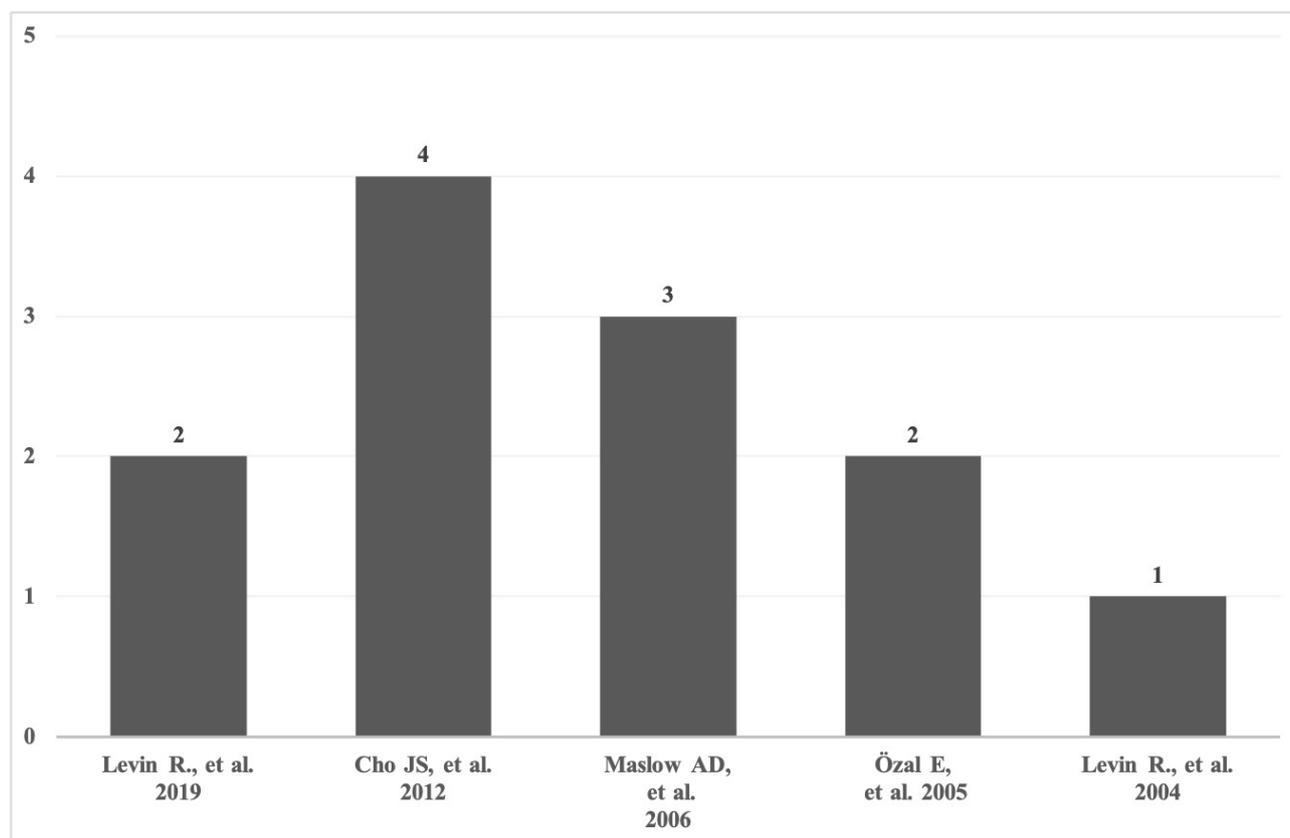


Figura 2: Puntuaciones en la escala Jadad

El estudio de Levin R et al.<sup>(14)</sup> utilizó una muestra de 56 pacientes sometidos a cirugía cardíaca de revascularización coronaria con bypass cardiopulmonar (BCP) que cumplieron criterios de vasoplejía, 28 recibieron azul de metileno y 28 recibieron placebo. El estudio de Ozal E et al.<sup>(26)</sup> recogió una muestra de 100 pacientes en tratamiento con heparina, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y bloqueadores de los canales de calcio, que iban a ser sometidos a bypass coronario con BCP. La mitad de ellos recibieron la intervención con AM y la otra mitad recibió un placebo. El estudio de Maslow AD et al.<sup>(27)</sup> seleccionó a 30 pacientes en tratamiento con IECAs que iban a ser intervenidos de cirugía cardíaca, de los cuales 15 recibieron AM y 15 recibieron placebo con solución salina. En el estudio de Cho JS et al.<sup>(28)</sup> se incluyeron 42 pacientes con endocarditis que iban a ser sometidos a cirugía cardíaca con BCP, 21 recibieron AM y 19 solución salina. Finalmente, el estudio de Levin R et al.<sup>(29)</sup> incluyó a 64 pacientes que iban a someterse a una implantación de un Dispositivo de Asistencia Ventricular Izquierda (DAVI) con BCP, 33 recibieron AM y 31 solución salina como placebo.

La mayoría de estudios iniciaron la intervención antes de la intervención quirúrgica y antes de la aparición del síndrome vasopléjico.<sup>(26-29)</sup> El estudio de Levin R. et al.<sup>(14)</sup>

fue el único que inició la administración de azul de metileno tras el diagnóstico de síndrome vasopléjico.

La dosis de AM utilizada varía entre estudios: cuatro estudios utilizaron dosis únicas de 1,5 mg/kg,<sup>(14)</sup> 2 mg/kg<sup>(26, 28)</sup> y 3 mg/kg;<sup>(27)</sup> mientras que un estudio utilizó una dosis inicial de 1,5 mg/kg seguida de una perfusión de 0,5 mg/kg/h.<sup>(29)</sup>

### **Morbimortalidad del azul de metileno**

El número de pacientes con hemorragia postoperatoria fue significativamente menor en el grupo tratado con AM (45,4%) en comparación con el grupo placebo (70,9%).<sup>(29)</sup> Un estudio no obtuvo diferencias entre grupos en el porcentaje de hematocrito ni en el uso de aprotinina y de ácido aminocaproico para el control de la hemorragia.<sup>(27)</sup> Un estudio no encontró diferencias en la media de unidades de concentrados de hematíes ni de plasma fresco congelado requeridos entre ambos grupos.<sup>(26)</sup> Aunque el volumen infundido de cristaloides y coloides en este mismo estudio sí que fue significativamente menor en el grupo tratado con AM. Otro estudio reportó una menor necesidad de unidades de concentrados de hematíes y de plasma fresco congelado por paciente en el grupo que recibió AM.<sup>(28)</sup>

La tasa de reoperación fue menor en el grupo tratado con AM aunque no alcanzó la significancia.<sup>(28, 29)</sup> Varios estudios reportaron menor tiempo de estancia hospitalaria y en UCI en el grupo de pacientes que recibieron AM frente al grupo placebo;<sup>(14, 26)</sup> aunque uno de ellos no fue significativo.<sup>(28)</sup> La mortalidad en el grupo de AM fue un 16,9% menor que en el grupo placebo del estudio de Levin R et al.<sup>(29)</sup>, con un nivel de significancia de 0,05. Mientras que otro estudio no encontró diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos.<sup>(26)</sup>

Los estudios que administraron azul de metileno antes de la intervención quirúrgica no detectaron diferencias significativas entre grupos ni en la incidencia de fallo renal,<sup>(28, 29)</sup> accidentes cerebrovasculares<sup>(26, 28, 29)</sup> y fallo multiorgánico,<sup>(26)</sup> ni en la necesidad de diálisis.<sup>(29)</sup> Tampoco hubo diferencias en la necesidad de ventilación mecánica mayor de 48 horas.<sup>(28)</sup> Los eventos cardíacos, como arritmias e isquemia, fueron similares en ambos grupos.<sup>(27)</sup> Por otra parte, el estudio que administra AM después de la instauración del síndrome vasopléjico,<sup>(14)</sup> mostró una reducción significativa de fallo renal, fallo respiratorio, fallo multiorgánico, arritmias supraventriculares y sepsis en el grupo de pacientes con síndrome vasopléjico tratados con AM, frente al grupo placebo. Este mismo estudio no encontró diferencias en la necesidad de diálisis ni en la incidencia de fallo hepático, los accidentes cerebrovasculares o las arritmias ventriculares.

Otros eventos adversos, como náuseas, vómitos y mareos, fueron similares en ambos grupos.<sup>(27)</sup> Los niveles de metahemoglobinemia, medidos durante el BCP, fueron significativamente mayores en el grupo que recibió AM ( $0,65 \pm 0,12$ ) frente al grupo placebo ( $0,52 \pm 0,18$ ).<sup>(27)</sup>

### **Meta-análisis**

Tres estudios medían dos o más eventos adversos y fueron finalmente incluidos en el meta-análisis. Los estudios de Levin R et al.<sup>(29)</sup>, Cho JS et al.<sup>(28)</sup> y Maslow AD et al.<sup>(27)</sup> tuvieron un log RR de morbilidad de -0.34 [-0.41, -0.27], -0.33 [-0.67, 0.01] y -0.07 [-0.20, 0.07], respectivamente. En la Figura 3 se muestran las diferencias en el tamaño de efecto con el modelo de efecto fijo -0.28 [-0.35, -0.22], el modelo de efecto aleatorio -0.23 [-0.48, 0.02] y un modelo de media ponderada de ambos -0.23 [-0.47, 0.01].

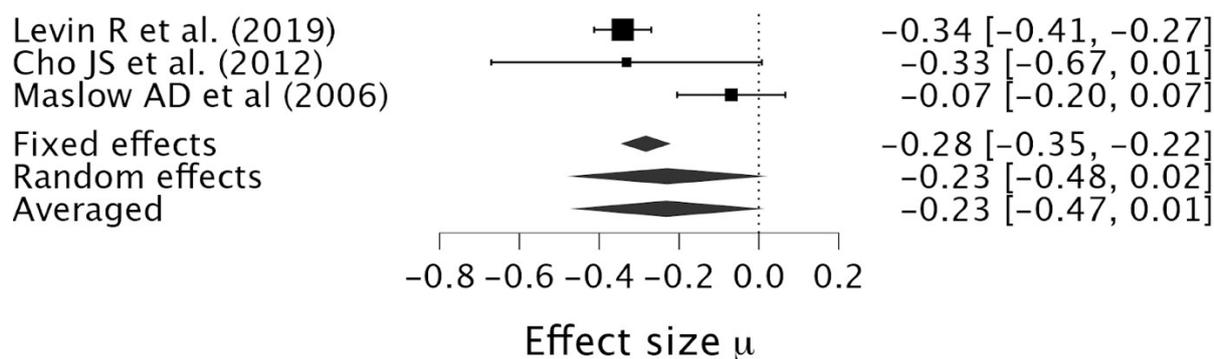


Figura 3: Forest plot de los eventos adversos totales.

El valor del  $BF_{rf}$  es de 48.23, lo que indica evidencia fuerte a favor del uso del modelo de efecto aleatorio. Por otra parte, el valor del  $BF_{10}$  para el modelo aleatorio es de 1 y, 1.04 para el modelo de media ponderada. Ambos resultados indican una evidencia no concluyente o anecdótica hacia la hipótesis alternativa y, por lo tanto, no permiten descartar la hipótesis nula. El resto de resultados quedan sintetizados en la Tabla 2.

Tabla 2: Estimaciones a posteriori por modelo.

		Media	SD	95% Intervalo Creíble		$BF_{10}$
				Superior	Inferior	
<b>Efecto fijo</b>	$\mu$	-0.283	0.032	-0.347	-0.220	$7.784 \times 10^{+15}$
<b>Efecto aleatorio</b>	$\mu$	-0.230	0.120	-0.481	0.023	0.999
	$\tau$	0.190	0.132	0.056	0.518	24.106 *
<b>Efecto medio</b>	$\mu$	-0.232	0.118	-0.474	0.015	1.041
	$\tau$					48.229

Nota.  $\mu$  y  $\tau$  son el tamaño del efecto a nivel de grupo y la desviación estándar, respectivamente. El tamaño de efecto se mide en log RR.

\* Factor bayesiano del efecto aleatorio en  $H_1$  entre el efecto fijo en  $H_1$ .

## DISCUSIÓN

### Seguridad del azul de metileno en cirugía cardíaca

El AM es un fármaco utilizado para varias patologías como la metahemoglobinemia y la hipotensión refractaria en shock séptico. Un trabajo de meta-análisis destacó que el AM no aumenta el riesgo de sufrir eventos adversos en pacientes con shock séptico.<sup>(30)</sup> A pesar de haber demostrado su seguridad en administración intravenosa, el uso de AM continúa siendo controvertido por la escasez de ensayos clínicos y por las discrepancias en su eficacia entre artículos.<sup>(31)</sup>

La literatura encontrada en esta revisión fue escasa y solo cinco ECAs cumplieron los criterios para ser incluidos. Además, las características de los artículos dificultan las comparaciones entre estudios. La dosis administrada de AM es muy variable y no hay un consenso de la dosis o pauta de administración adecuada. El estudio de Maslow AD et al.<sup>(27)</sup>, que utilizó una dosis de 3 mg/kg, obtuvo peor puntuación media en el análisis cuantitativo de riesgo de eventos adversos frente a los estudios de Levin R et al.<sup>(29)</sup> y Cho JS et al.<sup>(28)</sup>, con dosis de 1.5 y 2 mg/kg, respectivamente. Es posible que una mayor dosis de AM pueda conllevar a un incremento de los efectos adversos, según la tendencia del análisis cuantitativo. Sin embargo, la baja calidad metodológica y la escasez de ECAs no permite asegurar dicha correlación.

Los eventos hemorrágicos tras la cirugía cardíaca parecen reducirse con la administración de AM. El número de concentrados de hematíes y de plasma fresco congelado fue significativamente menor en el grupo de intervención, así como, el volumen de cristaloides infundidos. Diversos estudios han descrito el papel del AM en la reducción de las especies reactivas producidas durante procesos inflamatorios e infecciosos, y en la regulación del sistema inmunitario, alargando la vida de fibroblastos y favoreciendo la reparación de tejido.<sup>(32, 33)</sup>

La mortalidad en el grupo tratado con AM fue significativamente menor, así como, la estancia en UCI y la estancia hospitalaria. Otros estudios, no pueden concluir resultados significativos, aunque la tendencia es favorable para el grupo de AM. No hubo diferencias significativas en la incidencia de fallos orgánicos en los estudios que administraron el AM antes de la intervención quirúrgica, sin embargo, sí se reportó una reducción significativa de estos en el estudio de Levin R et al.<sup>(14)</sup>

Los niveles de metahemoglobina fueron, paradójicamente, superiores en el grupo tratado con AM en el estudio de Maslow AD et al.<sup>(27)</sup> Estos resultados, no patológicos en ninguno de los dos grupos, continúan siendo contrarios a la literatura publicada hasta el momento y al mecanismo fisiológico del AM.

### Limitaciones

La limitada literatura publicada sobre el uso de AM en cirugía cardíaca dificulta la generalización de los resultados y obliga a interpretar estos con precaución. Además, los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) incluidos obtuvieron una puntuación moderada-baja en la escala JADAD de calidad metodológica.

La variabilidad en los resultados también puede atribuirse a los diferentes métodos utilizados en la administración de AM. No existe consenso sobre cuál es la dosis más adecuada para la prevención del síndrome vasopléjico ni sobre la forma de administración óptima; algunos estudios optan por un bolo único, mientras que otros prefieren un bolo inicial seguido de una perfusión continua.

El metaanálisis estuvo limitado por la baja incidencia de algunos efectos adversos y por la falta de información sobre estos en los estudios incluidos. La variabilidad en la dosis de AM administrada podría haber influido en los resultados.

### **Posibles líneas de investigación**

Es fundamental realizar más ensayos clínicos de alta calidad con una muestra suficientemente grande para cuantificar de manera precisa los efectos adversos y los eventos de morbilidad asociados con el uso de AM en cirugía cardíaca. Estos estudios adicionales deberían diseñarse cuidadosamente para superar las limitaciones metodológicas observadas en investigaciones previas y garantizar resultados más robustos y generalizables.

Además, futuras investigaciones deben centrarse en establecer una relación clara entre la dosis de AM y su seguridad. Esto incluye la determinación de la dosis óptima que maximice los beneficios terapéuticos mientras minimiza los riesgos. Es crucial que los estudios comparen diferentes regímenes de administración, como el uso de un bolo único frente a un bolo inicial seguido de una perfusión continua, para identificar el enfoque más eficaz y seguro. La estandarización de estos protocolos contribuirá significativamente a mejorar la práctica clínica y a proporcionar directrices basadas en evidencia para el uso de AM en cirugía cardíaca.

Asimismo, es esencial realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes para evaluar los efectos prolongados del AM, tanto en términos de beneficios clínicos como de posibles complicaciones. El análisis detallado de los datos de morbilidad permitirá identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse más del tratamiento y aquellos que podrían estar en mayor riesgo de efectos adversos.

### **CONCLUSIONES**

- El azul de metileno (AM) se ha demostrado como un fármaco seguro en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, contribuyendo a la reducción de eventos de morbilidad asociados.
- Los pacientes tratados con AM presentaron una menor estancia hospitalaria y en la UCI, así como una menor tasa de mortalidad en comparación con el grupo que no recibió AM.
- El meta-análisis identifica al AM como un factor protector contra los diversos eventos de morbilidad relacionados con la cirugía cardíaca. No obstante, los resultados obtenidos no permiten descartar por completo la posibilidad de que no haya diferencias significativas entre los grupos tratados y no tratados con AM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clifton J, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther.* 2003;10(4):289-91.
2. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829-37.
3. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357(3):593-615.
4. Schirmer RH, Adler H, Pickhardt M, Mandelkow E. Lest we forget you—methylene blue.... *Neurobiol Aging.* 2011;32(12):2325.e7-16.
5. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829-37. doi:10.1093/eurheartj/ehr304.
6. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329(27):2002-12.
7. Mayer B, Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci.* 1997;22(12):477-81.
8. Denninger JW, Marletta MA. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 1999;1411(2):334-50. doi:10.1016/S0005-2728(99)00024-9.
9. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.
10. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726-34.
11. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):291-308. doi:10.1053/j.jvca.2016.05.020.
12. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345(8):588-95.
13. Truby LK, Takeda K, Farr M, et al. Incidence and impact of on-cardiopulmonary bypass vasoplegia during heart transplantation. *ASAIO J.* 2018;64:43-51.
14. 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;77(2):496-9.
15. Weitzberg E, Lundberg JO. Nonenzymatic nitric oxide production in humans. *Nitric Oxide.* 1998;2(1):1-7.
16. Nogué S, Alonso JR. Metahemoglobina. In: Nogué S, editor. *Toxicología Clínica: Bases para el Diagnóstico y el Tratamiento de las Intoxicaciones en Servicios de Urgencias, Áreas de Vigilancia Intensiva y Unidades de Toxicología.* Barcelona: Elsevier; 2019. p. 497-8.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71.
18. Evaluation lists and scales for the quality of scientific studies. *Rev Cubana Inf Cienc Salud.* 2013;24(3):295-312.
19. Fernández-Gómez E, Sánchez-Cabeza A. Imaginería motora: revisión sistemática de su efectividad en la rehabilitación de la extremidad superior tras un ictus. *Rev Neurol.* 2018;66(5):137-46. doi:10.33588/rn.6605.2017394.
20. Berkhout SW, Haaf JM, Gronau QF, et al. A tutorial on Bayesian model-averaged meta-analysis in JASP. *Behav Res.* 2024;56:1260-82. doi:10.3758/s13428-023-02093-6.

21. Lee MD, Wagenmakers EJ. *Bayesian Modeling for Cognitive Science: A Practical Course*. Cambridge University Press; 2013.
22. Gronau QF, Heck D, Berkhout S, Haaf J, Wagenmakers EJ. A primer on Bayesian model-averaged meta-analysis. *Adv Methods Pract Psychol Sci*. 2021. doi:10.1177/25152459211031256.
23. Gronau QF, Van Erp S, Heck DW, Cesario J, Jonas KJ, Wagenmakers EJ. A Bayesian model-averaged meta-analysis of the power pose effect with informed and default priors: The case of felt power. *Compr Results Soc Psychol*. 2017;2(1):123-38.
24. Van Erp S, Verhagen J, Grasman RP, Wagenmakers EJ. Estimates of between-study heterogeneity for 705 meta-analyses reported in *Psychological Bulletin* from 1990–2013. *J Open Psychol Data*. 2017;5(1).
25. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev*. 2022;18. doi:10.1002/cl2.1230.
26. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan NT, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1615-9.
27. Maslow AD, Stearns G, Butala P, Schwartz CS, Gough J, Singh AK. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2006;103(1):2-8.
28. 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.
29. 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;77(2):496-9.
30. Fernando SM, Tran A, Soliman K, Flynn B, Oommen T, Wenzhe L, et al. Methylene blue in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor*. 2024;6(7). doi:10.1097/CCE.0000000000001110.
31. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene blue: magic bullet for vasoplegia? *Anesth Analg*. 2016;122(1):194-201. doi:10.1213/ANE.0000000000001045.
32. Hamed E, Al Balah OFA, Refaat M, Badr AM, Afifi A. Photodynamic therapy mediated by methylene blue-loaded PEG accelerates skin mouse wound healing: an immune response. *Lasers Med Sci*. 2024;39(1):141. doi:10.1007/s10103-024-04084-1.
33. Hirakawa K, Mori M. Phenothiazine dyes induce NADH photooxidation through electron transfer: kinetics and the effect of copper ions. *ACS Omega*. 2021;6(12):8630-6. doi:10.1021/acsomega.1c00484.