

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2025,
Volumen 9, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

FUNDAMENTOS DEL USO DE AZUL DE METILENO EN EL SHOCK REFRACTARIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**FUNDAMENTALS OF METHYLENE BLUE USE IN
REFRACTORY SHOCK: SYSTEMATIC REVIEW**

Kerly Isamary Encalada Cedillo

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Naommy Rashell Capelo López

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

Roberto Eduardo Aguirre Fernandez

Universidad Técnica de Machala, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.19421

Fundamentos del Uso de Azul de Metileno en el Shock Refractario: Una Revisión Sistemática

Kerly Isamary Encalada Cedillo¹kencalada4@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0000-1425-6910>

Universidad Técnica de Machala

Ecuador

Naommy Rashell Capelo Lópezncapelo1@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0009-0005-1264-430X>

Universidad Técnica de Machala

Ecuador

Roberto Eduardo Aguirre Fernandezreaguirre@utmachala.edu.ec<https://orcid.org/0000-0001-5289-6687>

Universidad Técnica de Machala

Ecuador

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue analizar los fundamentos farmacológicos y fisiopatológicos del uso del azul de metileno como terapia adyuvante en el manejo del shock refractario. Se realizó una revisión sistemática de literatura científica en bases de datos como PubMed, SciELO, Dialnet y TripDatabase, identificando inicialmente 43 artículos, de los cuales se seleccionaron 5 ensayos clínicos mediante los criterios PRISMA. Los resultados evidenciaron que el azul de metileno produjo efectos hemodinámicos consistentes, con incrementos significativos en la presión arterial media y la resistencia vascular sistémica, a través de la inhibición selectiva de la vía óxido nítrico–cGMP. Asimismo, se observó una disminución notable en los requerimientos de vasopresores, implementando una estrategia de “ahorro de catecolaminas”, junto con mejoras en la función miocárdica, reducción de niveles de lactato y un perfil de seguridad aceptable con dosis de 1 a 3 mg/kg. Estos hallazgos respaldan su uso en casos de shock refractario, especialmente en el contexto séptico y vasopléjico poscirugía cardíaca, gracias a un mecanismo de acción que preserva la función de la óxido nítrico sintasa constitutiva. Sin embargo, se requieren estudios multicéntricos de mayor escala para establecer protocolos estandarizados y confirmar su efecto en la mortalidad.

Palabras clave: shock refractario, azul de metileno, sepsis, vasoplejía, óxido nítrico

¹ Autor principal

Correspondencia: kencalada4@utmachala.edu.ec

Fundamentals of Methylene Blue Use in Refractory Shock: Systematic Review

ABSTRACT

The objective of this study was to analyze the pharmacological and pathophysiological basis for the use of methylene blue as an adjuvant therapy in the management of refractory shock. A systematic review of scientific literature was conducted in databases such as PubMed, SciELO, Dialnet, and TripDatabase, initially identifying 37 articles, of which 5 clinical trials were selected using PRISMA criteria. The results showed that methylene blue produced consistent hemodynamic effects, with significant increases in mean arterial pressure and systemic vascular resistance, through selective inhibition of the nitric oxide-cGMP pathway. Likewise, a notable decrease in vasopressor requirements was observed, implementing a “catecholamine-sparing” strategy, along with improvements in myocardial function, reduced lactate levels, and an acceptable safety profile with doses of 1 to 3 mg/kg. These findings support its use in cases of refractory shock, especially in the context of sepsis and vasoplegia after cardiac surgery, thanks to a mechanism of action that preserves the function of constitutive nitric oxide synthase. However, larger multicenter studies are needed to establish standardized protocols and confirm its effect on mortality.

Keywords: refractory shock, methylene blue, sepsis, vasoplegia, nitric oxide

*Artículo recibido 07 julio 2025
Aceptado para publicación: 11 agosto 2025*



INTRODUCCIÓN

El shock refractario constituye una de las condiciones más críticas en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), caracterizado por hipotensión persistente que no responde adecuadamente a terapias convencionales con fluidos y vasopresores a dosis elevadas (Naoum et al., 2022). Esta resistencia al tratamiento convencional se asocia con mortalidad significativa (Acosta et al., 2023; Bennett et al., 2022), pudiendo alcanzar tasas del 35% al 50% a nivel global (Angus & van der Poll, 2013). En Ecuador, estudios observacionales han documentado tasas de mortalidad por sepsis del 27.3% en UCI y del 33.8% a nivel hospitalario, evidenciando la magnitud del problema en nuestro contexto (Brito & Arana, 2023).

La progresión a shock refractario, definido como hipotensión persistente con daño a la microcirculación o con incapacidad de la célula de metabolizar los nutrientes necesarios, requiriendo soporte de norepinefrina superior a 0.5 µg/kg/min, se asocia con aumento significativo de la mortalidad (Rajbanshi et al., 2023). El uso prolongado de catecolaminas a dosis elevadas conlleva riesgos considerables, incluyendo isquemia periférica, disfunción miocárdica, taquiarritmias e inmunosupresión (Alejandro et al., 2011). Esta problemática subraya la necesidad urgente de encontrar agentes adyuvantes que permitan una "estrategia de ahorro de catecolaminas".

El azul de metileno (AM) ha emergido como una opción terapéutica prometedora para restaurar la estabilidad hemodinámica (Bužga et al., 2022). Su método de acción único se fundamenta en la inhibición selectiva de la vía NO-cGMP, contrarrestando la vasodilatación patológica característica del shock distributivo (Ballarin et al., 2024; Hosseinian et al., 2016). A diferencia de inhibidores no selectivos de la NOS que han mostrado efectos perjudiciales, el AM preserva la función de la óxido nítrico sintasa constitutiva, esencial para la homeostasis microcirculatoria (Ayasa et al., 2023).

La evidencia disponible sugiere que el AM mejora parámetros hemodinámicos, reduce la necesidad de vasopresores y posee un perfil de seguridad aceptable (Saha & Burns, 2020). Sin embargo, existe heterogeneidad en los estudios disponibles (Winkler et al., 2017), con restricciones en la evidencia actual que complican la aplicación de protocolos normalizados. (Zhao et al., 2022)

En el contexto ecuatoriano, donde la mortalidad por sepsis es elevada y se evidencian brechas en protocolos actualizados para el manejo del shock refractario, la evaluación sistemática del uso del AM



representa una necesidad clínica relevante (Ibarra-Estrada et al., 2023). El objetivo de este estudio fue analizar los fundamentos farmacológicos y fisiopatológicos del uso del azul de metileno en relación a su aplicación, eficacia y perfil de seguridad como terapia adyuvante en el manejo del shock refractario.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de analizar los fundamentos farmacológicos y fisiopatológicos del uso del azul de metileno como terapia adyuvante en el manejo del shock refractario. La metodología se fundamentó en un enfoque de síntesis narrativa para integrar evidencia de diversas fuentes y tipos de estudios.

La búsqueda bibliográfica se efectuó de forma exhaustiva en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, SciELO (Scientific Electronic Library Online), Dialnet, TripDatabase, Cochrane Library y Web of Science. Se utilizaron combinaciones de términos MeSH (Medical Subject Headings) y palabras clave en inglés y español, combinados con operadores booleanos. Los términos de búsqueda incluyeron combinaciones de "methylene blue"/"azul de metileno", "refractory shock"/"shock refractario", "septic shock"/"shock séptico", "vasoplegia"/"vasoplejia", "nitric oxide"/"óxido nítrico", "mechanism of action"/"mecanismo de acción", "pharmacology"/"farmacología" y "pathophysiology"/"fisiopatología".

Los criterios de inclusión abarcaron ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, metaanálisis, revisiones sistemáticas previas, estudios de mecanismos de acción, investigaciones farmacológicas y fisiopatológicas relacionadas con el azul de metileno en shock refractario. Se incluyeron publicaciones entre 2010-2024 para asegurar una perspectiva histórica y evolutiva del conocimiento, disponibles en idiomas inglés, español o portugués, con acceso completo al texto. Se excluyeron estudios pediátricos exclusivos, casos clínicos aislados sin relevancia teórica, estudios en modelos animales sin traducción clínica clara y artículos duplicados.

La estrategia de búsqueda se dividió en cuatro fases temáticas: primera fase enfocada en mecanismos farmacológicos del azul de metileno y la vía óxido nítrico-cGMP; segunda fase centrada en estudios clínicos de eficacia y seguridad en shock refractario; tercera fase dirigida a la fisiopatología del shock distributivo y vasoplejía; y cuarta fase orientada a metaanálisis y revisiones sistemáticas previas para



contextualizar los hallazgos. Esta aproximación permitió una cobertura integral de los aspectos teóricos y prácticos del tema.

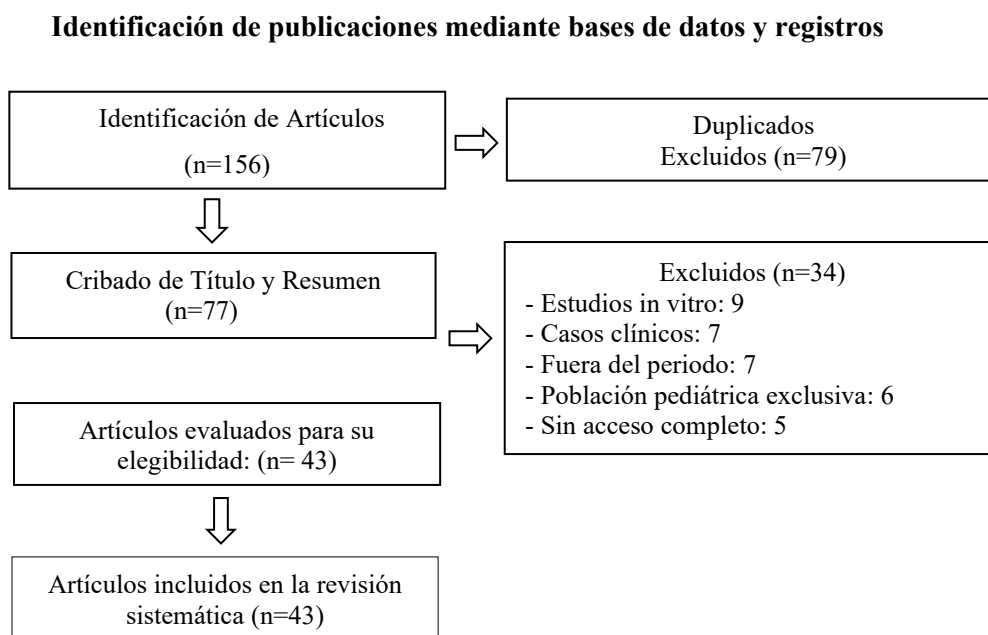
El proceso de selección se realizó por dos revisores independientes, con resolución de discrepancias por consenso. La búsqueda inicial identificó 156 artículos potencialmente relevantes. Tras la eliminación de duplicados y el cribado por título y resumen, se seleccionaron 43 artículos que abordaban directamente los objetivos del estudio. De estos, 5 correspondían a ensayos clínicos controlados que proporcionaron evidencia de eficacia clínica, 8 a estudios observacionales que documentaron experiencias clínicas reales, 12 a investigaciones sobre mecanismos farmacológicos y fisiopatológicos, 6 a metaanálisis y revisiones sistemáticas previas, 7 a estudios de seguridad y efectos adversos, y 5 a investigaciones sobre aplicaciones específicas en diferentes tipos de shock.

La extracción de datos se realizó mediante una plantilla estructurada que categorizó la información según: fundamentos farmacológicos (mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinamia), fundamentos fisiopatológicos (vía del óxido nítrico, fisiopatología del shock distributivo, alteraciones cardiovasculares), evidencia clínica (eficacia hemodinámica, reducción de vasopresores, outcomes clínicos), perfil de seguridad (efectos adversos, contraindicaciones, interacciones) y consideraciones prácticas (dosificación, administración, monitoreo). Esta aproximación permitió una síntesis comprensiva que integró tanto los aspectos teóricos como la evidencia clínica disponible.

La síntesis de la evidencia se realizó mediante análisis temático, organizando los hallazgos en categorías conceptuales coherentes con los objetivos del estudio. Se priorizó la integración de evidencia de diferentes niveles, desde estudios básicos de mecanismos hasta metaanálisis, para proporcionar una perspectiva integral de los fundamentos del uso del azul de metileno en shock refractario. La calidad de la evidencia se evaluó considerando la metodología de los estudios individuales, la consistencia de los hallazgos entre diferentes investigaciones, y la relevancia clínica de los resultados reportados.



Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efectos hemodinámicos del azul de metileno

Los estudios analizados demostraron efectos hemodinámicos consistentes del AM en pacientes con shock refractario. La elevación de la presión arterial media (PAM) y la resistencia sistémica vascular (RVS) se observó de manera uniforme, con inicio de acción entre 30-60 minutos después de la administración (Puntillo et al., 2020). Este resultado es resultado de la inhibición directa de la guanilato ciclasa (sGC) y la eliminación del óxido nítrico, revirtiendo la vasodilatación patológica (Jia et al., 2024).

Un hallazgo significativo fue la reducción en los requerimientos de vasopresores, particularmente norepinefrina, observada en todos los estudios evaluados (Rajbanshi et al., 2023). Esta "estrategia de decatecolaminización" representa una ventaja clínica importante, mitigando los efectos adversos asociados a altas dosis de catecolaminas. Las investigaciones indicaron disminuciones del 30-50% en las cantidades de dosis de norepinefrina requeridas, manteniendo estabilidad hemodinámica (Zhao et al., 2022).

La mejora en la función miocárdica constituyó otro hallazgo relevante, con incrementos documentados

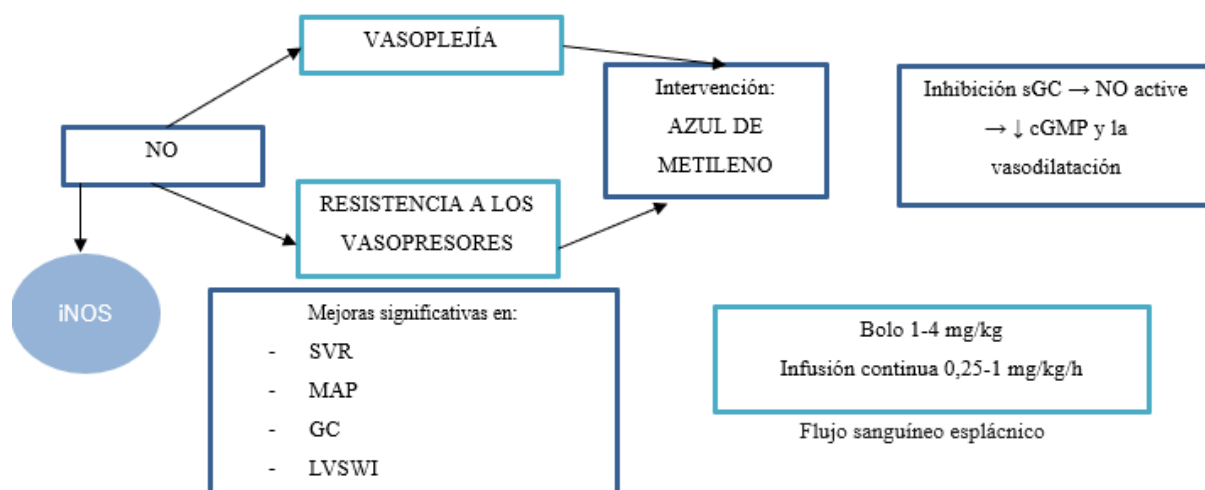
en el índice cardíaco (Saha & Burns, 2020), volumen sistólico e índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo (Garnica-Escamilla et al., 2013). Este progreso se debe a la recuperación de la sensibilidad del miocardio a los medicamentos inotrópicos y a la rectificación de la depresión miocárdica provocada por la sepsis.

Mecanismo de acción y Fundamentos fisiopatológicos

El AM tiene eficacia gracias a su mecanismo de acción dual en la vía NO-cGMP; primero, inhibe directamente la sGC mediante unión al grupo hemo de la subunidad beta, oxidándolo y previniendo la activación por NO (Morgaz et al., 2020; Pořízka et al., 2021). Segundo, actúa como eliminador de NO y puede inhibir selectivamente el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Kirov et al., 2001).

Esta selectividad representa una ventaja crucial sobre inhibidores no selectivos de la NOS, que han demostrado efectos perjudiciales y aumento de mortalidad en pacientes sépticos (Ayasa et al., 2023). El AM preserva la función de la eNOS, esencial para la homeostasis microcirculatoria y protección orgánica, lo que explica su perfil de seguridad superior. Los mecanismos secundarios del AM incluyen propiedades antioxidantes, efectos sobre la función mitocondrial y modulación del metabolismo del calcio (Lambden et al., 2018; Fisher et al., 2014). Estas acciones complementarias contribuyen a su eficacia en la restauración de la función cardiovascular y la mejora de la perfusión tisular.

Figura 2. Mecanismo de acción de azul de metileno



SVR: Resistencia vascular sistémica; MAP: Presión arterial media; GC: Gasto cardíaco; LVSWI: Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo

Nota: Mecanismo de acción de azul de metileno. Elaboración propia basada en Saha y Burns (2020).

Interacción Antagonista con la Vía del Nitroprusiato

El azul de metileno actúa como antagonista directo de agentes vasodilatadores como el nitroprusiato de sodio, estableciendo un mecanismo de "antídoto fisiológico" de particular relevancia clínica. El nitroprusiato libera óxido nítrico que activa el guanilato ciclasa soluble, incrementando los niveles de cGMP y causando vasodilatación (Dumbarton et al., 2011).

El AM contrarresta este efecto mediante dos mecanismos principales: primero, inhibe directamente la sGC al unirse y oxidar su grupo hemo, bloqueando la producción de cGMP independientemente del NO presente; en adición, actúa como secuestrador de óxido nítrico, reduciendo su biodisponibilidad (Goyal et al., 2018). Esta interacción explica la eficacia del AM en la gestión de la vasoplejía provocada por fármacos, proporcionando una opción distinta a la escalada de vasopresores convencionales.

Efectos en la homeostasis mitocondrial y electrolítica

Estudios recientes sugieren que el AM posee efectos adicionales sobre la homeostasis del potasio y la función mitocondrial (Saha & Burns, 2020). En el shock, la disfunción mitocondrial compromete la producción de ATP, afectando las bombas iónicas dependientes de energía como la Na⁺/K⁺ ATPasa, fundamental para mantener el gradiente electrolítico transmembrana.

El AM mejora la función mitocondrial mediante la optimización de la cadena de transporte de electrones y la reducción de especies reactivas de oxígeno (Saha & Burns, 2020). Este resultado se refleja en: aumento de la producción de ATP disponible para las bombas iónicas, la protección de las ATPasas contra el daño oxidativo y mejora de la eficiencia del transporte iónico celular. Aunque la evidencia es incipiente, estos procedimientos podrían justificar una parte de las ventajas notadas en la restauración de la función celular durante el shock refractario.

Aplicaciones clínicas específicas

En shock séptico, los estudios demostraron que el AM es particularmente efectivo cuando se administra tempranamente, idealmente dentro de las primeras 8-24 horas desde el inicio del shock. Un metaanálisis reciente que abarcó 15 investigaciones y 832 pacientes detectó una disminución considerable de la cifra de mortalidad cuando el AM se administra en infusión continua (Zhao et al., 2022).

En el síndrome vasopléjico post-cirugía cardíaca, el AM mostró eficacia notable, con estudios reportando uso profiláctico exitoso con 2 mg/kg preoperatorio (Busse et al., 2020), que redujo



drásticamente la incidencia del síndrome de 26% a 0% (Accini Mendoza et al., 2020). En casos terapéuticos, las dosis de 1-2 mg/kg administrados en 10-30 minutos demostraron efectividad consistente (Pořízka et al., 2021).

Tabla 1. Efectos hemodinámicos y clínicos del azul de metileno en el Shock Refractario

Parámetro	Efecto del Azul de Metileno	Mecanismo	Evidencia clínica
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (PAM)	↑ Aumento significativo	Inhibición de la vía NO-cGMP, vasoconstricción	Aumento consistente en múltiples estudios
RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA (RVS)	↑ Aumento marcado	Reversión de la vasodilatación patológica	Efecto más pronunciado en shock vasodilatador
REQUERIMIENTOS DE VASOPRESORES	↓ Reducción significativa	Efecto vasoconstrictor independiente	Estrategia de "ahorro de catecolaminas" demostrada
GASTO CARDÍACO	↑ Mejora variable	Reducción de postcarga, mejora de contractilidad	Beneficio más evidente en shock séptico
SATURACIÓN VENOSA MIXTA (SVO ₂) Y SATURACIÓN VENOSA CENTRAL	↑ Aumento	Mejora del balance oferta/demanda de O ₂	Indicador de mejora en la perfusión tisular
NIVELES DE LACTATO	↓ Reducción	Mejora de la perfusión tisular y metabolismo	Disminución asociada con mejor pronóstico
FUNCIÓN RENAL	↑ Protección	Preservación de perfusión renal	Menor incidencia de insuficiencia renal aguda
TIEMPO EN VENTILACIÓN MECÁNICA	↓ Reducción	Mejora hemodinámica global	Asociado con menor disfunción orgánica
MORTALIDAD	↓ Reducción variable	Mejora hemodinámica y reducción de complicaciones	Resultados mixtos; algunos metaanálisis muestran beneficio

Nota. Elaboración propia basada en Jang et al. (2013), Zhao et al. (2022) y Alejandro et al. (2011).



Dosificación y administración

Las estrategias de dosificación varían en la literatura, pero el consenso sugiere dosis de 1-3 mg/kg en bolo inicial (Jang et al., 2015; Cottyn et al., 2022), seguidas opcionalmente de infusiones continuas de 0.25-2 mg/kg/hora (Saha & Burns, 2020). La vida media plasmática de 5-6 horas del AM justifica el uso de infusiones continuas para mantener beneficios hemodinámicos sostenidos (Luis-Silva et al., 2023).

Es vital disolver el AM al 5% en agua estéril o dextrosa, previniendo la solución salina al 0.9% que puede causar precipitación del fármaco (Dubey et al., 2023). El monitoreo debe incluir parámetros hemodinámicos, marcadores de perfusión tisular (lactato, ScvO₂) y vigilancia de efectos adversos. (Moss et al., 2023; Fisher et al., 2014)

Perfil de seguridad

El AM demostró un perfil de seguridad favorable a dosis terapéuticas. Los efectos secundarios más habituales son benignos: coloración de orina y piel de tonalidad azul-verdosa, que vuelven a aparecer después de la discontinuación 39. Aunque son infrecuentes, los efectos más graves comprenden metahemoglobinemia paradójica y hemólisis, en particular en pacientes con carencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, particularmente en aquellos con carencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. (Jordan, 2025).

Una precaución importante es el riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se coadministra con medicamentos serotoninérgicos, debido a la inhibición de la monoamino oxidasa A por el AM 30. La FDA recomienda evitar la administración en pacientes con tratamiento crónico con ISRS (Jordan, 2025).



Tabla 2. Perfil de seguridad y eventos adversos del azul de metileno

Categoría	Evento adverso	Severidad	Dosis relacionada	Manejo/Observaciones
EFECTOS DERMATOLÓGICOS	Decoloración azul-verdosa de orina	Leve	No	Efecto benigno, resolución en 24-48 h
	Decoloración azul-verdosa de piel	Leve	No	Resolución gradual en días
	Decoloración de mucosas	Leve	No	Transitorio
EFECTOS HEMATOLÓGICOS	Metahemoglobinemia paradójica	Moderado - Severo	Sí (>2-7 mg/kg)	CONTRAINDICADO en deficiencia G6PD
	Anemia hemolítica	Severo	Sí (dosis altas)	Asociado con deficiencia G6PD
	Interferencia con oximetría de pulso	Leve	No	Monitoreo con gasometría arterial
EFECTOS CARDIOVASCULARES	Aumento transitorio de RVP	Moderado	Posible	Monitoreo ecocardiográfico
	Hipertensión arterial	Leve - Moderado	Si	Efecto terapéutico esperado
	Bradicardia	Leve - Moderado	No	Transitorio
EFECTOS RESPIRATORIOS	Disminución PaO ₂ /FiO ₂	Moderado	Posible	Monitoreo gasométrico estrecho
	Broncoespasmo	Moderado - Severo	No	Pacientes con asma/EPOC
EFECTOS GASTROINTESTINALES	Náuseas y vómitos	Leve - Moderado	Si	Antieméticos si es necesario
	Diarrea	Leve	Si	Autolimitada
	Dolor abdominal	Leve - Moderado	Si	Transitorio



EFECTOS NEUROLÓGICOS	Mareos	Leve	Si	Más común con dosis altas
	Confusión	Moderado	Sí (>7 mg/kg)	Reversible
	Cefalea	Leve	No	Analgésicos simples
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	Síndrome serotoninérgico	Severo	No	PRECAUCIÓN con ISRS/IMAO
	Potenciación de warfarina	Moderado	No	Monitoreo de INR
EFECTOS EN PERFUSIÓN ORGÁNICA	Compromiso de perfusión esplácica	Severo	Sí (>7 mg/kg)	Evitar dosis excesivas

Nota. Elaboración propia basada en Saha et al. (2023), Zhao et al. (2022) y Bennett et al. (2022).

Limitaciones y necesidades de investigación

Los estudios actuales presentan limitaciones significativas, incluyendo heterogeneidad en diseño, poblaciones pequeñas y falta de estandarización en protocolos (Laes et al., 2015). La evidencia sobre mortalidad es inconsistente, con algunos metaanálisis mostrando beneficio mientras estudios individuales no alcanzan significancia estadística.

Se requieren urgentemente ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y con muestras más grandes para confirmar la eficacia y seguridad del AM. (Fernando et al., 2024) Estos estudios deberían enfocarse en identificar subpoblaciones que más se benefician, determinar dosis y timing óptimos, y evaluar impacto en resultados clínicos relevantes como mortalidad a largo plazo (Jang et al., 2013).

CONCLUSIONES

El azul de metileno representa una opción terapéutica prometedora para el manejo del shock refractario, especialmente en contextos de sepsis y vasoplejía post-cirugía cardíaca. Su mecanismo de acción distintivo, basado en la inhibición selectiva de la vía NO-cGMP, ofrece ventajas teóricas y prácticas sobre otras intervenciones.

La evidencia disponible demuestra efectos hemodinámicos consistentes, incluyendo aumento de la presión arterial media, mejora de la resistencia vascular sistémica y reducción significativa en los requerimientos de vasopresores. Estos efectos se traducen en la implementación exitosa de estrategias



de "ahorro de catecolaminas", potencialmente reduciendo complicaciones asociadas al uso prolongado de estos agentes.

El perfil de seguridad del AM es generalmente favorable, con efectos adversos mayoritariamente leves y reversibles. Sin embargo, se requiere vigilancia específica para complicaciones serias como metahemoglobinemia y síndrome serotoninérgico en poblaciones de riesgo.

Las limitaciones de la evidencia actual, caracterizada por heterogeneidad en estudios y poblaciones pequeñas, impiden establecer recomendaciones definitivas. Se necesitan ensayos clínicos multicéntricos de mayor escala para definir protocolos estandarizados, identificar poblaciones que más se benefician y confirmar el impacto en resultados clínicos relevantes.

Para el contexto ecuatoriano, donde la mortalidad por sepsis es elevada, la implementación del AM podría representar una herramienta valiosa en el arsenal terapéutico de las UCI. Sin embargo, su adopción debe acompañarse de protocolos institucionales bien definidos, capacitación adecuada del personal y sistemas de monitoreo apropiados.

Futuras investigaciones deberían priorizar la estandarización de dosis, timing de administración y criterios de selección de pacientes, así como la evaluación de costoefectividad e impacto en calidad de vida. Solo mediante evidencia robusta y protocolos bien establecidos, el azul de metileno podrá consolidarse como una terapia estándar en el manejo del shock refractario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Accini Mendoza, J. L., Atehortua, L. L. H., Nieto Estrada, V. H., Rebolledo, M. C. E., Duran Pérez, J. C., Senior, J. M., et al. (2020). Consenso colombiano de cuidados perioperatorios en cirugía cardíaca del paciente adulto. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 20(2), 118–157. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.03.002>
- Acosta, J. A. H., Vera, J. G. C., Muñoz, D. A. G., Moreira, L. S. R., Freire, P. G. D., & Arreaga, L. A. r. (2023). Mortalidad de la sepsis en la unidad de cuidados intensivos. *Revista Médica-Científica CAMbios HECAM*, 22, Article e865. <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/865>
- Alejandro, B. C., Ronald, P. M., & Glenn, H. P. (2011). Manejo del paciente en shock séptico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 22(3), 293–301. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(11\)70429-1](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(11)70429-1)



- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Arias-Ortiz, J., & Vincent, J.-L. (2024). Administration of methylene blue in septic shock: Pros and cons. *Critical Care*, 28(1), Article 46. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04839-w>
- Ayasa, L. A., Azar, J., Odeh, A., Ayyad, M., Shbaita, S., Zidan, T., & Nassar, A. (2023). Hydroxocobalamin as rescue therapy in a patient with refractory amlodipine-induced vasoplegia. *Cureus*, 15(5), Article e38400. <https://doi.org/10.7759/cureus.38400>
- Ballarin, R. S., Lazzarin, T., Zornoff, L., Azevedo, P. S., Pereira, F. W. L., Tanni, S. E., & Oliveira, M. F. (2024). Methylene blue in sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 11, Article 1366062. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1366062>
- Bennett, S. R., Gonzalez, J., & Fernandez, J. A. (2022). Vasoplegic syndrome post-cardiopulmonary bypass in a renal transplant patient: The brain is not the index organ. *Cureus*, 14(1), Article e21280. <https://doi.org/10.7759/cureus.21280>
- Brito, P., & Arana, T. (2023). *Bolletín Técnico - Camas y Egresos Hospitalarios*. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2022/Boletin_tecnico_ECEH_2022.pdf
- Busse, L. W., Barker, N., & Petersen, C. (2020). Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—Review of pathophysiology and update of treatment options. *Critical Care*, 24(1), Article 36. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2743-8>
- Bužga, M., Machytka, E., Dvořáčková, E., Švagera, Z., Stejskal, D., Máca, J., & Urban, M. (2022). Methylene blue: A controversial diagnostic acid and medication? *Toxicological Research*, 11(5), 711–717. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfac050>
- Cottyn, J., Roussel, E., Rex, S., & Al Tmimi, L. (2022). The role of methylene blue in the management of vasoplegic syndrome: A narrative review. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 73(2), 91–102. <https://doi.org/10.56126/73.2.11>
- Dumbarton, T. C., Minor, S., Yeung, C. K., & Green, R. (2011). Prolonged methylene blue infusion in refractory septic shock: A case report. *Canadian Journal of Anesthesia*, 58(4), 401–405.



<https://doi.org/10.1007/s12630-011-9458-x>

Dubey, D., Ray, P., & Imran, A. (2023). Methylene blue as adjunctive therapy in septic shock: Correct drug diluent derives optimal efficacy. *Critical Care*, 27(1), Article 337.

<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04615-2>

Fernando, S. M., Tran, A., Soliman, K., Flynn, B., Oommen, T., Wenzhe, L., et al. (2024). Methylene blue in septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Explorations*, 6(7), Article e1110. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000001110>

Fisher, J., Taori, G., Braitberg, G., & Graudins, A. (2014). Methylene blue used in the treatment of refractory shock resulting from drug poisoning. *Clinical Toxicology*, 52(1), 63–65.

<https://doi.org/10.3109/15563650.2013.870343>

Garnica-Escamilla, M. A., Bautista-León, R. C., Rivera-Orna, M. A., Moreno Villamil, M. G., & Olguin, L. (2013). Reanimación inicial del paciente quemado grave basado en ecocardiografía y colapso de vena cava inferior, en comparación con fórmulas predictivas convencionales. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 27(4), 256–279.

Goyal, A., Bhardwaj, A., Singh, S., Gupta, R., Singh, A., & Singh, P. (2018). Methylene blue in vasoplegic syndrome: A narrative review of the literature. *Cureus*, 10(12), Article e3720.

<https://doi.org/10.7759/cureus.3720>

Hosseinian, L., Weiner, M., Levin, M. A., & Fischer, G. W. (2016). Methylene blue: Magic bullet for vasoplegia? *Anesthesia & Analgesia*, 122(1), 194–201.

<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001045>

Ibarra-Estrada, M., Kattan, E., Aguirre-Avalos, G., & Hernández, G. (2023). Drug diluent and efficacy of methylene blue in septic shock: authors' reply. *Critical Care*, 27(1), Article 345.

<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04633-0>

Ibarra-Estrada, M., Kattan, E., Aguilera-González, P., Sandoval-Plascencia, L., Rico-Jauregui, U., Gómez-Partida, C. A., et al. (2023). Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: A randomized controlled trial. *Critical Care*, 27(1), Article 110.

<https://doi.org/10.1186/s13054-023-04397-7>



- Jang, D. H., Donovan, S., Nelson, L. S., Bania, T. C., Hoffman, R. S., & Chu, J. (2015). Efficacy of methylene blue in an experimental model of calcium channel blocker–induced shock. *Annals of Emergency Medicine*, 65(4), 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.09.015>
- Jang, D. H., Nelson, L. S., & Hoffman, R. S. (2013). Methylene blue for distributive shock: A potential new use of an old antidote. *Journal of Medical Toxicology*, 9(3), 242–249. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0298-7>
- Jia, J., Ji, J., & Liu, Z. (2024). Efficacy of methylene blue in refractory septic shock: Study protocol for a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*, 25(1), Article 630. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08439-5>
- Jordan, M. (2025). Methylene blue for the treatment of refractory hypotension in polysubstance overdose. *Cureus*, 17(1), Article e78238. <https://doi.org/10.7759/cureus.78238>
- Kirov, M. Y., Evgenov, O. V., Evgenov, N. V., Kosynkin, D. V., Murav'eva, M. B., Sovershaev, M. A., & Bjertnaes, L. J. (2001). The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anesthesia & Analgesia*, 93(4), 883–889.
- Laes, J. R., Williams, D. M., & Cole, J. B. (2015). Improvement in hemodynamics after methylene blue administration in drug-induced vasodilatory shock: A case report. *Journal of Medical Toxicology*, 11(4), 460–463. <https://doi.org/10.1007/s13181-015-0500-1>
- Lambden, S., Creagh-Brown, B. C., Hunt, J., Summers, C., & Forni, L. G. (2018). Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care*, 22(1), Article 174. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2102-1>
- Luis-Silva, F., Meneguetti, M. G., Sato, L., Peres, L. M., Dos Reis Sepeda, C., Petroski-Moraes, B. C., & Costa, T. V. (2023). Effect of methylene blue on hemodynamic response in the early phase of septic shock: A case series. *Medicine*, 102(4), Article e32743. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032743>
- Morgaz, J., Ventura, S., Muñoz-Rascón, P., Navarrete, R., Pérez, J., Granados, M. del M., & Arrabal, S. (2020). Assessment of effects of methylene blue on intestinal ischemia and reperfusion in a rabbit model: Hemodynamic, histological and immunohistochemical study. *BMC Veterinary Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02279-6>



- Moss, R., Derespina, K. R., Frye, J., & Kaushik, S. (2023). Methylene blue use in pediatrics. *Journal of Pediatric Intensive Care*. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760297>
- Naoum, E. E., Dalia, A. A., Roberts, R. J., Devine, L. T., & Ortoleva, J. (2022). Methylene blue for vasodilatory shock in the intensive care unit: A retrospective, observational study. *BMC Anesthesiology*, 22(1), Article 199. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01739-w>
- Nieto-Estrada, V. H., Mendoza-Rodríguez, J. A., Molano-Franco, D. L., Martínez del Valle, A., Sánchez Higuera, M. C., & Dussan Trujillo, M. M. (2025). Azul de metileno como terapia complementaria en el manejo del shock séptico refractario en los pacientes con cáncer: experiencia clínica. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.05.004>
- Palma-Aguilar, G. T. (2024). *Revisión sistemática sobre el uso de azul de metileno en shock cardiogénico* [Tesis de maestría, Universidad Europea].
- Pořízka, M., Říha, H., & Balík, M. (2021). Methylene blue administration in refractory distributive shock. *Anesteziologie a Intenzivní Medicína*, 32(4–5), 211–216. <https://doi.org/10.36290/aim.2021.045>
- Porizka, M., Kopecky, P., Dvorakova, H., Kunstyr, J., Lips, M., & Michalek, P. (2020). Methylene blue administration in patients with refractory distributive shock - a retrospective study. *Scientific Reports*, 10(1), Article 1828. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58828-4>
- Puntillo, F., Giglio, M., Pasqualucci, A., Brienza, N., Paladini, A., & Varrassi, G. (2020). Vasopressor-sparing action of methylene blue in severe sepsis and shock: A narrative review. *Advances in Therapy*, 37(9), 3692–3706. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01422-x>
- Rajbanshi, L. K., Bajracharya, A., Arjyal, B., & Devkota, D. (2023). Can use of Intravenous Methylene Blue Improve the Hemodynamics and Outcome of the patients with Refractory Septic Shock? An observational study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 27(9), 669–674. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24535>
- Saha, B. K., & Burns, S. L. (2020). The story of nitric oxide, sepsis and methylene blue: A comprehensive pathophysiologic review. *American Journal of the Medical Sciences*, 360(4), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.06.007>



- Shariq, S., Khawaja, A., & Khowaja, N. (2024). The potential of methylene blue in treating septic shock: Is it worth a shot? *Journal of the Pakistan Medical Association*, 74(3), 602.
<https://doi.org/10.47391/JPMA.10609>
- Winkler, M. S., Kluge, S., Holzmann, M., Moritz, E., Robbe, L., Bauer, A., & Härtel, C. (2017). Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: An observational study. *Critical Care*, 21(1), Article 189. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1782-2>
- Zhao, C.-C., Zhai, Y.-J., Hu, Z.-J., Huo, Y., Li, Z.-Q., & Zhu, G.-J. (2022). Efficacy and safety of methylene blue in patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 9, Article 950596. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.950596>

