



El azul de metileno o cloruro de metiltioninio es un compuesto que, a dosis bajas, acelera la conversión de metahemoglobina en hemoglobina. A dosis altas convierte el hierro ferroso en su forma férrica, por lo que facilita la conversión de hemoglobina en metahemoglobina. Inhibe la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y probablemente la NOS inducible. También inhibe la guanilato ciclasa, bloqueando la formación de guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Todos estos mecanismos explican su uso en el síndrome de vasoplejia.

USO CLÍNICO

- Tratamiento sintomático de la metahemoglobinemia inducida por medicamentos y sustancias químicas en niños y adolescentes (de 0 a 17 años) (**A**).
- Vasoplejia (*shock* vasodilatado con hipotensión, refractario a fluidos, drogas vasoactivas y corticoesteroides) sobre todo en el postoperatorio de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (**E: off-label**).
- Neurotoxicidad grado 3-4 inducida por dosis altas de ifosfamida (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Metahemoglobinemia en lactantes más de 3 meses, niños y adolescentes:

1-2 mg/kg administrados de forma intravenosa en un periodo de 5 minutos.

Puede administrarse una dosis repetida (1-2 mg/kg) una hora después de la primera dosis en caso de síntomas persistentes o recurrentes o si los niveles de metahemoglobina siguen siendo significativamente mayores que el límite clínico normal. El tratamiento no suele durar más de un día.

La dosis acumulada máxima recomendada durante todo el tratamiento es de 7 mg/kg. En caso de metahemoglobinemia inducida por la anilina o la dapsona, la dosis acumulada máxima recomendada durante todo el tratamiento es de 4 mg/kg.

Se dispone de muy pocos datos para recomendar una dosis en infusión continua.

Metahemoglobinemia en lactantes menores de 3 meses y neonatos:

0,3-0,5 mg/kg administrados de forma intravenosa durante un periodo de 5 minutos.

Puede administrarse una dosis repetida (0,3-0,5 mg/kg) una hora después de la primera dosis en caso de síntomas persistentes o recurrentes o si los niveles de metahemoglobina siguen siendo significativamente mayores que el límite clínico normal. El tratamiento no suele durar más de un día.

Tratamiento de la vasoplejia:

Existen únicamente series de casos publicados al respecto. Las dosis más utilizadas son: dosis de carga de 2 mg/kg por vía intravenosa, seguida de infusión entre 0,25-2 mg/kg/h por vía intravenosa.

Neurotoxicidad inducida por altas dosis de ifosfamida:

- Neurotoxicidad grado 3-4 aguda: 1 mg/kg c/4 h (máximo 50 mg).
- Pacientes que hayan presentado encefalopatía en ciclos anteriores:
 - Profilaxis: 24 h antes del tratamiento una dosis de ifosfamida: 1 mg/kg (máximo 50 mg).
 - Día de tratamiento con ifosfamida: 1 mg/kg c/6 h (máximo 50 mg) durante la infusión.

Preparación y administración:

Por vía intravenosa: puede diluirse en una solución inyectable de glucosa al 5% para evitar el dolor local. Debe inyectarse muy lentamente durante 5 minutos.

No se recomienda mezclarlo con una solución de NaCl al 0,9% porque se ha demostrado que reduce la solubilidad del azul de metileno.

Insuficiencia renal y hepática:

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ya que apenas hay datos disponibles y la eliminación es principalmente renal. Puede ser necesario reducir la dosis.

No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Técnicas de reemplazo renal: únicamente existe un caso publicado de administración conjunta con terapia de hemofiltración venovenosa continua en un paciente adulto. Aunque cambió la coloración del filtro, posteriormente no se detecta azul de metileno en el efluente. Tras el inicio de la terapia con azul de metileno describen reportan coagulación del hemofiltro, aunque no queda claro la causalidad, por lo que recomiendan utilizar con precaución en terapias de depuración extrarrenal continuas.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier colorante derivado de la tiazina.
- Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) debido al riesgo de anemia hemolítica.
- Pacientes con metahemoglobinemia inducida por nitrito durante el tratamiento de la intoxicación por cianuro.
- Pacientes con metahemoglobinemia por intoxicación de cloratos
- Déficit de nicotinamida adenina dinucleótido fostafo (NADPH) reductasa.

PRECAUCIONES

- Deberá extremarse la precaución durante la administración a recién nacidos y lactantes menores de 3 meses debido a que se precisan concentraciones más bajas de NADPH-metahemoglobina reductasa para la reducción de metahemoglobina a hemoglobina, por lo que estos lactantes son más sensibles a la metahemoglobinemia producida por dosis altas de azul de metileno.
- Debe inyectarse muy lentamente, durante un periodo de 5 minutos, para evitar que las concentraciones locales elevadas del compuesto produzcan metahemoglobina adicional.
- Confiere un color azul verdoso a la orina y las heces y un color azulado a la piel.

- Puede exacerbar la anemia hemolítica inducida por la dapsona, debido a la formación de hidroxilamina, el metabolito reactivo de la dapsona que oxida la hemoglobina. Se recomienda no superar la dosis acumulada de 4 mg/kg durante el tratamiento en los pacientes con metahemoglobinemia inducida por la dapsona.
- En caso de sospecha de metahemoglobinemia, es aconsejable comprobar la saturación de oxígeno mediante coximetría, cuando se disponga de este método, ya que la pulsioximetría puede proporcionar una estimación falsa de la saturación de oxígeno durante la administración de azul de metileno.
- Se deben vigilar el electrocardiograma (ECG) y la presión arterial durante y después del tratamiento, ya que la hipotensión y las arritmias cardíacas son posibles reacciones adversas.
- Puede causar síndrome serotoninérgico grave o mortal cuando se utiliza en combinación con fármacos serotoninérgicos. Evitar el uso concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA) e inhibidores de la monoaminoxidasa.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Con datos específicos en niños. Se describen los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica. Para el resto, consultar la ficha técnica.

- Muy frecuentes: mareo, parestesia, disgeusia, náuseas, cromaturia, cambio en la coloración de la piel, sudoración y dolor de extremidades.
- Frecuentes: cefalea, ansiedad, vómitos, dolor abdominal, dolor torácico y dolor en la zona de inyección.
- Frecuencia no conocida, pero se produce en lactantes: hiperbilirrubinemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- El azul de metileno debe evitarse en los pacientes tratados con medicamentos que estimulen la transmisión serotoninérgica debido a la posible aparición de reacciones graves del sistema nervioso central (SNC), incluido el síndrome serotoninérgico potencialmente mortal. Si no puede evitarse la administración intravenosa de cloruro de metiltioninio en pacientes tratados con medicamentos serotoninérgicos, se seleccionará la dosis más baja posible y se mantendrá al paciente en observación durante 4 horas después de la administración por si aparecen efectos sobre el sistema nervioso central:
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bupropión, buspirona, clomipramina, mirtazapina y venlafaxina.
- El azul de metileno es un inhibidor *in vitro* de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5. No se pueden descartar las consecuencias clínicas de los aumentos de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma conjunta que sean sustratos sensibles de las enzimas CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A.
- La administración de azul de metileno puede aumentar de forma transitoria la exposición de medicamentos que se eliminan principalmente a través de transporte renal y que son dependientes de OCT2/MATE, incluyendo cimetidina, metformina y aciclovir.

DATOS FARMACÉUTICOS

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica cloruro de metiltioninio. Centro de información *online* de Medicamentos de la AEMPs-CIMA [base de datos en internet]. Madrid, España: AGENCIA Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 17/02/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=111682001>
- Booth AT, Melmer PD, Tribble B, Mehaffey JH, Tribble C. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome. HSF. 2017;20(5):234. doi:10.1532/hsf.1806
- Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Methylene blue: potential use of an antique molecule in vasoplegic syndrome during cardiac surgery. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2011;9(12):1519-1525. doi:10.1586/erc.11.160
- Methylene blue Product Information [consultado el 17/02/2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204630s000lbl.pdf
- Rutledge C, Brown B, Benner K, Prabhakaran P, Hayes L. A Novel Use of Methylene Blue in the Pediatric ICU. Pediatrics. 2015;136(4):e1030-e1034. doi:10.1542/peds.2014-3722
- Shann F. Drug Doses. 17.^a edición. Australia: Department of Paediatrics, University of Melbourne; 2017.
- Taylor K, Holtby H. Methylene blue revisited: Management of hypotension in a pediatric patient with bacterial endocarditis. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2005;130(2):566. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.01.001
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado el 17/02/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

Fecha de actualización: agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).