

# AZUL DE METILENO

Genís Castells Lao, Hospital Clínic de Barcelona

# Índice

1. Indicaciones
2. Forma farmacéutica y propiedades farmacocinéticas
3. Mecanismo de acción
4. Eficacia
5. Posología y forma de administración
6. Precauciones y contraindicaciones
7. Seguridad
8. Poblaciones especiales

# 1. Indicaciones

## **Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery**

H. P. Patel<sup>1</sup>, D. R. Chadwick<sup>2</sup>, B. J. Harrison<sup>3</sup> and S. P. Balasubramanian<sup>1,3</sup>

Obstet Gynecol. 1983 Mar;61(3 Suppl):35S-37S.

## **Unfavorable neonatal outcome after intraamniotic injection**

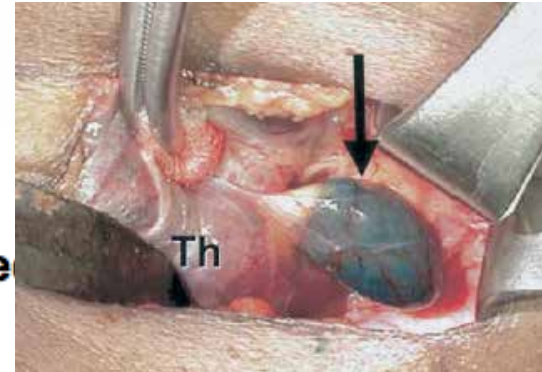
Crit Care Resusc. 2013 Mar;15(1):42-8.

## **Methylene blue as a vasopressor: a meta-analysis of randomised trials.**

Pasin L<sup>1</sup>, Umbrello M, Greco T, Zambon M, Pappalardo F, Crivellari M, Borghgi G, Morelli A, Zangrillo A, Landoni G.

J Oncol Pharm Pract. 2011 Dec;17(4):372-80. doi: 10.1177/1078155210385159. Epub 2010 Sep 22.

## **Evaluation of methylene blue, thiamine, and/or albumin in the prevention of ifosfamide-related neurotoxicity.**



# 1. Indicaciones

Med Clin (Barc). 2003 Sep 20;121(9):358.

## **[Methemoglobinemia secondary to recreational consumption of poppers].**

[Article in Spanish]

Pajarón M, Claver G, Nogué S, Munné P.

Methemoglobinemias	1-2 mg/kg IV
Ifosfamide-induced encephalopathy	50 mg IV every four hour till symptoms resolve
Treatment of vasoplegic syndrome	2 mg/kg, 20 min infusion time
Parathyroid imaging	3-7.5 mg/kg IV
Sentinel lymph node biopsy	Local application of 1-5 mL of 1% MB

Med Res Rev. 2011 Jan; 31(1): 93-117

## 2. Presentación y propiedades farmacocinéticas

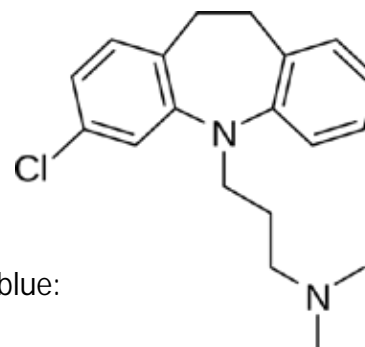
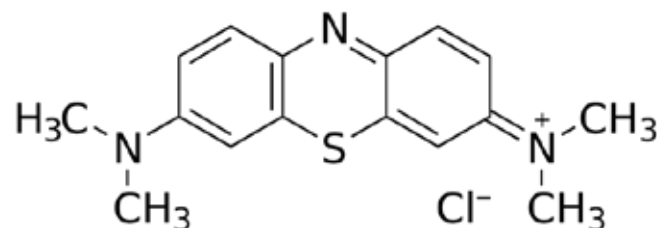


1. Fórmula magistral
2. Azul metileno 1% (10mg/mL) en 10mL
3. PROVEBLUE® 5mg/mL autorizado por la EMA en 2011



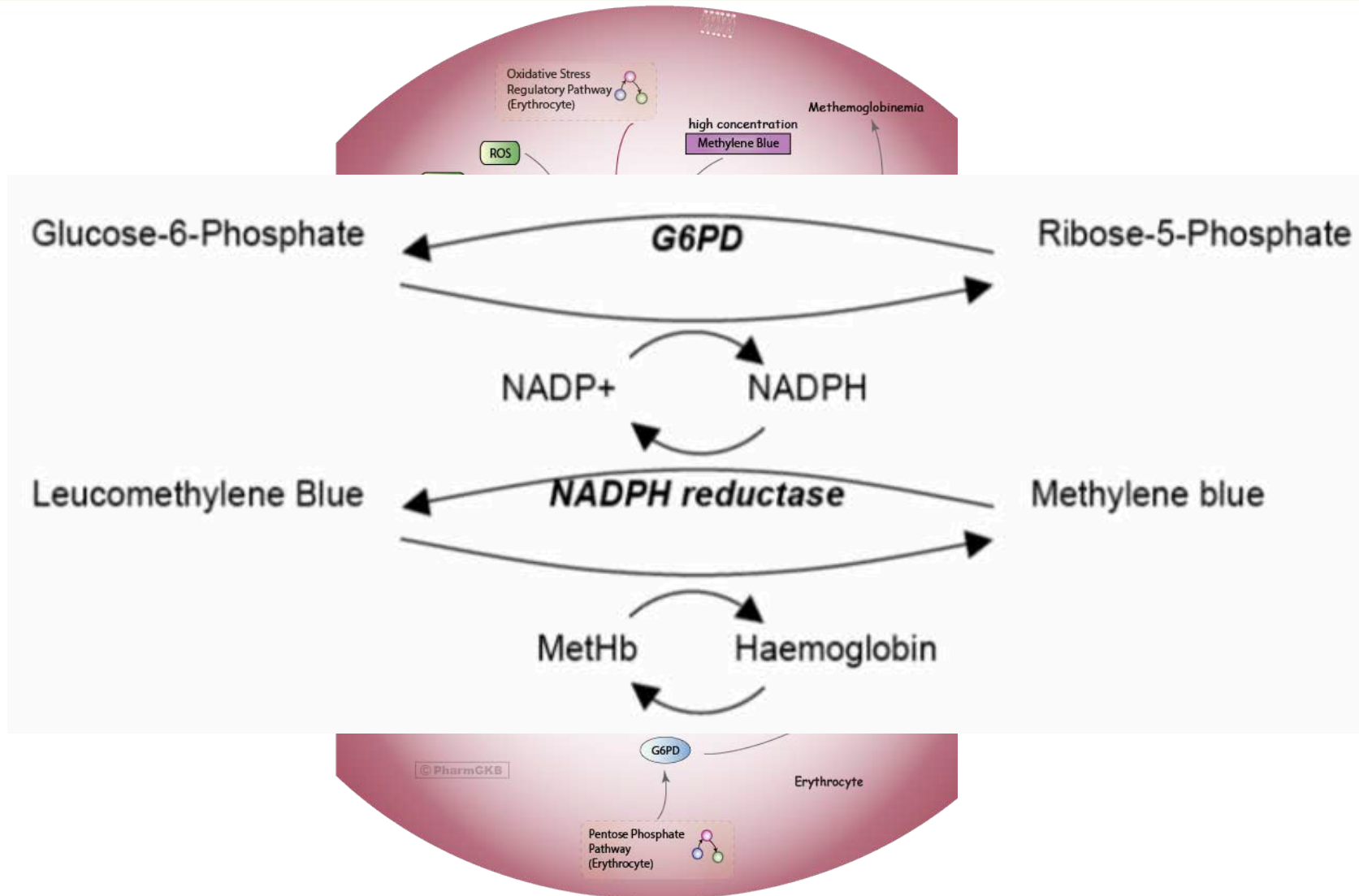
### Propiedades farmacocinéticas:

- Amplia distribución a tejidos;  $V_d$ : 255L aprox.<sup>1</sup>
- Tiempo de semivida: desde 5-6,5h<sup>2</sup> hasta 24h<sup>1</sup>
- Excreción principalmente renal (74%) en forma de leucometileno



1. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002108- Methylthionium chloride Proveblue: EPAR, June 2019
2. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 247–50

# 3. Mecanismo de acción



# 4. Eficacia

Referencia	% MetHb	Dosis Azul metileno (mg/kg)	% MetHb Post-dosis	2ª Dosis (mg/kg)	% MetHb Post-dosis
Eur J Case Rep Intern Med. 2019 Mar 13;6(3):001072	30,3	1	27,8	1	0,6
Emerg Med J. 2002 May;19(3):270-1	59,9	1,5	4,8	-	-
	63,3	2	1,4	-	-
J Accid Emerg Med. 1997 Sep;14(5):339-40	83	2	27	1	7
J Accid Emerg Med. 1996 Nov;13(6):427-30	16	200mg*	-	-	-
J Accid Emerg Med. 1995 Jun;12(2):138-42	94	1	26	1,25	1,6
Hum Exp Toxicol 1994 May;13(5):313-4	41,6	50mg*	0	-	-

\* Dosis total en mg (peso no disponible)

# 5. Posología y forma de administración



1-2 mg/kg peso total<sup>1,2</sup>



50 mL suero glucosado  
5%<sup>1</sup>



5-30 minutos<sup>1,2</sup>



60 minutos<sup>1,2</sup>

1. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002108- Methylthioninium chloride Proveblue: EPAR , June 2019
2. Anesth Analg. 2009 Mar;108(3):837-45



# 6. Precauciones y contraindicaciones



Dosis máxima 7mg/kg<sup>1,2</sup>



En intoxicaciones por anilina o dapsona, dosis máxima de 4mg/kg



Incompatible con suero fisiológico<sup>1</sup>



1. Vía subcutánea<sup>3</sup>
2. Déficit G6PD

1. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002108- Methylthionium chloride Proveblue: EPAR , June 2019  
2. Anesth Analg. 2009 Mar;108(3):837-45  
3. Br J Clin Prac 1974;28:289–291.

# 7. Seguridad

<b>Dose (mg/kg)</b>	<b>Toxic manifestations</b>
2-4	Haemolytic anaemia, skin desquamation in infants
7	Nausea, vomiting, abdominal pain, chest pain, fever, haemolysis
20	Hypotension

1. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002108-  
Methylthioninium chloride Proveblue: EPAR , June 2019

# 7. Seguridad: síndrome serotoninérgico



Author	Year	Article Type	Indication for MB Use	Route of MB Administration	Serotonergic Antidepressant
Khavandi A. et al.	2008	Case Report	Parathyroidectomy	IV	SRI
Shanmugam G. et al.	2008	Case Report	Vasoplegic shock, CT surgery	IV	SRI
Rowley M. et al.	2009	Case Report	Parathyroidectomy	IV	SRI
Schwiebert C., et al.	2009	Case Report	Visualization of ureters	IV	SRI
Heritier-Barras A.C. et al.	2010	Case Report	Parathyroidectomy	IV	TCA
Ng and Cameron	2010	Review (18 unique patients*)	Parathyroidectomy (all)	IV (all)	SRI (17 patients) TCA (1 patient)
Stanford S.C. et al.	2010	Case Report	Parathyroidectomy	IV	SRI
Gillman P.K.	2011	Review (9 unique patients*)	Parathyroidectomy (all)	IV (all)	SRI (8 patients) TCA (1 patient)
Grubb K.J. et al.	2012	Case Report	Vasoplegic shock, CT surgery	IV	SRI plus trazodone
McDonnell A.M. et al.	2012	Case Report	Ifosfamide encephalopathy	IV	SRI plus buspirone
Hanna E.R. and Clark A. J.	2014	Case Report	Vasoplegic shock, CT Surgery	IV	SRI
Izdes S., et al.	2014	Case Report	Visualization of enterocutaneous fistula	Nasogastric feeding tube	SRI
Top W.M. et al.	2014	Case Report	Parathyroidectomy	IV	SRI
Larson K.J. et al.	2015	Case Report	Sentinel lymph node biopsy	Subcutaneous	SRI
Nicolaou G. and Lee D.	2015	Case Report	Visualization of ureters	IV	SRI
Smith C.J. et al.	2015	Case Report	Vasoplegic shock, CT surgery	IV	SRI plus trazodone
Francescangeli J. et al.	2016	Case Report	Visualization of ureters	IV	SRI plus trazodone
Hencken L., et al.	2016	Case Report	Vasoplegic shock, CT surgery	IV	SRI
Kapadia K. et al.	2016	Case Report	Visualization of ureters	IV	SRI × 2
Martino E.A. et al.	2016	Case Series (3 unique patients)	Vasoplegic shock, CT surgery (all)	IV (all)	SRI (all)
Wolvetang T., et al.	2016	Case Report	Vasoplegic shock, CT surgery	IV	SRI plus quetiapine
Chan B.S. et al.	2018	Case Report	Hypotensive shock, intentional OD	IV	Multiple <sup>96</sup>
Haacker L. et al.	2018	Case Report	Vasoplegic shock, CT surgery	IV	SRI

# 8. Poblaciones especiales



- Ha demostrado **teratogenicidad** tras administración intraamniótica<sup>1,2</sup>
- No se dispone de suficiente evidencia científica tras administración **intravenosa**
- Es necesario valorar el beneficio / riesgo y valorar el tratamiento con vitamina C<sup>3,4</sup>



- En recién nacidos y menores de 3 meses la actividad de NADPH-metHb reductasa es del **60%** en comparación con los adultos
- Niveles más altos de hemoglobina fetal, que se oxida fácilmente a metahemoglobina
- La dosis recomendada es de **0,3-0,5mg/kg<sup>5</sup>**

1. Eur J Pediatr Surg. 1995 Aug;5(4):240-2

2. Teratology. 1999 Jul;60(1):42-8.

3. J Emerg Med. 2018 May;54(5):681-684

4. J Emerg Med. 2018 May;54(5):685-689

5. Anesth Analg. 2009 Mar;108(3):837-45

# 8. Poblaciones especiales



- La posología en niños y adolescentes es la misma que la utilizada para la población adulta; **1-2mg/kg/dosis**<sup>1</sup>
- Maskvar *et al*<sup>2</sup> reportaron intoxicaciones en 112 niños de entre 5 y 12 años en un Holi festival de los cuales 80 se trataron con 2mg/kg/dosis de azul de metileno



- No existe una dosificación específica para niños
- Eliminación de dosis inferiores a 1 mg/kg por vía urinaria
- Desde 2010 se reportó metemoglobinemia en pacientes con IR tratados con 2mg/kg/dosis<sup>4-9</sup>



1. EMA Proveblue: EPAR , June 2019

2. Indian Pediatr. 2017 Jun 15;54(6):473-475

3. [www.medicines.org.uk/emc/product/6898/smpc#FORM](http://www.medicines.org.uk/emc/product/6898/smpc#FORM)

4. J Forensic Sci. 2019 May;64(3):913-916

5. Int J Legal Med. 2018 May;132(3):767-769

6. Medicine (Baltimore) 2014 Aug; 93(9): e60

7. Ann Pharmacother. 2013 Oct;47(10):1353-8

8. Clin Toxicol (Phila). 2012 Mar;50(3):227

9. Clin Toxicol (Phila). 2011 Oct;49(8):744-6

# Muchas gracias

gcastells@clinic.cat

**CLÍNIC**  
BARCELONA  
Hospital Universitari