

Evidencia clínica y hemodinámica sobre el uso de azul de metileno en el manejo del shock: Revisión de alcance de la literatura científica (2020-2025)

Clinical and hemodynamic evidence on the use of methylene blue in the management of shock: Scoping review of the scientific literature (2020-2025)

Marco Antonio Ramírez Mariaca ²¹, Juan José Urrea Lasso ²², Carlos Alfredo Vargas Quintero ³³

Resumen

Introducción: El shock, en sus formas séptica, vasodilatadora y distributiva, representa un desafío crítico por su alta mortalidad y la dificultad para mantener la perfusión tisular adecuada. El azul de metileno (AM), modulador de la vía del óxido nítrico (NO) y el guanilato ciclasa (GC), ha surgido como una terapia adyuvante para contrarrestar la vasodilatación refractaria asociada a estas condiciones. **Objetivo:** Identificar las características de la evidencia actual para explorar y sintetizar indicaciones del azul de metileno en el tratamiento del shock, con énfasis en variables clínicas, hemodinámicas y de seguridad. **Metodología:** Se realizó una monografía tipo revisión de alcance de la literatura usando múltiples estudios clínicos, de cohorte, revisiones sistemáticas usando la base de datos como PubMed, Nature, ScienceDirect, Scopus, Web of Science. Usando a partir de la recolección de información una matriz de referencia. Obteniendo 16 artículos de revisión. **Resultados:** Se evidenció que el azul de metileno mejora parámetros hemodinámicos y reduce el uso de vasopresores en el shock, con un perfil de seguridad favorable. Su eficacia depende de una administración temprana y de estrategias de dosificación adecuadas. **Conclusión:** Los hallazgos clave de los artículos incluidos sugieren que el azul de metileno puede mejorar la hemodinámica y reducir la necesidad de vasopresores en varios tipos de shock, particularmente en el shock séptico y vasodilatador. Sin embargo, la evidencia sobre el impacto en la mortalidad es mixta, con algunos metaanálisis mostrando un beneficio y otros no. Se necesita más investigación para optimizar dosis, momento y selección de pacientes beneficiarios.

Palabras clave: Azul de metileno, Choque séptico, Agente vasopresor, Cuidados críticos, Hemodinámica

Abstract

Introduction: Shock, in its septic, vasodilatory, and distributive forms, represents a critical challenge due to its high mortality and the difficulty in maintaining adequate tissue perfusion. Methylene blue (MB), a modulator of the nitric oxide (NO) and guanylate cyclase (GC) pathways has emerged as an adjuvant therapy to counteract the refractory vasodilation associated with these conditions. **Objective:** To identify the characteristics of the current evidence to explore and synthesize indications for methylene blue in the treatment of shock, with emphasis on clinical, hemodynamic, and safety variables. **Methodology:** A scoping review of the literature was conducted using multiple clinical and cohort studies, systematic reviews, and databases such as PubMed, Nature, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science. A reference matrix was used to collect information. Sixteen review articles were obtained. **Results:** Methylene blue was shown to improve hemodynamic parameters and reduce vasopressor use in shock, with a favorable safety profile. Its efficacy depends on early administration and appropriate dosing strategies. **Conclusion:** Key findings from the included articles suggest that methylene blue may improve hemodynamics and reduce the need for

¹ Marco Antonio Ramírez Mariaca, estudiante del programa de Medicina, trabajo de grado para obtener el título de Médico general.

² Juan José Urrea Lasso, estudiante del programa de Medicina, trabajo de grado para obtener el título de Médico general.

³ Carlos Alfredo Vargas Quintero, médico especialista en Medicina de Urgencias, Msc. Epidemiología, tutor.

vasopressors in various types of shock, particularly septic and vasodilatory shock. However, evidence on the impact on mortality is mixed, with some meta-analyses showing a benefit and others not. Further research is needed to optimize dose, timing, and selection of eligible patients.

Keywords: Methylene Blue, Septic Shock, Vasopressor Agent, Critical Care, Hemodynamics

Introducción

El shock se define como un estado de insuficiencia circulatoria que conduce a una perfusión tisular inadecuada y a la hipoxia celular, representando una emergencia médica con alta mortalidad.¹ Entre las diversas clasificaciones de shock, el shock vasodilatador, que incluye el shock séptico y el shock distributivo, se caracteriza por una vasodilatación excesiva que resulta en hipotensión y una disminución de la resistencia vascular sistémica.^{2,3} El manejo del shock vasodilatador a menudo implica el uso de vasopresores, principalmente agentes adrenérgicos, para restaurar la presión arterial y mantener la perfusión de órganos.¹ Sin embargo, en algunos casos, particularmente en el shock refractario, la respuesta a estos agentes puede ser limitada.^{4,5}

El azul de metileno ha surgido como un agente terapéutico potencial en el manejo del shock, especialmente en el contexto del shock vasodilatador.^{6,7} Su mecanismo de acción implica la inhibición del óxido nítrico sintasa y la guanilato ciclasa, lo que reduce la producción de óxido nítrico y promueve la vasoconstricción.⁸ Esta propiedad lo convierte en un candidato para contrarrestar la vasodilatación excesiva observada en ciertas formas de shock. La justificación para su uso radica en su capacidad para restaurar el tono vascular y potencialmente mejorar la respuesta a los vasopresores tradicionales.^{2,9}

La evidencia existente sobre el uso del azul de metileno en el shock, según los artículos proporcionados, sugiere su potencial para mejorar los parámetros hemodinámicos y reducir los requerimientos de vasopresores.^{6,7,10} Diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han abordado este tema, explorando su eficacia y seguridad en diferentes contextos de shock.^{2,3,9} Un aspecto que se destaca consistentemente en múltiples estudios, tanto observacionales como revisiones, es la acción ahorradora de vasopresores del azul de metileno.^{2,8} Este efecto podría ser particularmente beneficioso en casos refractarios donde se requieren dosis elevadas de vasopresores convencionales, lo que a su vez podría mitigar los efectos adversos asociados.¹

A pesar de la creciente investigación, persisten incertidumbres y áreas de controversia con respecto al uso del azul de metileno en el shock. Los resultados sobre la mortalidad varían entre los diferentes metaanálisis, lo

que indica una falta de consenso definitivo sobre su impacto en este resultado crítico.^{2,3,9} Además, no existe una claridad uniforme sobre la dosis óptima,¹¹ el momento de administración¹² y la duración del tratamiento con azul de metileno para diferentes tipos de shock. La necesidad de evidencia más sólida, particularmente de ensayos controlados aleatorios a gran escala, es evidente para establecer su papel y uso óptimo en la práctica clínica.² La existencia de múltiples metaanálisis que llegan a conclusiones diferentes o se centran en distintos resultados sugiere que aún existen matices o preguntas sin respuesta que justifican una mayor exploración de la literatura disponible.

El objetivo principal de esta revisión exploratoria del alcance es mapear la evidencia disponible sobre el uso del azul de metileno en el manejo del shock, tal como se presenta en el conjunto de 16 artículos proporcionados. Los objetivos secundarios incluyen: identificar los tipos de shock en los que se ha investigado el azul de metileno; describir los efectos reportados del azul de metileno en los parámetros hemodinámicos (por ejemplo, presión arterial media, frecuencia cardíaca); evaluar el impacto del azul de metileno en la necesidad de otros vasopresores; examinar los efectos reportados del azul de metileno en resultados clínicos como la mortalidad y la duración de la estancia en la UCI; identificar diferentes estrategias de dosificación de azul de metileno utilizadas en los estudios incluidos; y señalar cualquier evento adverso o preocupación de seguridad reportada asociada con el uso de azul de metileno.

Metodología de análisis y recolección de datos

Tipo de estudio

Se realizó una revisión de alcance (scoping review), basada en la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) con el objetivo de sintetizar evidencia amplia y diversa sin restringirse al análisis cuantitativo.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura científica publicada entre 2020 y 2025 en bases de datos reconocidas por su calidad y cobertura en ciencias de la salud: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, Nature.

Estrategia de búsqueda

Se formularon estrategias con términos MeSH y Emtree en inglés y español, tales como: “methylene blue”, “shock”, “septic shock”, “vasodilatory shock”, “hemodynamic response”, “vasopressor sparing”. Se aplicarán operadores booleanos y filtros por idioma (inglés/español) y periodo (2020–2025).

Ecuaciones de búsqueda “azul de metileno shock”, “methylene AND blue AND shock”, “shock and methylene blue”, “shock AND methylene AND blue”

Filtros de búsqueda

Para esta revisión, se aplicaron filtros de búsqueda específicos que garanticen la calidad y pertinencia de la evidencia seleccionada. En primer lugar, se desarrolló como criterio la fecha de publicación, limitando los resultados a los últimos cinco años (2020–2025). Asimismo, se restringió la disponibilidad de los documentos a aquellos con texto completo, asegurando el acceso integral a la información relevante. Respecto al tipo de estudios, se incluyen revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios clínicos comparativos, ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis. En cuanto al idioma, únicamente se considerarán artículos publicados en inglés o español. Finalmente, se filtró por especie, seleccionando exclusivamente estudios realizados en humanos, con el propósito de mantener la aplicabilidad clínica de los hallazgos.

Criterios de inclusión

Se determinaron criterios de inclusión específicos para la selección de los estudios analizados. En primer lugar, se consideraron únicamente estudios primarios realizados en humanos adultos (≥ 18 años). Además, se exigió que los artículos evalúen el uso del azul de metileno en el manejo de diferentes tipos de shock, incluyendo el séptico, vasodilatador y distributivo. También se requirió que los estudios utilizados tuvieran acceso de texto completo. Por otro lado, se incluyeron únicamente artículos publicados entre los años 2020 y 2025. Finalmente, se aceptaron publicaciones escritas en idioma inglés o español, a fin de garantizar una comprensión precisa de la evidencia recopilada.

Criterios de exclusión

Se aplicaron criterios de exclusión para depurar la evidencia seleccionada. En primer lugar, se descartaron revisiones narrativas, cartas al editor, comentarios sin datos primarios y reportes de caso. Asimismo, se eliminaron los estudios duplicados que no aportaron información adicional. Finalmente, se excluyeron aquellos estudios que no cumplieron con los estándares metodológicos establecidos, específicamente la escala de PEDro para ensayos clínicos y la declaración PRISMA para revisión sistemática, garantizando así la rigurosidad y calidad de los artículos incluidos.

Selección y extracción de estudios

La selección de estudios se ejecutó un análisis de datos según los criterios de inclusión y exclusión. Donde finalmente se obtuvieron 16 artículos como finalidad para realizar esta revisión, como se observa en la Figura 1.

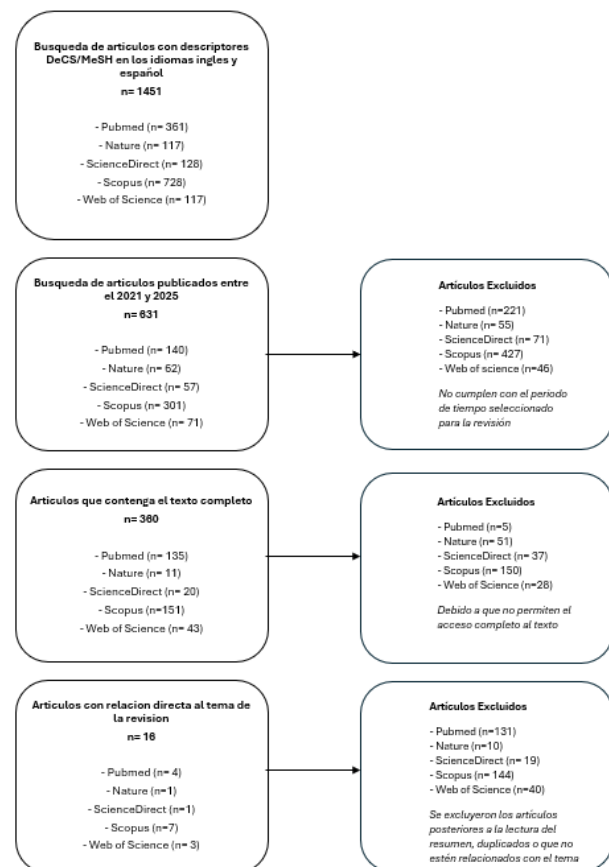


Figura 1. Proceso de búsqueda y selección de artículos

Dos revisores independientes realizaron el proceso, y las discrepancias fueron resueltas por consenso o por un tercer evaluador.

La extracción de datos se llevó a cabo mediante una matriz estructurada que incluyó: No, autor, año, título, base de datos, tipo de estudio, objetivo, resultados, aporte al trabajo, enlace, ver tabla 1 de síntesis de datos.

Resultados

La persistente alta mortalidad en el shock, especialmente el séptico, junto con los riesgos asociados al uso de altas dosis de catecolaminas, justifican la exploración de terapias vasoactivas alternativas como el azul de metileno.¹ Varios estudios dentro del periodo 2020-2025 investigaron el potencial del azul de metileno para optimizar el manejo del shock en pacientes adulto, en el shock séptico, vasodilatador/vasoplejía, y distributivo.^{1,2,6}

Eficacia Clínica y Respuesta Hemodinámica:

La Mejora Hemodinámica en múltiples estudios, incluyendo metaanálisis y estudios observacionales, reportaron mejoras en la presión arterial media (PAM) tras la administración de azul de metileno en pacientes con shock vasodilatador, séptico y distributivo. Algunos estudios también sugieren una posible mejora en otros parámetros hemodinámicos, aunque el gasto cardíaco y el lactato no fueron consistentemente reportados en todos los estudios.^{3,4,7,9}

La Reducción de Vasopresores es un hallazgo recurrente es la acción ahorradora de vasopresores del azul de metileno, lo que implica una reducción en la dosis de catecolaminas necesarias para mantener la PAM objetivo. Esto es particularmente relevante dado el planteamiento del problema sobre los efectos adversos de altas dosis de catecolaminas.^{8,10,12}

La mortalidad son variables. Algunos metaanálisis no encontraron una reducción significativa en la mortalidad con el uso de azul de metileno,^{2,3} mientras que otros sugieren un posible beneficio en subgrupos específicos o en el contexto del shock séptico.^{9,11} La duración de la estancia en la UCI tampoco mostró resultados consistentes en todos los estudios.^{3,9,11}

Dosis, Indicaciones, Momento de Administración y Regímenes Terapéuticos:

Indicaciones:

El azul de metileno se ha investigado principalmente como terapia de rescate para el shock vasodilatador refractario (resistente a fluidos y catecolaminas), incluyendo el shock séptico, la anafilaxia, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) grave y la toxicidad por bloqueadores de los canales de calcio.¹²

También se considera en el shock distributivo en general, incluyendo el shock secundario a sobredosis de fármacos como bloqueadores de los canales de calcio y primidona.⁴

Algunos estudios se centran en el shock séptico específicamente, incluso en la fase aguda y en casos refractarios.¹³

Dosis y Regímenes Terapéuticos:

Bolo seguido de infusión continua:

Bolo: 1-2 mg/kg administrado durante 5-10 minutos. Algunos estudios mencionan un bolo de 2 mg/kg o 3 mg/kg durante 20 minutos. En pacientes con insuficiencia renal grave, se sugiere 1 mg/kg.^{7,10,11}

Infusión continua: 0.25-0.5 mg/kg/hora o 0.25 mg/kg/min. La duración de la infusión varía, desde 6-12 horas hasta 48 horas. Un estudio utilizó una infusión de 6 mg/kg diluidos en 50 ml de dextrosa al 5% a una velocidad de 2-4 ml/hora durante 6-12 horas. Otro régimen incluyó un bolo de 2 mg/kg seguido de una infusión continua de 0.25 mg/kg/hora.^{7,10,14}

Solo bolo: Dosis de 1-2 mg/kg o 2 mg/kg en 15 minutos. Por lo cual, Hosseini, 2022: Describe el uso de azul de metileno con diferentes pautas, lo que implica la consideración de solo bolo en algunos contextos, aunque su estudio se centra en bolo seguido de infusión.⁷

Además, Donati, 2020, en su revisión narrativa sobre la acción ahorradora de vasopresores, se mencionan diferentes estrategias de administración en la literatura, incluyendo el uso de bolos únicos.⁸

Solo infusión continua: Sin bolo inicial. Menciona Hosseini, 2022, al describir las diversas formas de administración encontradas en la literatura.⁷

Régimen específico en un ensayo: Bolo de 100 mg de azul de metileno en 500 ml de solución salina al 0.9% durante 6 horas, una vez al día durante 3 días. Esto equivale a aproximadamente 1.2 mg/kg/día para un paciente de 80 kg.^{12,15}

Dosis fija: Un estudio utilizó una dosis fija de azul de metileno.¹⁶

Momento de Administración:

Se ha investigado la administración temprana de azul de metileno adyuvante en pacientes con shock séptico, iniciada dentro de las 12-24 horas del inicio del shock o de la necesidad de vasopresores. Algunos estudios sugieren que la administración temprana podría ser más beneficiosa.^{12,13}

En algunos casos, se utiliza como terapia de rescate en pacientes con shock refractario que no responden a las terapias convencionales.^{4,5,10}

La terapia con azul de metileno a menudo se inicia junto con la indicación de un segundo vasopresor como la vasopresina.¹³

Seguridad y Eventos Adversos:

La mayoría de los estudios no reportaron eventos adversos graves asociados con el uso de azul de metileno en las dosis investigadas.^{6,9} Sin embargo, la información sobre la seguridad y los eventos adversos no siempre se detalló exhaustivamente en todos los artículos. Se necesita más investigación para evaluar completamente el perfil de seguridad del azul de metileno en el contexto del shock.

Discusión

La revisión realizada sobre el uso del azul de metileno en el manejo del shock, donde se encontraron hallazgos que evidencian que el azul de metileno puede mejorar los parámetros hemodinámicos, particularmente la presión arterial media, y reducir la necesidad de otros vasopresores en diferentes tipos de shock, incluyendo el séptico, vasodilatador, distributivo y refractario.^{3,6,9} Esta acción ahorradora de vasopresores podría tener implicaciones clínicas significativas al permitir la reducción de las dosis de vasopresores tradicionales, lo que a su vez podría disminuir los efectos adversos asociados.^{1,8}

El artículo de Luis-Silva et al. (2022) investigó el efecto del azul de metileno en la respuesta hemodinámica y metabólica en pacientes con shock séptico. Este estudio de protocolo de ensayo aleatorizado controlado, aunque no presenta resultados en este documento, tiene como objetivo determinar si el azul de metileno administrado tempranamente puede contribuir a una resolución más rápida del shock en comparación con el tratamiento estándar. Esto se alinea con el objetivo general de optimizar las terapias vasoactivas y potencialmente reducir la necesidad de altas dosis de catecolaminas.¹⁷

El estudio de Luis-Silva et al. (2023) presenta una serie de casos sobre el efecto del azul de metileno en la respuesta hemodinámica en la fase temprana del shock séptico. Los seis pacientes incluidos mostraron una reducción en la dosis de vasopresores y los niveles de lactato poco después de la administración de una dosis de carga de azul de metileno, efecto que se mantuvo con la

dosis de mantenimiento durante 48 horas. Además, se observó una reducción progresiva y marcada en los niveles de interleucina 6 e interleucina 8, lo que sugiere un papel del azul de metileno en la reducción de la actividad inflamatoria. Estos hallazgos respaldan la idea de que el azul de metileno utilizado tempranamente en el tratamiento del shock séptico puede ser útil para reducir la dosis de vasopresores y los niveles de lactato, lo que concuerda con los resultados de los 16 artículos previos que también destacaron la acción ahorradora de vasopresores.¹⁸

El artículo de revisión de O'Brien et al. (2018) analiza los tratamientos para la vasoplejía, incluyendo el azul de metileno. Este artículo proporciona una perspectiva más amplia sobre el manejo de la vasoplejía, un componente clave del shock vasodilatador y séptico. Menciona que, si bien la norepinefrina es la terapia de primera línea, las guías actuales consideran una combinación de múltiples vasopresores, incluido el azul de metileno, para el manejo de la hiporrespuesta vascular a los vasopresores. Esto se justifica por la necesidad de limitar la desensibilización de los adrenorreceptores y la sobre activación simpática. La revisión también señala que el azul de metileno es un inhibidor de la guanilato ciclase, lo que reduce la producción de óxido nítrico y mejora la vasoconstricción, mecanismo consistente con su uso en el shock vasodilatador.¹⁹

Sin embargo, el impacto del azul de metileno en la mortalidad sigue siendo incierto.^{2,3} Si bien algunos metaanálisis sugieren un posible beneficio en ciertos contextos,^{6,15} otros no encuentran una diferencia significativa. Esta variabilidad en los resultados podría deberse a diferencias en las poblaciones de pacientes, la gravedad del shock, el momento y la dosis de administración del azul de metileno, y las co-intervenciones utilizadas en los diferentes estudios. La falta de un protocolo de administración estandarizado para el azul de metileno en los estudios incluidos es un factor importante que probablemente contribuye a la heterogeneidad de los resultados observados.¹¹

Las estrategias de dosificación del azul de metileno también varían considerablemente entre los estudios.^{7,12} Esta falta de uniformidad dificulta la determinación de la dosis óptima para diferentes tipos y etapas del shock. La investigación futura debería centrarse en establecer regímenes de dosificación claros y basados en la

evidencia para maximizar la eficacia y minimizar los posibles efectos adversos del azul de metileno.¹¹

Las limitaciones de esta revisión incluyen la restricción a un conjunto específico de 16 artículos, lo que puede no representar la totalidad de la evidencia disponible sobre el tema. Además, la heterogeneidad en los diseños de estudio y las poblaciones de pacientes en los artículos incluidos dificulta la extracción de conclusiones definitivas. Los estudios observacionales, aunque proporcionan información valiosa sobre el uso en el mundo real, son susceptibles de sesgos.^{4,7,10}

A pesar de estas limitaciones, esta revisión destaca varios puntos sin resolver que merecen mayor investigación. Es necesario realizar más ensayos controlados aleatorios a gran escala y bien diseñados para evaluar de manera definitiva la eficacia y seguridad del azul de metileno en diferentes tipos de shock.^{2,3} La investigación futura también debería centrarse en identificar los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de esta terapia, posiblemente mediante el uso de biomarcadores o características clínicas.¹⁶ La investigación sobre los efectos a largo plazo del azul de metileno y su rentabilidad también son áreas importantes para futuras investigaciones. El uso emergente del aprendizaje automático para predecir la respuesta al azul de metileno sugiere una vía prometedora para personalizar el uso de esta terapia.¹⁶

Conclusiones

Esta revisión consolida la evidencia del potencial del azul de metileno como adyuvante para mejorar la hemodinámica y reducir vasopresores en el shock, especialmente séptico y vasodilatador, lo que sugiere una aplicación clínica para disminuir el uso de altas dosis de catecolaminas. Si bien la acción ahorradora de vasopresores se alinea con otras investigaciones, el impacto en la mortalidad sigue siendo inconsistente, posiblemente debido a la heterogeneidad en los estudios. Las divergencias con otras investigaciones similares radican en las variaciones de las poblaciones, los protocolos de administración y las intervenciones concomitantes.

Las limitaciones incluyen la restricción a un conjunto específico de artículos y la diversidad metodológica, lo que impide conclusiones definitivas sobre la mortalidad y la dosis óptima. Quedan sin resolver la identificación de

respondedores, la estandarización de regímenes y el impacto a largo plazo. Futuras investigaciones deberían enfocarse en ECA multicéntricos con protocolos estandarizados, estratificación por tipo y gravedad de shock, y evaluación de resultados centrados en el paciente, así como en el uso de biomarcadores predictivos y análisis de costo-efectividad.

Referencias

1. Ojeda AD, Bulnes ML, Richter C, Montero J. Fármacos vasoactivos en el tratamiento del shock séptico. *Medicina Intensiva*. 2022;46(1):22-37.
2. Kotani Y, Belletti A, D'Amico F, et al. Non-adrenergic vasopressors for vasodilatory shock or perioperative vasoplegia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. 2024;28:439. doi:<https://doi.org/10.1186/s13054-024-05212-7>
3. Huang X, Yan W, Chen Z, Qian Y. Effect of methylene blue on outcomes in patients with distributive shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2024;14(1),e080065.doi:10.1136/bmjopen-2023-080065
4. Rajbanshi LK, Bajracharya A, Arjyal B, Devkota D. 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*. 2023;15(9), e45366.
5. Almanza EJ, Figueroa F, González A. Azul de metileno como tratamiento del shock refractario: Un análisis de estudios analíticos. *Revista Chilena de Anestesia*. 2023;53(5):501-508.
6. Zhao CC, Zhai YJ, Hu ZJ, Huo Y, et al. Efficacy and safety of methylene blue in patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front. Med*. 2022;9:1-10. doi:10.3389/fmed.2022.950596
7. Naoum E, Daila A, Roberts R, Devine L, Ortoleva J. Methylene blue for vasodilatory

- shock in the intensive care unit: a retrospective, observational study. *BMC Anesthesiology*.2022;22(1):199.
8. Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, et al. Vasopressor-Sparing Action of Methylene Blue in Severe Sepsis and Shock: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37:3692-3706.
9. Shannon F, Tran A, Soliman K, et al. Methylene Blue in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*. 2024;6(7):1-10.
10. Porizka M, Kopecky P, Dvorakava H, Junstyr J, et al. Methylene blue administration in patients with refractory distributive shock – a retrospective study. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):1828.
11. Yavuk S, Swain KL, Keller M, et al. Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock—A retrospective cohort study. *Front. Med*. 2022;9(1):10-12. doi: 10.3389/fmed.2022.1014276
12. Estrada M, Kattan E, Aguilera P, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Critical Care (BMC)*.2023;27(1):110.
13. Kuri H, Sharma A, Meshram T. Effects of Early Use of Methylene Blue and Vasopressin on Noradrenaline Dose in Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Indian Journal of Critical Care Medicine*.2025;28(2), 116-121.
14. Ballarin RS, Lazzarin T, Zornoff L, Azevedo P, et al. Methylene blue in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med*. 2024;11:1-7. doi: 10.3389/fmed.2024.1366062
15. Ng K, Kwok PE, Lim W, et al. The use of methylene blue in adult patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2025;75(1):844580.
16. Xue S, Li I, Liu Z, Lyu F, et al. Predicting responsiveness to fixed-dose methylene blue in adult patients with septic shock using interpretable machine learning: a retrospective study. *Scientific Reports*. 2025;15:7254.
17. Silva FL, Meneguetti MG, Sepeda C, et al. Effect of methylene blue on hemodynamic and metabolic response in septic shock patients. *Medicine*. 2022;101(3):e28713.
18. Silva FL, Meneguetti MG, Sepeda C, et al. Effect of methylene blue on hemodynamic response in the early phase of septic shock. *Medicine*.2023;102(4):e32703.
19. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoum A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Critical Care*. 2018;22(1):52. doi: 10.1186/s13054-018-1967-3.