

Universidad del
Rosario

Administración temprana de azul de metileno en cirugía cardíaca: efecto sobre la mortalidad y otros desenlaces clínicos. Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Autor

Andrés Guillermo Beltran Ríos

Director

Laura Ramírez Herrera

Juan Sebastián Montoya-Beltrán

Andrés Duque Estevez

Trabajo presentado como requisito para optar por el
Título de **Especialista en Anestesiología Cardiorácica**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Anestesiología Cardiorácica

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2025

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Administración temprana de azul de metileno en cirugía cardíaca: efecto sobre la mortalidad y otros desenlaces clínicos. Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Instituciones participantes: Universidad del Rosario – Fundación Cardioinfantil

Tipo de investigación: Revisión sistemática y meta-análisis

Investigador principal: Andrés Guillermo Beltran

Investigadores asociados: Laura Ramírez-Herrera, Juan Sebastián Montoya-Beltrán, Andrés Duque

Asesor clínico o temático: Laura Ramírez-Herrera, Juan Sebastián Montoya-Beltrán

Asesor metodológico: Juan Sebastián Montoya-Beltrán

Contenido

RESUMEN	6
1. INTRODUCCION	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2 JUSTIFICACIÓN	10
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1 Síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca	12
2.1.1 Generalidades	12
2.1.2 Epidemiología	12
2.1.3 Fisiopatología	14
2.1.3.1 Vasodilatadores inmunomediados e inflamatorios.....	14
2.1.3.1.1 Óxido nítrico.....	14
2.1.3.1.2 Prostanoides	15
2.1.3.1.3 Endotelina-1 y especies reactivas de oxígeno	17
2.1.3.1.4 Canales KATP y Sulfuro de Hidrógeno (H ₂ S).....	18
2.1.3.1.5 Resistencia a catecolaminas endógenas	19
2.1.3.1.6 Deficiencia de angiotensina	19
2.1.3.1.7 Vasopresina endógena	20
2.1.3.1.8 Factores de Riesgo	20
2.1.3.1.9 Tratamiento	22
2.2 Azul de metileno	27
2.2.1 Generalidades	27
2.2.1.1 Propiedades químicas	27
2.2.1.2 Farmacocinética	28
2.2.1.3 Mecanismo de acción.....	28
2.3 Uso en cirugía cardíaca	32
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	37
4. OBJETIVOS	38
4.1 Objetivo general	38
4.2 Objetivos específicos	38
5. METODOLOGÍA	39
5.1 Criterios de búsqueda de estudios	39
5.2 Población	40
5.4 Desenlaces objetivo	40
5.4.1 Desenlace primario	40
5.4.2 Desenlaces secundarios	40
5.4.3 Medidas de efecto y forma de recolección de datos	41
5.5 Criterios de Selección de estudios	42
5.5.1 Criterios de inclusión.....	42
5.5.2 Criterios de exclusión.....	42
5.6 Variables	42

5.6.1 Definición de variables.....	43
5.7 Plan de Análisis	45
5.7.1 Análisis de Subgrupos	46
5.8 Recolección de Información.....	46
5.8.1 Selección de Estudios	46
5.8.2 Extracción y gestión de datos.....	47
5.8.3 Control de sesgos y error	48
5.8.4 Análisis del grado de certeza de la evidencia.....	48
5.8.5 Análisis estadístico	48
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	49
7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO	51
7.1 Cronograma	51
7.2 Presupuesto.....	51
8. RESULTADOS.....	53
8.1 Resultados de la búsqueda y características de los estudios.....	53
8.2 Resultado principal	55
8.2.1 Análisis de subgrupo según tipo de estudio.....	56
8.2.2 Análisis de subgrupo según indicación de la administración de azul de metileno	58
8.3 Resultados secundarios	59
8.3.1 Eventos adversos mayores	59
8.3.2 Infección de sitio operatorio profunda	60
8.3.4 Eventos cerebrovasculares.....	60
8.3.4 Fibrilación auricular de Novo	61
8.3.5 Lesión renal aguda	62
8.4.5 Tiempos de estancia	63
8.4.5.1 Unidad de cuidado intensivo.....	63
8.4.5.2 Estancia hospitalaria	64
8.5 Evaluación de sesgos.....	64
8.5.1 Risk of Bias 2 (RoB-2)	65
8.5.2 Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)	66
8.6 Evaluación de sesgos de publicación.....	67
8.7 Evaluación de heterogeneidad y análisis de sensibilidad.....	69
8.7.1 Heterogeneidad	69
8.8 Análisis leave-one-out.	70
8.8.1 Mortalidad	70
8.8.2 Eventos adversos mayores	71
8.8.3 Infección de sitio operatorio	71
8.8.4 Eventos cerebrovasculares.....	72
8.8.5 Fibrilación auricular de Novo	72
8.8.6 Lesión renal aguda	73
8.8.7 Tiempos de estancia	73
8.9 Graficación GOSH	74

8.10 Calificación GRADE de la evidencia recolectada	75
9. DISCUSIÓN	78
10. CONCLUSION	83
11. REFERENCIAS	84
12. ANEXOS	93
12.1 Estrategia de búsqueda.....	93
12.2 Gráficos de embudo de desenlaces secundarios	96
12.2.1 Eventos adversos mayores.....	96
12.2.2 Infección de sitio operatorio.....	96
12.2.3 Eventos cerebrovasculares	97
12.2.4 Fibrilación auricular de novo	97
12.2.5 Lesión renal aguda	98
12.2.6 Tiempos de estancia.....	98
12.2.6.1 Unidad de cuidado intensivo	98
12.2.6.2 Estancia hospitalaria	99
12.3 Resultados de consola RStudio	99

RESUMEN

Introducción: Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome vasopléjico (SV) ¹. El síndrome vasopléjico (SV) tiene una incidencia de hasta el 25 % cuando se utiliza circulación extracorpórea (CEC) y puede afectar los resultados perioperatorios ². El azul de metileno (MB) puede influir en esta condición en poblaciones seleccionadas al bloquear la síntesis inducible de óxido nítrico y afectar el proceso inflamatorio directamente relacionado con la vasodilatación y la vasoconstricción ^{3,4}. Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de la administración temprana de azul de metileno (MB), definida como administración intraoperatoria, sobre desenlaces clínicos.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Embase, Scopus y Cochrane CENTRAL desde su inicio hasta el 30 de junio de 2024 para identificar ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que evaluaran la administración temprana de azul de metileno durante cirugía cardíaca. Se incluyeron estudios con grupo comparador y se excluyeron aquellos sin grupo control o que compararan directamente la administración preoperatoria con la intraoperatoria.

Tres revisores realizaron de forma independiente la selección de estudios, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo, utilizando las herramientas RoB-2 y ROBINS-I. Los metaanálisis se llevaron a cabo mediante un modelo de efectos aleatorios. Para los desenlaces binarios se calcularon razones de momios (odds ratio) y para los desenlaces continuos diferencias de medias, ambos con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. La heterogeneidad se evaluó mediante la estadística I². El sesgo de publicación se exploró mediante gráficos de embudo y la prueba de Egger. La certeza de la evidencia se valoró utilizando el enfoque GRADE.

Resultados: Se incluyeron siete estudios (tres ensayos clínicos aleatorizados y cuatro estudios observacionales), con un total de 4.094 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Para el desenlace primario de mortalidad por cualquier causa, el metaanálisis no mostró diferencias entre los grupos tratados con azul de metileno y los grupos comparadores (OR 1,69; IC95% 0,40–7,22), con heterogeneidad moderada a alta ($I^2 = 69,2\%$).

En los desenlaces secundarios, no se observaron diferencias consistentes en eventos adversos mayores, eventos cerebrovasculares, infección del sitio operatorio, fibrilación auricular de novo, lesión renal aguda ni estancia en unidad de cuidado intensivo. Para la estancia hospitalaria, el análisis combinado mostró una diferencia de medias de $-0,52$ días (IC95% $-1,30$ a $0,26$), con heterogeneidad elevada ($I^2 = 90,6\%$), lo que refleja una considerable incertidumbre en la estimación del efecto.

Conclusión: La evidencia disponible no muestra un efecto clínico consistente de la administración temprana de azul de metileno sobre la mortalidad postoperatoria en cirugía cardíaca ni sobre otros desenlaces mayores. Los análisis combinados presentan una considerable heterogeneidad y una incertidumbre relevante, lo que se traduce en una certeza de evidencia baja o muy baja según GRADE. En este contexto, los hallazgos actuales no permiten establecer una recomendación clínica firme para el uso rutinario del azul de metileno con fines preventivos. Se requieren ensayos clínicos multicéntricos, de mayor tamaño y con diseño metodológico robusto, que permitan definir con mayor claridad el papel de este fármaco en el manejo perioperatorio del síndrome vasopléjico.

Registro: PROSPERO CRD42024543967, Agosto 14 2024

Palabras clave: *Azul de metileno, Cirugía cardíaca, Síndrome vasopléjico, Inhibición de la síntesis de óxido nítrico, Administración intraoperatoria. Revisión sistemática, Metaanálisis, Ensayos clínicos aleatorizados, Desenlaces postoperatorios.*

1. INTRODUCCION

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome vasopléjico (SV), una condición perioperatoria caracterizada por una disminución repentina y refractaria de la presión arterial y la necesidad de una dosis más alta de vasopresores para normalizarla ¹. El síndrome vasopléjico (SV) tiene una incidencia de hasta el 25 % cuando se utiliza circulación extracorpórea y puede afectar los resultados perioperatorios ². Los estudios muestran que el uso de azul de metileno (MB) puede influir en este resultado en poblaciones seleccionadas, al evitar la síntesis inducible de óxido nítrico y desempeñar un papel importante en el proceso inflamatorio, directamente relacionado con la vasodilatación y la vasoconstricción^{3,4}. Cabe señalar que la administración de azul de metileno (MB) no está completamente definida en cuanto a la dosificación y forma de administración (bolo versus infusión continua) ⁵⁻⁷. Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de la administración temprana de azul de metileno (MB), definida como administración intraoperatoria, sobre los desenlaces clínicos.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome vasopléjico es una complicación grave que puede ocurrir durante el intra y postoperatorio de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Se puede manifestar como hipotensión de difícil manejo, con un gasto cardíaco conservado o aumentado, a pesar de la optimización de la terapia hídrica y dosis altas de vasopresores. ⁸ Este síndrome puede afectar hasta el 25 % al 66 % de los pacientes, sobre todo si el paciente tiene factores de riesgo como el uso de IECAs, cirugía de dispositivos de soporte ventricular, trasplante cardíaco, enfermedad renal crónica, tiempo prolongado de circulación extracorpórea y transfusiones masivas. A pesar de las diferentes estrategias farmacológicas, como los vasopresores tradicionales, destacando las catecolaminas, y la vasopresina, la mortalidad oscila alrededor del 25 % ⁸⁻¹⁰. Lo anterior genera un aumento de la morbimortalidad y de los costos intrahospitalarios. Esta situación genera un desafío para los servicios de

cuidado intensivo y anestesia cardiovascular, especialmente cuando los pacientes no responden a las intervenciones tradicionales ¹¹.

En aras de mejorar los resultados, y entendiendo que la eficacia de las catecolaminas en distintos escenarios puede ser limitada, hay una creciente búsqueda de nuevas terapias farmacológicas, como lo es el azul de metileno. Este compuesto actúa inhibiendo la guanilato ciclasa y la óxido nítrico sintasa inducible, interrumpiendo así la producción de óxido nítrico, considerado uno de los principales factores en la refractariedad del síndrome vasoplégico ¹². Distintos estudios han podido demostrar, que el azul de metileno restaura la resistencia vascular, permitiendo disminuir las dosis de los distintos vasopresores. No obstante, la evidencia está enfocada en su uso como vasopresor de rescate y no es tan claro el beneficio que se puede obtener al usarlo de manera preventiva o terapéutica ^{7,13}. A pesar de los estudios existentes, no hay un protocolo en cirugía cardíaca que implemente, el uso integrado del azul de metileno de manera preventiva, adicionalmente la evidencia no es clara sobre su efectividad según el momento de administración ^{14,15}. Esta carencia de datos ha impedido establecer recomendaciones claras para el uso del azul de metileno de manera preventiva o terapéutica, lo que plantea la necesidad de generar evidencia más robusta, para poder incorporarlos en las guías y los algoritmos de manejo del síndrome vasoplégico en cirugía cardíaca ¹⁶.

1.2 JUSTIFICACIÓN

En cirugía cardíaca la priorización de la perfusión, y el control hemodinámico, son determinantes para poder obtener buenos desenlaces. A pesar de los avances en monitoría hemodinámica, en la circulación extracorpórea, y las técnicas quirúrgicas, aún se presentan escenarios clínicos donde el choque vasoplégico es refractario a los tratamientos farmacológicos convencionales. Esto se da por una disfunción a nivel microvascular, desencadenado por una respuesta inflamatoria, de múltiples

causas, que genera inestabilidad circulatoria con un efecto en la perfusión de los distintos órganos, aumentando la morbimortalidad de los pacientes ¹⁶⁻¹⁸

Dentro del arsenal de fármacos modernos se han utilizado medicamentos como el (MB), la hidroxocobalamina, el ácido ascórbico, angiotensina II entre otros los cuales actúan en receptores no catecolaminérgicos. En un metaanálisis de choque vasopléjico, se pudo comprobar que, al administrar el (MB) de manera conjunta con otros vasopresores, puede llegar a mejorar la hemodinamia del paciente, reducir los niveles de lactato y disminuir la mortalidad¹⁹. Así mismo hay estudios que demuestran que su efecto logra tener un mayor impacto cuando se administra previo al inicio de circulación extracorpórea ^{4,11}.

Con el fin de establecer en qué momento se obtiene su mayor beneficio terapéutico y ayudar a generar recomendaciones clínicas basadas en la evidencia que, a su vez, contribuyan al desarrollo de algoritmos y guías específicas para el manejo del síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca, se justifica la realización de esta revisión sistemática y metaanálisis centrada en la administración temprana de azul de metileno.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Síndrome vasopléjico en cirugía cardíaca

2.1.1 Generalidades

El síndrome vasopléjico es una manifestación de choque circulatorio durante el postoperatorio posterior a la circulación extracorpórea. Se distingue por una profunda vasodilatación sistémica y un gasto cardíaco que puede ser normal o estar incrementado ²⁰.

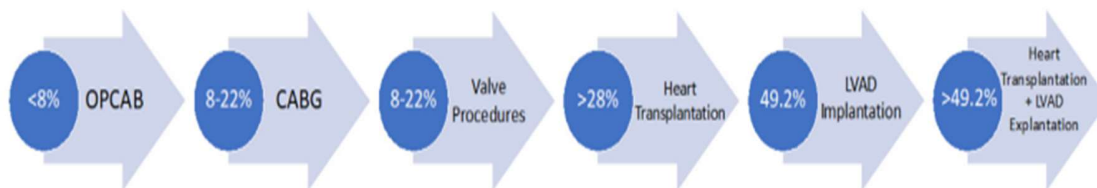
En el síndrome vasopléjico, se puede presentar una resistencia notable a los vasopresores convencionales. Además de estos descubrimientos clínicos generales, no se dispone de una definición consensuada, lo que conduce a una considerable variabilidad en la incidencia documentada ^{20,21}.

La indagación en torno al Síndrome vasopléjico ha resultado en la formulación de criterios de inclusión cuantitativos, los cuales comúnmente comprenden:

- Presión arterial media (PAM) < 65 mmHg
- Presión venosa central (PVC) > 8 mmHg
- Saturación de oxígeno venoso central > 70%
- Resistencia vascular sistémica < 800 dyn·seg·cm⁻⁵
- Índice cardíaco (IC) >2.2 L/min/m²

2.1.2 Epidemiología

La incidencia del síndrome vasopléjico tras una intervención quirúrgica cardíaca ha oscilado entre el 2,8% y el 66,3%, en función de la complejidad del procedimiento quirúrgico y de las comorbilidades del paciente (consultar Figura 1)^{9,10}.



*Figura 1 Incidencia aproximada de vasoplégia según el tipo de procedimiento. La incidencia de vasoplégia también está influenciada por factores de riesgo relacionados con el paciente. El rango general de incidencia para los procedimientos de cirugía cardíaca se ha reportado entre el 2,8% y el 66,3%. **CABG**: derivación aortocoronaria **LVAD**: dispositivo de asistencia ventricular izquierda **OPCAB**: derivación coronaria sin bomba (sin circulación extracorpórea)*

Otras revisiones han centrado su atención en algunas poblaciones en particular, como los pacientes con soporte circulatorio mecánico o aquellos que han sido sometidos a trasplantes de órganos cardíacos y pulmonares. Los métodos de revascularización coronaria fuera de bypass tienen la incidencia más baja de síndrome vasoplégico, mientras que, en el trasplante cardíaco, con la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda, tiene una incidencia más elevada. Una revisión sistemática reciente identificó que hay una incidencia global de síndrome vasoplégico en pacientes sometidos a procedimientos de trasplante cardíaco del 28,72 %, mientras que los procedimientos donde se implantan asistencias ventriculares izquierdas se correlacionan con una incidencia del 49,2 %^{22,23}. Se han registrado casos de síndrome vasoplégico en un rango del 8 % al 22 % en procedimientos con circulación extracorpórea^{24,25}.

La prevalencia del síndrome vasoplégico puede llegar a ser el doble en los procedimientos de sustitución valvular comparados con la revascularización miocárdica quirúrgica realizada con bypass cardiopulmonar^{26,27}.

Las comorbilidades que se presentan en el paciente tienen una influencia en la incidencia del síndrome vasoplégico, por factores que pueden aumentarla hasta en un 50 %²⁸.

2.1.3 Fisiopatología

La circulación extracorpórea (CEC) es una de las causas más frecuentes del síndrome vasoplégico, dado que produce una respuesta inmunológica por la activación de la cascada del complemento, cuando la sangre se somete a la superficie de los circuitos, así mismo por lesiones derivadas de isquemia-reperusión, trauma quirúrgico y también generado por transfusiones²⁹. Esta respuesta inmunológica causa un incremento de óxido nítrico (NO), factores activadores plaquetarios, endotelinas, tromboxano A2, citoquinas y radicales libres. Estos factores se asocian con la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica³⁰.

2.1.3.1 Vasodilatadores inmunomediados e inflamatorios

2.1.3.1.1 Óxido nítrico

La circulación extracorpórea (CEC) acelera la liberación de citoquinas proinflamatorias y endotoxinas; estas estimulan la síntesis enzimática de óxido nítrico (NO) y su liberación directa por células endoteliales y músculo liso vascular.

La óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) es estimulada por citoquinas inflamatorias, que pueden generar un aumento en los niveles de producción de óxido nítrico en comparación con la producción de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)^{29,30}.

La generación y liberación excesiva de óxido nítrico, provocada por la óxido nítrico sintasa inducible, ha sido asociada con la vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular observados durante la intervención quirúrgica cardíaca³¹.

Los efectos del óxido nítrico se manifiestan mediante una variedad de mecanismos, tales como la activación de la guanilil ciclasa y de los canales de potasio sensibles al ATP (KATP).

La guanilil ciclasa transforma el trifosfato de guanosina (GTP) en monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), e inhibe la absorción de calcio por medio de canales voltaje-dependientes y activa las proteínas cinasas dependientes de cGMP. Este proceso causa la fosforilación de la miosina y la relajación del músculo liso ³².

Adicionalmente, el nitrógeno activa los canales de potasio sensibles al ATP (KATP), provocando una hiperpolarización y esto interfiere con las cascadas intracelulares inducidas por receptores asociados a proteínas G, inhibiendo de esta manera la vasoconstricción ³³.

2.1.3.1.2 Prostanoides

Los prostanoides proceden de las prostaglandinas en respuesta a la inflamación; estos actúan sobre receptores particulares (DP, EP, FP) e inducen determinados efectos fisiológicos y fisiopatológicos mediante vías celulares comunes ^{34,35} (Ver tabla 1).

La inflamación o la hipoxia propician la liberación de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y prostaciclina sintasa, lo que a su vez incrementa la producción de prostaglandina I₂ (PGI₂) ^{36,37}.

La proteína cinasa A (PKA) inhibe la agregación plaquetaria y causa vasodilatación mediante el AMP cíclico y la proteína cinasa A (PKA) ³⁷.

Tabla 1 Prostanoides y su respuesta fisiológica

Prostanoide	Sitio del Receptor	Vía de Transducción	de Respuestas Fisiológicas
PGD ₂	DP1	Camp	<ul style="list-style-type: none"> ●Relajación del músculo liso — bronquial y vascular ●Inhibición de la agregación plaquetaria
	DP2	Ca ²⁺ /IP ₃	<ul style="list-style-type: none"> ●El receptor DP2 está implicado en la respuesta alérgica — posiblemente broncoconstricción ●PGD₂ es el más abundante en el cerebro, regula el sueño, la temperatura y la nocicepción
PGE ₂	EP1, EP3	Ca ²⁺ /IP ₃	<ul style="list-style-type: none"> ●El receptor EP1 media la percepción del dolor, puede tener un rol en la homeostasis cardiovascular
PGF ₂ α	EP2, EP4	cAMP	<ul style="list-style-type: none"> ●Relajación del músculo liso
	FP	Ca ²⁺ /IP ₃	<ul style="list-style-type: none"> ●Contracción del músculo liso ●Contracción uterina ● PGF₂α es producido por el endometrio secretor durante el ciclo menstrual,

			también desempeña un papel importante en la reproducción, función renal, hipertrofia cardíaca y regulación de la presión intraocular
PGI ₂	IP	cAMP	<ul style="list-style-type: none"> ● Relajación del músculo liso ● Inhibición de la agregación plaquetaria ● Prostaglandina primaria producida por el endotelio; potente vasodilatador y con efectos antitrombóticos
TXA ₂	IP	Ca ²⁺ /IP ₃	<ul style="list-style-type: none"> ● Agregación plaquetaria ● Contracción y proliferación del músculo liso ● Prostaglandina principal en el sistema cardiovascular junto con PGI₂ ● El aumento de la síntesis de TXA₂ se asocia a enfermedades cardiovasculares como isquemia miocárdica aguda, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal

2.1.3.1.3 Endotelina-1 y especies reactivas de oxígeno

La endotelina-1, producida por las células endoteliales vasculares, responde al estrés y la inflamación, causando vasoconstricción a través de receptores específicos, los cuales aumentan la producción de citoquinas proinflamatorias. Citoquinas como la interleucina-6 (IL-6) son inducidas por la endotelina-1 e inhiben la vasoconstricción mediante el aumento de la síntesis de AMP cíclico (cAMP); su producción se asocia al uso temprano de vasopresores después de cirugía cardíaca

³⁸. Los niveles de endotelina-1 se incrementan en pacientes con shock vasoplégico llevados a cirugía, aunque su papel como causa o marcador del síndrome vasoplégico aún no está definido ³⁰.

La inflamación y el daño tisular aumentan la producción de radicales libres de oxígeno, como los aniones superóxido, los cuales contribuyen al choque vasoplégico. Los aniones superóxido y el peroxinitrito disminuyen la eficacia de la norepinefrina, mientras que la eliminación de estos radicales causa lo opuesto; esto podría insinuar que las especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeñan un papel en la disminución de la respuesta a catecolaminas en el síndrome vasoplégico^{39,40}

2.1.3.1.4 Canales KATP y Sulfuro de Hidrógeno (H₂S)

Los canales de potasio sensibles al ATP (KATP) en el músculo liso vascular facilitan la vasodilatación, dado que permiten la salida de potasio, provocando una hiperpolarización y evitando la activación de los canales de calcio, la cual se requiere para la vasoconstricción ¹¹. Estos canales, regulados por ATP y difosfato de adenosina (ADP), se abren durante el estrés metabólico, la hipoxia, la acidosis, con el aumento de lactato o en respuesta al óxido nítrico (NO) y al sulfuro de hidrógeno (H₂S) ⁴¹. El H₂S, producido en las células endoteliales, induce vasodilatación mediante ^{42,43}.

-Activación de canales KATP

-Aumento de cGMP a través de la inhibición de la fosfodiesterasa

-Mejora de la biodisponibilidad del NO.

Además, el H₂S inhibe la enzima convertidora de angiotensina endotelial, por lo cual reduce la vasoconstricción. En concentraciones óptimas, el H₂S tiene algunos efectos protectores que previenen la isquemia miocárdica, la insuficiencia cardíaca y las arritmias. Por el contrario, los niveles plasmáticos disminuidos de H₂S se han asociado con hipertensión y enfermedad cardiovascular . Sin embargo, las altas

concentraciones de H₂S podrían causar una vasodilatación excesiva en el síndrome vasoplégico (SV) posterior a la cirugía cardíaca ⁴³.

2.1.3.1.5 Resistencia a catecolaminas endógenas

A nivel celular, el tono vascular se regula por el equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción. Por lo anterior, el síndrome vasoplégico (SV) tras la cirugía cardíaca es el resultado de una contracción disminuida del músculo liso vascular (32). El aumento del calcio citoplasmático es indispensable para el entrecruzamiento de las miofibrillas, haciendo que ocurra la contracción ³². La apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje se facilita por las hormonas vasoactivas, como la norepinefrina, la vasopresina y la angiotensina II, a través de múltiples receptores, incluyendo los receptores alfa-1, de vasopresina y de angiotensina, respectivamente ^{32,33}.

Los mediadores inflamatorios que se liberan durante la circulación extracorpórea (CEC) tienen múltiples efectos sobre el músculo liso vascular, entre ellos ^{11,30,31}

- La regulación negativa y desensibilización de los receptores adrenérgicos
- La liberación continua y depleción de los depósitos de hormonas vasoactivas
- La estimulación del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), promoviendo vasodilatación adicional

2.1.3.1.6 Deficiencia de angiotensina

La angiotensina II aumenta la presión arterial a través de su acción sobre los receptores AT1 y AT2, ubicados en las células del músculo liso vascular. Su activación conduce a la fosforilación de la miosina dependiente de calcio y, en consecuencia, a la vasoconstricción ⁴⁴. Los pulmones son los principales responsables de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, proceso que ocurre mediante la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ⁴⁵. Por

lo tanto, una posible deficiencia de angiotensina II puede deberse al desvío del flujo sanguíneo pulmonar durante la circulación extracorpórea, lo que compromete dicha conversión ^{44,45}.

2.1.3.1.7 Vasopresina endógena

La vasopresina induce vasoconstricción a través del receptor V1, el cual incrementa los niveles intracelulares de calcio. Además, la vasopresina inactiva los canales KATP, disminuye la síntesis de óxido nítrico (NO) y reduce el aumento de cGMP inducido por el NO, todos ellos factores clave para el mantenimiento del tono vascular ²⁹.

La liberación endógena de vasopresina se incrementa de forma aguda en respuesta a la hipotensión durante los estados de shock y en el curso de la circulación extracorpórea (CEC). Este aumento transitorio en la liberación de vasopresina provoca la depleción de los depósitos neurohipofisarios tras una estimulación prolongada de los barorreceptores arteriales ³⁰.

Como consecuencia, se produce una deficiencia relativa de vasopresina, la cual se cree que exacerba el síndrome vasoplégico al perderse los efectos reguladores de la vasopresina sobre la producción de NO y sobre la vasodilatación inducida por NO ¹¹.

2.1.3.1.8 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo más representativos se describen en la tabla 2 ^{10,22,25,26}

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con la vasoplégia en cirugía cardíaca

Categoría	Factores de Riesgo
------------------	---------------------------

<p>Relacionados con el paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Enfermedad renal crónica (ERC) - Enfermedad renal terminal (ERT) - FEr (fracción de eyección reducida) - Infarto reciente (< 5 días) - Hipotiroidismo - Edad avanzada - Sexo masculino - IMC > 35 kg/m² - SC > 1.9 m² - Alto puntaje de riesgo (EUROSCORE, INTERMACS)
<p>Preoperatorios</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Uso de diuréticos - Uso de vasopresores - Uso de heparina
<p>Intraoperatorios</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia - Transfusión de hemoderivados - Tiempo de clampeo aórtico - Tiempo en circulación extracorpórea (CEC) - Volumen total de cardioplejía - Temperatura nadir alcanzada

2.1.3.1.9 Tratamiento

El abordaje del tratamiento del síndrome vasopléjico (SV) es multimodal, ya que puede haber diversos factores contribuyentes con múltiples mecanismos subyacentes posibles. Actualmente, no existe un algoritmo universal que se aplique a todos los casos de SV, aunque sí existen estrategias bien establecidas y respaldadas, así como enfoques y terapias emergentes ^{30,46,47}. El tratamiento debe ser individualizado y tener en cuenta los factores del paciente, el escenario clínico y el estado hemodinámico.

Se propone un marco de trabajo sugerido para el manejo del síndrome vasopléjico que:

- Aborde las causas subyacentes
- Busque aumentar la presión arterial media
- Mejore la presión de perfusión a órganos vitales
- Prevenga el daño a órganos blanco

Combinar elementos de cada una de estas categorías ayudará a los clínicos a formular un enfoque integral y personalizado para el manejo del síndrome vasopléjico. Los agentes anestésicos pueden contribuir a la hipotensión perioperatoria, incluso en ausencia de síndrome vasopléjico. Ajustar los agentes anestésicos y sus dosis, cuando sea posible, puede reducir el nivel de soporte requerido ^{15,32,47}.

Los vasopresores son fundamentales en el manejo del síndrome vasopléjico (SV), ya que inducen vasoconstricción y elevan la resistencia vascular sistémica (RVS), facilitando así la recuperación de una presión de perfusión adecuada. La elección del agente vasopresor varía según el contexto clínico, las características del paciente y las condiciones del entorno asistencial. La dosificación y titulación de los

vasopresores deben ser individualizadas, con el objetivo de alcanzar las metas hemodinámicas deseadas mientras se minimizan los efectos adversos. En la **Tabla 3** se presentan los distintos fármacos utilizados para incrementar el tono vascular, los cuales actúan a través de diversos mecanismos y vías moleculares^{29,30,48,49}.

Tabla 3. Modalidades de tratamiento del síndrome vasopléxico

Tratamiento	Dosis sugerida	Mecanismo de acción	Efectos adversos / Precauciones
Norepinefrina	0.02–0.5 mcg/kg/min	Agonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-1	Isquemia tisular, arritmias, precaución con IMAO y antidepresivos tricíclicos (ATC)
Vasopresina	0.02–0.1 unidades/min	Agonista de receptores V1, V2 y V3	Isquemia tisular, hiponatremia, sobrecarga de líquidos
Epinefrina	0.01–0.2 mcg/kg/min	Agonista de los receptores adrenérgicos alfa-1, beta-1 y beta-2	Isquemia tisular, arritmias
Angiotensina II	5–40 ng/kg/min	Agonista de receptores de angiotensina I y II,	Eventos trombóticos y tromboembólicos

		aumenta aldosterona y vasopresina	
Azul de metileno	1–2 mg/kg en bolo en 15 min ± 0.5–1.0 mg/kg/h en infusión	Inhibe la síntesis de NO	Interfiere con la oximetría, precaución con ISRS/IRSN (síndrome serotoninérgico)
Hidroxocobalamina	5 g en bolo durante 15 minutos, máximo 10 g	Inhibe la síntesis de H ₂ S/NO y NO	Interferencia con oximetría y pruebas de coagulación, toxicidad por cobalto
Hidrocortisona	50 mg cada 6 h o 100 mg cada 8 h	Aumenta la respuesta vascular a catecolaminas, efecto antiinflamatorio	Hiperglicemia, mala cicatrización, sangrado gástrico
Ácido ascórbico	6 g diarios (dosis divididas)	Aumenta síntesis de catecolaminas y vasopresina, efecto antioxidante	Mayor riesgo de litiasis renal, cefalea

Tiamina	400 mg diarios	Cofactor de deshidrogenasa de lactato	—
Difenhidramina	25–50 mg cada 4–6 h, máximo 400 mg en 24 h	Antagonista del receptor H1 de histamina	Reacción alérgica rara, somnolencia, efectos anticolinérgicos

Simultáneamente, al tratamiento de la baja resistencia vascular sistémica (RVS) y de la insensibilidad a las catecolaminas, también debe abordarse la hipovolemia concurrente o el volumen intravascular inadecuado. El diagnóstico de hipovolemia puede apoyarse en la evaluación de presiones de llenado, parámetros ecocardiográficos como el tiempo-velocidad integral del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VTI), el tamaño y la colapsabilidad de la vena cava inferior, y la respuesta a la elevación pasiva de las piernas ^{50,51}.

La elección del tipo de fluido para la reanimación puede incluir:

- Cristaloides como soluciones balanceadas de sales
- Coloides como la albúmina
- Hemoderivados

La controversia entre el uso de cristaloides versus coloides para la reanimación aún no ha sido resuelta por la literatura actual, y usualmente depende de las preferencias institucionales. El estudio SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) no demostró diferencias en los desenlaces al comparar la reanimación con cristaloides y coloides ⁵².

La monitorización de la presión venosa central (PVC) y de las presiones de llenado, junto con la ecocardiografía transesofágica (ETE), puede guiar la administración de volumen. Si el síndrome vasoplégico se acompaña de contractilidad miocárdica reducida, el soporte con inotrópicos puede mejorar el gasto cardíaco (GC) y la presión arterial. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los inodilatadores pueden contribuir a la vasodilatación ^{15,47}.

El soporte circulatorio mecánico (MCS) ocupa una posición única en relación con el síndrome vasoplégico (SV), ya que los pacientes pueden:

- Desarrollar síndrome vasoplégico en el contexto de un choque cardiogénico
- El uso de soporte mecánico circulatorio puede considerarse para mejorar la presión de perfusión y, en consecuencia, la perfusión tisular, en pacientes con diagnóstico concomitante de choque cardiogénico y síndrome vasoplégico.
- Experimentar síndrome vasoplégico en el contexto de un soporte circulatorio mecánico, lo cual es un desafío clínico, ya que la vasodilatación refractaria puede comprometer la eficacia del dispositivo y dificultar el mantenimiento de una perfusión tisular adecuada, a pesar del soporte hemodinámico proporcionado .

Los pacientes con soporte mecánico circulatorio temporal, en particular con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), presentan una complejidad adicional, debido a :

- La dificultad para calcular el gasto cardíaco (GC)
- El riesgo de desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) debido al contacto prolongado de la sangre con materiales extraños.
- La dificultad en la dosificación de medicamentos, como consecuencia del volumen de distribución alterado asociado al ECMO ^{15,53}

2.2 Azul de metileno

2.2.1 Generalidades

Descubierto en 1876 por Heinrich Caro como colorante textil, el azul de metileno (AM) es un compuesto fenotiazínico de origen sintético que, desde finales del siglo XIX, ha sido progresivamente incorporado al ámbito médico ⁵⁴. Su introducción terapéutica se atribuye a Paul Ehrlich, quien lo utilizó en el tratamiento de la malaria, marcando así el inicio de su aplicación en enfermedades infecciosas ⁵⁵. Con el tiempo, su uso se ha expandido hacia patologías hematológicas, procedimientos quirúrgicos y, más recientemente, al manejo de condiciones críticas como la metahemoglobinemia y el choque vasoplégico refractario ⁵⁶. La versatilidad terapéutica de esta sustancia, junto con su capacidad para modular procesos redox y actuar como marcador intraoperatorio, ha consolidado su relevancia clínica en diversos escenarios contemporáneos.

2.2.1.1 Propiedades químicas

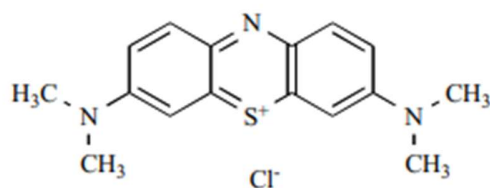


Figure 2. Estructura Química del Azul de metileno.

El cloruro de metiltioninio, comúnmente conocido como AM, es una molécula heterocíclica aromática cuya fórmula química es C₁₆H₁₆ClN₃S (Figura 2) y presenta un peso molecular de 319,85 g/mol ^{57,58}. Se trata de una sal clorurada que, en su forma sólida, se presenta como un polvo verde oscuro e inodoro, el cual, al disolverse en agua, adquiere una intensa coloración azul característica ⁵⁹. Es soluble tanto en agua como en soluciones alcohólicas, y se encuentra disponible en diversas presentaciones farmacéuticas, siendo la vía intravenosa la más utilizada

en aplicaciones clínicas, aunque también existen formulaciones orales y tópicas ^{59,60}. Es importante no confundir el azul de metileno con otros colorantes, como el azul de metilo, empleado en técnicas histológicas, o con las violetas de metilo, utilizadas como indicadores de pH ⁵⁷. El cloruro de metiltioninio tiene un punto de fusión de 180 °C y puede liberar humos tóxicos al quemarse. Es estable cuando se almacena lejos de la luz solar y a una temperatura entre 15 y 25 °C ⁶¹.

2.2.1.2 Farmacocinética

La ionización completa del cloruro de metiltioninio se observa a un pH gástrico normal ⁶². Se ha documentado que su capacidad de absorción oral oscila entre el 53 y el 97% , con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas entre 30 y 60 minutos después de la administración ^{62,63}.

El volumen de distribución se estima en alrededor de 20 ml por kilogramo ⁶³. La administración intravenosa y oral de azul de metileno exhibe una farmacocinética multicompartmental, con una vida media plasmática terminal estimada en un rango de 5 a 6 horas ⁶². La concentración de cloruro de metiltioninio en eritrocitos y tejidos periféricos se reduce al metabolito principal (65-85%), la leucoazul de metileno . Los metabolitos son principalmente excretados por la orina, aunque también lo son por la bilis y las heces . La porción no metabolizada se excreta principalmente a través de la orina, lo que provoca una decoloración de tonalidad verde-azulada, que también puede ser observada en saliva y bilis ⁶³ .

2.2.1.3 Mecanismo de acción

El azul de metileno es un compuesto versátil con una amplia gama de efectos biológicos, atribuibles principalmente a sus propiedades redox y a su capacidad para interactuar con diversos componentes celulares. Su mecanismo de acción a nivel celular involucra múltiples vías, entre las cuales se incluyen: el ciclado redox,

la modulación de canales iónicos, interacciones con proteínas y disfunción mitocondrial, entre otras ⁶⁴.

A) Ciclado Redox y Estrés Oxidativo

El azul de metileno es bien conocido por sus propiedades redox, que le permiten actuar tanto como agente oxidante como agente reductor. Esta doble capacidad es la base de muchos de sus efectos biológicos. Puede generar aniones superóxido mediante un proceso de ciclado redox. Este proceso implica la reducción del azul de metileno por reductores celulares, como NAD(P)H, seguida de la autooxidación de la forma reducida (leucoazul de metileno) de nuevo a azul de metileno, produciendo aniones superóxido ⁶⁴. Este mecanismo es crucial en contextos donde el azul de metileno inhibe la acumulación de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), como se observa en células de músculo liso de la arteria pulmonar ⁶⁵.

- *Efectos Prooxidantes*

El azul de metileno puede alterar el sistema de defensa antioxidante al convertir las reductasas de disulfuro en enzimas prooxidantes. Esto ocurre porque el azul de metileno es reducido por estas enzimas, y la leucoforma resultante se oxida rápidamente de nuevo a azul de metileno, generando especies reactivas de oxígeno (ROS) como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) ⁶⁴.

- *Efectos Antioxidantes*

A pesar de sus propiedades prooxidantes, el azul de metileno también puede actuar como antioxidante en contextos específicos. Por ejemplo, reduce la producción de superóxido mitocondrial al funcionar como un transportador alternativo de electrones, evitando los complejos I-III mitocondriales ⁶⁶. Este efecto antioxidante

es particularmente relevante en neuroprotección, donde el azul de metileno atenúa el estrés oxidativo ^{66,67}.

B) Modulación de Canales Iónicos

- *Antagonismo de Receptores Muscarínicos*

El azul de metileno actúa como antagonista competitivo de los receptores muscarínicos, especialmente del subtipo M₂. Este antagonismo inhibe la activación de los canales de potasio activados por acetilcolina en los miocitos cardíacos, lo que conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad ⁶⁸.

- *Canales de Sodio Voltaje-Dependientes*

El azul de metileno inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSCs) en neuronas hipocampales, lo que reduce la amplitud del potencial de acción y la frecuencia de disparos repetitivos⁶⁹. Esta actividad puede contribuir a sus efectos neurotóxicos a concentraciones elevadas ^{66,69}.

C) Interacciones con proteínas

- *Proteínas Mitocondriales*

El azul de metileno altera la expresión y actividad de proteínas mitocondriales implicadas en el transporte de electrones. Por ejemplo, incrementa la expresión y actividad del complejo IV, mejorando así la respiración mitocondrial ⁷⁰. Además, el azul de metileno interactúa con las reductasas de disulfuro mitocondriales, modulando su actividad y generando especies reactivas de oxígeno (ROS) ⁶⁴.

D) Terapia Fotodinámica y Apoptosis

El azul de metileno es un fotosensibilizador utilizado en la terapia fotodinámica (PDT), en la cual la activación por luz genera especies reactivas de oxígeno (ROS) para inducir apoptosis en células objetivo⁷¹.

- *Generación de ROS y Apoptosis*

Tras la activación por luz, el azul de metileno genera ROS, que desencadenan apoptosis mitocondrio-dependiente. Este proceso incluye la liberación de citocromo c, la activación de caspasas (por ejemplo, caspasa-3 y caspasa-9), y la regulación negativa de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 ^{71,72}.

- *Disfunción Mitocondrial*

La PDT con azul de metileno (MB-PDT) interrumpe el potencial de membrana mitocondrial y altera la expresión de proteínas mitocondriales, como TRAP1 y peroxiredoxina 3, promoviendo aún más la disfunción mitocondrial ⁷¹⁻⁷³

E) *Captación Celular y Metabolismo*

- *Mecanismos de Captación*

El principal mecanismo de acción del azul de metileno en el tratamiento de la metahemoglobinemia consiste en su capacidad para reducir la hemoglobina en su forma oxidada (Fe^{3+}) a su forma funcional (Fe^{2+}), lo que mejora significativamente la capacidad de transporte de oxígeno y, por ende, el aporte tisular. Esta acción también puede ser ejercida por otros agentes reductores, como el ácido ascórbico (vitamina C), que representa una alternativa terapéutica en ciertos casos. La captación del azul de metileno por las células ocurre a través de mecanismos inespecíficos y también mediante procesos dependientes de NADPH. Este último requiere la activación de la vía de las pentosas fosfato, la cual resulta esencial para optimizar tanto la captación intracelular como la eficacia reductora del compuesto sobre la metahemoglobina ⁷⁴.

- *Metabolismo Dependiente del Estado Redox*

El azul de metileno sufre ciclado redox intracelular, generando especies reactivas de oxígeno (ROS) y modificando el estado redox celular. Este proceso depende de

la concentración y está influenciado por factores como la tensión de oxígeno y la iluminación ⁷⁵

El azul de metileno se metaboliza a azul de leucoetileno mediante el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina, y su principal vía de excreción se localiza en la orina, transformándola en un color azul verdoso ⁵⁹. Una fracción mínima del medicamento también se excreta sin alteraciones en la orina. Es imperativo emplear el azul de metileno con cautela en pacientes con insuficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, dado que puede inducir anemia hemolítica debido a una menor capacidad para metabolizar el azul de metileno a sus respectivos metabolitos ⁶⁰. La vida media terminal del azul de metileno se estima en 5,25 horas ⁶¹. El AM es frecuentemente empleado por los profesionales médicos en una variedad de procedimientos, como, por ejemplo, durante la intervención quirúrgica urológica para facilitar la identificación de los uréteres o durante la cirugía paratiroidea para optimizar la detección de la glándula. El efecto vasoconstrictor del ácido fenólico (AM) se manifiesta exclusivamente en situaciones de regulación positiva del óxido nítrico (NO), lo que resulta en la ausencia de incrementos en la presión arterial cuando se administra NO como colorante durante procedimientos básicos en pacientes no vasopléjicos. El AM posee un extenso historial de seguridad tanto en su aplicación como colorante como en el tratamiento de la metahemoglobinemia inducida por nitratos. Aunque el color azul del AM también puede comprometer la exactitud de la oximetría de pulso, la mayoría de los anestesiólogos reconoce esta interferencia ^{75,76}.

2.3 Uso en cirugía cardíaca

El azul de metileno ha evidenciado su efectividad en casos de vasopléjia severa tras la circulación extracorpórea (CPB), una complicación severa vinculada a una elevada morbilidad y mortalidad. En individuos con vasopléjia que presentan resistencia a los vasopresores, una única dosis en bolo de 2 mg/kg de azul de metileno ha conseguido restablecer la resistencia vascular periférica, facilitando

incluso la suspensión de otros agentes vasoactivos ⁷⁷. En situaciones donde la administración de una única dosis no resulta efectiva, se ha implementado la infusión continua de azul de metileno a velocidades de hasta 2 mg/kg/hora, lo cual proporciona una opción viable en circunstancias críticas ^{78,79}.

Adicionalmente a su aplicación como terapia de rescate, el azul de metileno ha sido evaluado como medida profiláctica en pacientes con elevado riesgo de desarrollar vasopléjia durante intervenciones quirúrgicas cardíacas ⁸⁰.

En el presente escenario, su administración preoperatoria resultó en una reducción significativa de la incidencia de vasopléjia (0% en el grupo afectado por azul de metileno frente al 26% en el grupo control), así como de la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y del tiempo total de hospitalización ⁴. Una investigación adicional realizada en 54 pacientes con vasopléjia refractaria a la norepinefrina tras CPB evidenció una respuesta positiva al azul de metileno (2 mg/kg en 20 minutos), evidenciando un incremento significativo de la resistencia vascular sistémica en el 94% de los casos, una disminución en los requerimientos de norepinefrina y una tasa de mortalidad reducida (1.9%) ⁸¹.

Además, los sujetos tratados con azul de metileno mostraron una menor incidencia de complicaciones, incluyendo insuficiencia renal, respiratoria, neuropatías, miopatías, arritmias supraventriculares, sepsis y disfunción multiorgánica. Estos hallazgos respaldan la implementación del azul de metileno como una estrategia eficaz, tanto en la prevención como en la intervención terapéutica de la vasopléjia en cirugía cardíaca ⁸¹.

Además de los casos clásicos de vasopléjia post-cirugía cardíaca, se han reportado respuestas vasopléjicas tras procedimientos torácicos, como en un caso secundario a una toracotomía por hemotórax luego de una toracocentesis en un paciente previamente sometido a bypass coronario y reemplazo válvula ⁸⁰. En este caso, la vasopléjia refractaria a norepinefrina respondió de manera rápida y sostenida al azul de metileno, lo que evidencia su potencial terapéutico incluso fuera del contexto quirúrgico inmediato. Sin embargo, persiste la duda de si la cirugía cardíaca inicial

sensibilizó al paciente para desarrollar síndrome vasopléjico o si esta fue inducida directamente por la intervención torácica ^{4,80,81}.

A continuación, se describe los estudios clínicos relacionados con el uso del azul de metileno en síndrome vasopléjico como manejo y como profilaxis. (ver tabla 4 y 5)

Tabla 4. Evidencia clínica del azul de metileno (MB) en vasopléjia asociada a cirugía cardíaca y torácica

Autor (año)	Contexto clínico	Hallazgos principales	Comentario
Dagenei s et al., 2003 ¹³	Administración de MB por reacciones a la reversión de heparina con protamina durante cirugía cardíaca.	Dosis única de 1.5 mg/kg de MB redujo rápidamente la necesidad de vasopresores.	Sin efectos adversos observados. Se recomienda MB en reacciones a protamina.
Leyh et al., 2003 ⁸⁰	Cohorte de pacientes con VS refractaria a norepinefrina post-CPB.	Una dosis de 2 mg/kg de MB en infusión durante 20 minutos aumentó la resistencia vascular sistémica en 94% de los pacientes. Mortalidad de solo 1.9%.	Alta tasa de respuesta y buena tolerancia. MB puede ser útil en VS post-CPB.

<p>Levin et al., 2004 81</p>	<p>Estudio prospectivo de pacientes con alto riesgo de VS que recibieron MB preoperatoriamente.</p>	<p>El grupo tratado con MB (n=15) tuvo 0% de incidencia de VS, comparado con 26% en el grupo sin MB (n=15). Estancia hospitalaria y en UCI significativamente reducidas.</p>	<p>Administración preventiva de MB puede ser efectiva para prevenir VS.</p>
<p>Ozal et al., 2005 4</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado en pacientes con VS post-CPB.</p>	<p>Mortalidad 0% en grupo MB vs 21.4% en controles. Disminución significativa de fallo renal, respiratorio, neuropatías, miopatías, sepsis y disfunción multiorgánica.</p>	<p>MB redujo complicaciones y mortalidad post-CPB. Alta eficacia clínica.</p>
<p>Evora et al. 2006 82</p>	<p>Carta que describe el uso de en un paciente con antecedentes de adicción a drogas, sometido a colocación de válvula aórtica bivalva por endocarditis. El paciente requirió infusión de norepinefrina a altas dosis y permaneció hipotenso tras</p>	<p>A pesar de no haber aumento en la presión arterial media con norepinefrina, el gasto cardíaco disminuyó y la resistencia vascular sistémica aumentó tras la administración de MB. También se observó resolución</p>	<p>Los autores señalan la capacidad del MB para reducir la permeabilidad vascular.</p>

	desconexión de circulación extracorpórea. Presentó resistencia vascular sistémica baja, presión de llenado alta y edema pulmonar. Se inició infusión continua de MB, seguida de un bolo de 3 mg/kg dos veces al día.	rápida del edema pulmonar y mejoría en la oxigenación.	
--	--	--	--

Tabla 5. Estudios sobre uso profiláctico de Azul de metileno en cirugía cardíaca

Estudio (año)	Población y diseño	Intervención con MB	Resultados principales	Conclusiones
Cho et al., 2012 ⁸³	42 pacientes con endocarditis infecciosa sometidos a cirugía valvular ECA, doble ciego	2 mg/kg en bolo 20 min antes de CEC	No mejoró parámetros hemodinámicos ni redujo vasopresores Redujo significativamente transfusiones de glóbulos rojos y PFC	AM no mejora hemodinamia, pero reduce el sangrado y transfusiones

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la administración temprana (intraoperatoria) de azul de metileno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca sobre los desenlaces clínicos postoperatorios como mortalidad, estancia hospitalaria, estancia en UCI, eventos adversos mayores y otras complicaciones en comparación con no administrarlo o administrarlo en otro momento?

3.1 Pregunta PICO

P (Población): Estudios de pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con o sin circulación extracorpórea con factores de riesgo para (VS) o que desarrollen síndrome vasopléxico.

I (Intervención): Administración de azul de metileno **intraoperatorio**

C (Comparación): Control, placebo o manejo estándar

O (Outcome / Resultado): Estancia hospitalaria y en UCI , mortalidad, eventos adversos mayores, infección de sitio operatorio, ACV, falla renal aguda, arritmias.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar, mediante una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis, el efecto de la administración temprana de azul de metileno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca sobre la mortalidad y otros desenlaces clínicos relevantes.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar el efecto de la administración temprana de azul de metileno sobre la duración de la estancia hospitalaria y en la UCI en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
- Analizar la asociación entre la administración temprana de azul de metileno y la aparición de eventos adversos mayores.
- Evaluar el impacto del azul de metileno en complicaciones específicas como accidente cerebrovascular, infección del sitio quirúrgico, lesión renal aguda, arritmias.
- Explorar la heterogeneidad y la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante análisis estadístico y herramientas de evaluación del riesgo de sesgo.

5. METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática y meta-análisis se registró de manera prospectiva en el registro internacional de revisiones sistemáticas (PROSPERO) bajo el número de protocolo **CRD42024543967**. El registro de datos, la realización del meta-análisis y la presentación de informes siguieron el *Manual De La Colaboración COCHRANE Para Revisiones Sistemáticas De Intervenciones*⁸⁴ y las directrices de la *Declaración de Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA)*^{85,86}

Teniendo en cuenta, lo anterior, algunos apartados en la plantilla institucional se reformulan para indicar, su no aplicabilidad estricta, y describir en su lugar, los procedimientos propios de una revisión sistemática, como la estrategia de búsqueda, los criterios de elegibilidad, la extracción de datos, la evaluación del riesgo de sesgo, los métodos de síntesis cualitativa, adaptando de esta manera la plantilla institucional a una RSL.

5.1 Criterios de búsqueda de estudios

Se realizaron búsquedas electrónicas en las siguientes bases de datos, mediante consultas estructuradas adaptadas a cada una, hasta la febrero de 2025 para identificar estudios relevantes:

- PubMed
- Embase
- Cochrane Central
- Scopus

Asimismo, se efectuaron búsquedas de palabras clave en las siguientes bases de datos de ensayos clínicos para identificar protocolos en curso con resultados completos o parciales reportados.

- ClinicalTrials.gov
- Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud

Se incluyeron estudios adicionales identificados a partir de las referencias de los artículos seleccionados, siempre que cumplieran con los criterios de inclusión. También se solicitó asesoramiento de expertos para localizar estudios no publicados relevantes.

No se aplicaron restricciones de idioma ni de edad. Se excluyeron de la revisión los ensayos clínicos aleatorizados con diseño cruzado, los estudios en animales y los ensayos no clínicos (in vitro y ex vivo).

La estrategia de búsqueda no incluyó literatura gris lo cual se reconoce como una limitación metodológica de esta revisión sistemática y podría haber condicionado la inclusión de estudios adicionales relevantes.

5.2 Población

Se incluyeron estudios que involucraran participantes sin restricción de edad sometidos a cirugía cardíaca, siempre que cumplieran con los criterios de inclusión para el grupo de intervención y el grupo control. Tanto las cirugías con circulación extracorpórea como las realizadas sin bomba fueron consideradas en el análisis.

5.4 Desenlaces objetivo

5.4.1 Desenlace primario

El desenlace primario de esta revisión sistemática y metaanálisis fue la mortalidad por cualquier causa durante el período postoperatorio reportado por cada uno de los estudios incluidos.

5.4.2 Desenlaces secundarios

Se definieron como desenlaces secundarios los siguientes:

- Eventos adversos mayores (según la definición utilizada por cada estudio, incluyendo cuando estuvo disponible infarto agudo de miocardio, shock, necesidad de soporte circulatorio mecánico u otras complicaciones mayores);

- Infección del sitio operatorio profunda;
- Eventos cerebrovasculares (isquémicos o hemorrágicos);
- Fibrilación auricular de novo;
- Lesión renal aguda;
- Tiempo de estancia en unidad de cuidado intensivo (días);
- Estancia hospitalaria total (días).

Los desenlaces secundarios evaluados se analizaron de manera exploratoria, dado el número limitado de estudios y eventos disponibles, por lo que sus resultados deben interpretarse con cautela.

Se analizaron todos aquellos desenlaces clínicos reportados de forma consistente en los estudios incluidos, siempre que aportaran información comparable. Estos análisis se realizaron con el objetivo de complementar la evaluación clínica, sin modificar el desenlace primario ni las hipótesis principales del estudio.

5.4.3 Medidas de efecto y forma de recolección de datos

Los desenlaces dicotómicos (mortalidad, eventos adversos mayores, lesión renal aguda, fibrilación auricular de novo, infección del sitio operatorio y eventos cerebrovasculares) se recolectaron como número de eventos y número total de pacientes por grupo, y se sintetizaron mediante odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Los desenlaces continuos (tiempo de estancia en UCI y estancia hospitalaria total) se recolectaron como medias y desviaciones estándar, o como medianas y rangos cuando fue necesario, realizándose su conversión a medias y desviaciones estándar mediante métodos estadísticos validados para su análisis como diferencias de medias (MD) con IC95%.

5.5 Criterios de Selección de estudios

5.5.1 Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados (RCT)
- Ensayos clínicos No-aleatorizados (nRCT)
- Estudios observacionales con grupo control
- Estudios de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con o sin circulación extracorpórea
- Estudios con intervención: azul de metileno en forma de bolo y/o infusión en el preoperatorio inmediato o intraoperatorio

5.5.2 Criterios de exclusión

- Estudios Ex-vivo
- Estudios In-vitro
- Estudios que no reporten ninguno de los desenlaces de interés planteados
- Estudios que en las que el azul de metileno se administra después de cirugía cardíaca o en contexto de unidad de cuidados intensivos
- Estudios con grupos cruzados
- Estudios sin grupo control o comparador

5.6 Variables

Las variables para extraer corresponden directamente a los estudios, más no a los participantes de forma individual.

5.6.1 Definición de variables

Tabla 6 Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA / UNIDADES
Año de publicación	Año en que se publicó el estudio	Cuantitativa discreta	Número absoluto
País	País o países de origen del estudio	Cualitativa	Adimensional
Idioma	Idioma de publicación	Cualitativa	Adimensional
Número de pacientes	Número total de participantes en grupo intervención y control	Cuantitativa discreta	N
Intervención (Azul de metileno)	Uso de azul de metileno intraoperatorio, bolo y/o infusión	Cualitativa	0=No, 1=Sí
Momento de administración	Fase de administración (preoperatorio	Cualitativa	Adimensional

	inmediato o intraoperatorio)		
Control	Tipo de comparador (placebo, estándar de cuidado u otro)	Cualitativa	Adimensional
Tipo de estudio	Diseño del estudio	Cualitativa	0=RCT, 1=No RCT, 2=Observacional
CPB	Uso de circulación extracorpórea	Cualitativa	0=Off-pump, 1=On-pump, 2=Ambos
Tipo de cirugía	Tipo de cirugía cardiovascular realizada	Cualitativa	0=CABG, 1=Valvular, 2=Congénitas, 3=Otra
Mortalidad (principal)	Número de muertes por cualquier causa	Cuantitativa discreta	Número de eventos
Eventos adversos mayores (MAE)	Número de eventos adversos reportados	Cuantitativa discreta	Número de eventos
Estancia en UCI	Duración de estancia en unidad	Cuantitativa continua	Días + SD

	de cuidado intensivo			
Estancia hospitalaria	Duración de estancia hospitalaria total	de	Cuantitativa continua	Días + SD
Evento cerebrovascular	Número de eventos de ACV/AIT		Cuantitativa discreta	Número de eventos
Infección de sitio operatorio profunda	Número de casos reportados		Cuantitativa discreta	Número de eventos
Lesión renal aguda	Número de eventos según definición de cada estudio		Cuantitativa discreta	Número de eventos
Fibrilación auricular de novo	Número de casos reportados		Cuantitativa discreta	Número de eventos

5.7 Plan de Análisis

Los desenlaces binarios se analizaron mediante odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95%. Para los resultados continuos, se emplearon diferencias de medias ponderadas, asignando mayor peso a los estudios con mayor tamaño muestral y menor variabilidad en sus datos. Aunque durante la fase de extracción se contempló la recolección de medidas de efecto dependientes del tiempo, como hazard ratios (HR), la información disponible en los estudios incluidos no permitió una síntesis homogénea de este tipo de estimadores. En consecuencia, no se realizaron transformaciones de HR a odds ratios.

La heterogeneidad se evaluó con la prueba Q de Cochran y la estadística I^2 , considerándose significativa cuando $p < 0,10$ e $I^2 > 25\%$. La decisión entre el modelo de efectos fijos o aleatorios se tomó tras la evaluación crítica de los estudios incluidos.

El análisis estadístico se realizó en R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) versión 4.4.1 y RStudio (Posit PBC, Boston, Estados Unidos). Se utilizaron los paquetes meta y metafor para el metaanálisis, ggplot2 para la visualización de resultados y paquetes de apoyo como dmetar y readxl para diagnóstico y manejo de datos.

5.7.1 Análisis de Subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados con el fin de explorar fuentes potenciales de heterogeneidad. Los subgrupos evaluados fueron:

- **Diseño del estudio:** ensayos clínicos aleatorizados (RCT) frente a estudios observacionales o no aleatorizados.
- **Administración del azul de metileno:** profiláctica frente a no profiláctica.
- **Esquema de administración:** bolo único frente a bolo seguido de infusión continua.

Los análisis de subgrupos se realizaron con la función byvar del paquete **meta** en R, comparando estimaciones agrupadas dentro de cada categoría y evaluando la heterogeneidad entre subgrupos.

5.8 Recolección de Información

5.8.1 Selección de Estudios

Una vez obtenidos los resultados de la búsqueda en bases de datos, se realizó un proceso de identificación y exclusión de entradas duplicadas o de poblaciones superpuestas; una vez realizada la de-duplicación por parte del autor ABR, los autores JSM y LRH examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes

(abstract) de todos los productos de la búsqueda mediante la aplicación web y móvil Rayyan (www.rayyan.ai), clasificándolos como incluidos, probables y excluidos.

Para evaluar los estudios clasificados como “probables”, se realizó un análisis individual de cada uno de los estudios en esta categoría y se reclasificaron como incluidos o excluidos por discusión y consenso de los evaluadores. En caso de persistir discrepancias o conflictos, se involucró un tercer evaluador (ABR).

El proceso siguió las guías PRISMA con la elaboración del correspondiente diagrama de flujo.

5.8.2 Extracción y gestión de datos

Cuatro autores (JSM, LRH, ABR, AD) utilizaron una plantilla de Microsoft Excel Versión 16.89.1, © 2024 Microsoft, para la extracción de información. Se recolectaron los siguientes datos: diseño del estudio (RCT, no RCT u observacional), período de seguimiento, carácter retrospectivo o prospectivo, fuente y ubicación; datos demográficos de los participantes (número, edad, sexo); características quirúrgicas (electiva o emergente, tipo de procedimiento) y uso de circulación extracorpórea cuando se encontraba disponible.

Se empleó la base de intención de tratar para la extracción de datos, salvo que el estudio especificara un método distinto. Se recopilaron los desenlaces primarios (mortalidad por cualquier causa) y secundarios (eventos adversos mayores, estancia en UCI, estancia hospitalaria, accidente cerebrovascular, infección de sitio operatorio profunda, lesión renal aguda y fibrilación auricular de Novo). Cuando fue posible, se registraron tanto los datos ajustados como los no ajustados, especificando las variables de ajuste en cada caso.

En situaciones de información incompleta o faltante, los investigadores (JSM, LRH, ABR, AD) contactaron a los autores de los estudios correspondientes para solicitar apéndices suplementarios o bases de datos adicionales.

5.8.3 Control de sesgos y error

Dos investigadores (ABR y AD) evaluaron la calidad metodológica de cada estudio incluido utilizando la herramienta de Cochrane de sesgo para ensayos controlados o aleatorizados (RoB2)⁸⁷ y la herramienta de riesgo de sesgos en estudios no aleatorizados de intervenciones (ROBINS-I).⁸⁸

5.8.4 Análisis del grado de certeza de la evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó y presentó de acuerdo con los parámetros de las guías GRADE (Evaluación, desarrollo y evaluación de recomendaciones) y utilizando el software GRADEpro (Evidence Prime) versión 7.10.0.^{89,90}

5.8.5 Análisis estadístico

Los datos sobre mortalidad por todas las causas, eventos adversos mayores, fibrilación auricular de Novo, accidente cerebrovascular, lesión renal aguda e infección de sitio operatorio profundo se trataron como desenlaces binarios y se expresaron mediante odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95%. Los desenlaces continuos, como la duración de la estancia en UCI y la estancia hospitalaria total, se consideraron como datos continuos y se calcularon como diferencias de medias y medias estandarizadas (SD y SMD) con intervalos de confianza del 95%.

Cuando los datos continuos se reportaron como medianas y rangos intercuartílicos (IQR) o valores extremos, se transformaron en medias y desviaciones estándar (SD) utilizando los métodos descritos por Luo y Wan.^{91,92} Los estudios con datos altamente asimétricos fueron excluidos del análisis cuantitativo.

Se consideraron valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos. Para los análisis combinados, se utilizó un modelo de efectos aleatorios con estimación de τ^2 por REML y ajuste de Hartung-Knapp, implementado en el paquete meta de R.^{93,94}

La heterogeneidad se evaluó con la prueba Q de Cochran y la estadística I², clasificándose como despreciable (<10%), baja (10–39%), moderada (40–59%), alta (60–89%) o muy alta (>90%).⁹⁵

Se realizaron análisis de sensibilidad con exclusión de uno por uno (leave-one-out), gráficos de influencia y diagramas de Baujat. En caso de heterogeneidad elevada, se planificó la representación gráfica de la heterogeneidad mediante gráficos GOSH.

El sesgo de publicación se exploró con gráficos de embudo y la prueba de Egger.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) versión 4.4.1, utilizando RStudio (Posit PBC, Boston, Estados Unidos).

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó en cumplimiento de los principios éticos para investigaciones médicas en humanos, según lo establecido en la Declaración de Helsinki (59^a Asamblea General, Seúl, Corea, 2008). También se consideraron las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia, especialmente la Resolución 8430 de 1993, Capítulo I, que aborda los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

La investigación fue clasificada como sin riesgo. El acceso a los instrumentos de recolección de datos estuvo restringido únicamente a los investigadores, de acuerdo con el Artículo 8 de la Resolución 8430 de 1993.

Los investigadores acordaron guardar confidencialidad estricta respecto a la información recogida y seguir la normativa colombiana sobre protección de datos

clínicos, incluyendo la Ley 100 de 1993, la Ley 23 de 1981, el Decreto 3380 de 1981, la Resolución 8430 de 1993 y el Decreto 1995 de 1999.

La información se comunicará únicamente en escenarios académicos y científicos, presentando resultados globales sin identificar a pacientes ni instituciones. Se mantuvieron absoluta confidencialidad y el buen nombre institucional y profesional, siguiendo además las directrices establecidas por la Fundación Cardioinfantil – La Cardio para este tipo de investigaciones.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

7.1 Cronograma

Tabla 7 Cronograma del proyecto

Actividad	Horario
Registro de protocolo	Agosto 2024
Recolección de datos	Julio 2024
Análisis de datos	Agosto- Septiembre 2025
Redacción del artículo	Septiembre–Octubre 2024
Publicación de resultados	Noviembre 2025

7.2 Presupuesto

Tabla 8 Presupuesto del proyecto

Fuente de financiación	Rubros	Total
Investigador	Personal	2,500,000
	Software	2,000,000
	Materiales y Suministros	500,000
	Material bibliográfico	1,000,000

Asesoría epidemiológica	2,000,000
Servicios técnicos	1,000,000
TOTAL	9,000,000

8. RESULTADOS

8.1 Resultados de la búsqueda y características de los estudios

Según la estrategia de búsqueda (Anexo 1), se identificaron 1770 registros. Tras eliminar duplicados, se realizó cribado de 911 publicaciones; 46 fueron seleccionadas para análisis de texto completo, de las cuales se incluyeron 7 en el presente meta-análisis.

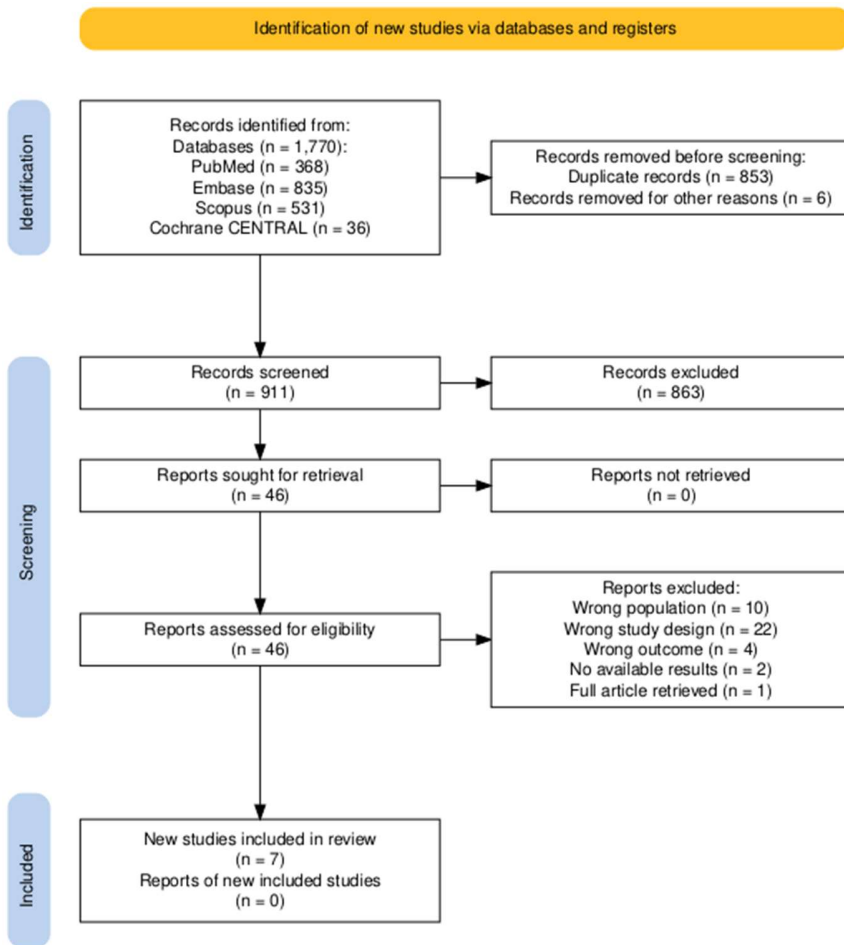


Figure 3 Diagrama de flujo PRISMA

En la tabla 9 se detallan las características de los estudios incluidos, que en conjunto examinaron a un total de 4094 pacientes, de los cuales 271 recibieron tratamiento con azul de metileno.⁹⁶⁻¹⁰²

Tabla 9 Estudios incluidos

Identificador	País	Intervención	N	Control	N	Tipo estudio	de	Indicación	Modo
Abdelazim et al., 2016 ⁹⁶	Egipto	Azul metileno	de 20	Manejo estandar	20	RCT		Terapéutica	Bolo
Cho et al., 2012 ⁹⁷	Corea del Sur	Azul metileno	de 21	Placebo	19	RCT		Profiláctica	Bolo
Kofler et al., 2022 ⁹⁸	Alemania	Azul metileno	de 60	Manejo estándar	60	Observacional		Terapéutica	Bolo
Maslow et al., 2006 ⁹⁹	EE. UU.	Azul metileno	de 15	Placebo	15	RCT		Profiláctica	Bolo
Mehaffey et al., 2017 ¹⁰⁰	EE. UU.	Azul metileno	de 48	Manejo estándar	3490	Observacional		Terapéutica	Bolo + infusión
Özal et al., 2005 ¹⁰¹	Turquía	Azul metileno	de 50	Placebo	50	RCT		Profiláctica	Bolo

Weiner et al., 2013 ¹⁰²	EE. UU.	Azul de metileno	de 57	Manejo estándar	169	Observacional	Terapéutica	Bolo + infusión
------------------------------------	---------	------------------	-------	-----------------	-----	---------------	-------------	-----------------

8.2 Resultado principal

Se incluyeron siete estudios en el análisis cuantitativo, correspondientes a tres ensayos clínicos aleatorizados y cuatro estudios observacionales, con un total de 4.094 pacientes sometidos a cirugía cardíaca (271 con azul de metileno y 3.823 en el grupo comparador). Los procedimientos incluidos abarcaron cirugía de revascularización miocárdica, cirugía valvular y otros procedimientos de cirugía cardíaca compleja, realizados principalmente con circulación extracorpórea. La administración de azul de metileno se llevó a cabo en el periodo intraoperatorio, ya sea con intención profiláctica o terapéutica temprana, utilizando esquemas de bolo único o bolo seguido de infusión continua.

El efecto combinado no mostró evidencia de una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa en comparación con el grupo control.

Los datos disponibles no aportan evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de efecto del azul de metileno sobre la mortalidad (OR 1.69, IC 95% 0.40 a 7.22, $p = 0.372$) con un modelo de efectos aleatorios.

El análisis mostró una heterogeneidad significativa entre estudios ($I^2 = 69.2\%$, $p = 0.0112$). El intervalo de predicción fue amplio (0,10 a 28,59), lo que refleja la variabilidad y la incertidumbre de los resultados entre las diferentes poblaciones y diseños de los estudios incluidos.

Se realizaron análisis de sensibilidad mediante el método leave-one-out, así como gráficos de diagnóstico interno, sin identificarse estudios individuales con influencia desproporcionada sobre la estimación global del efecto, lo que respalda la estabilidad del modelo de efectos aleatorios.

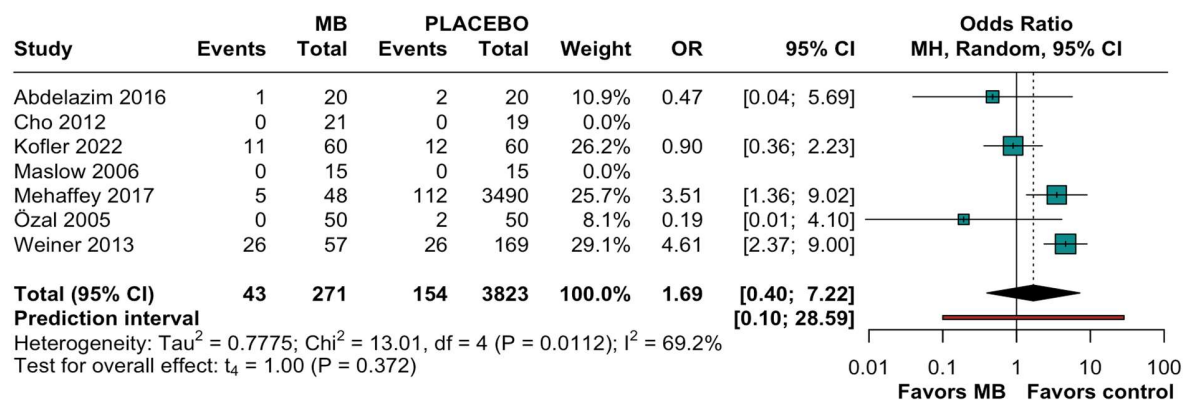


Figure 4 Grafico de bosque de mortalidad por cualquier causa

8.2.1 Análisis de subgrupo según tipo de estudio

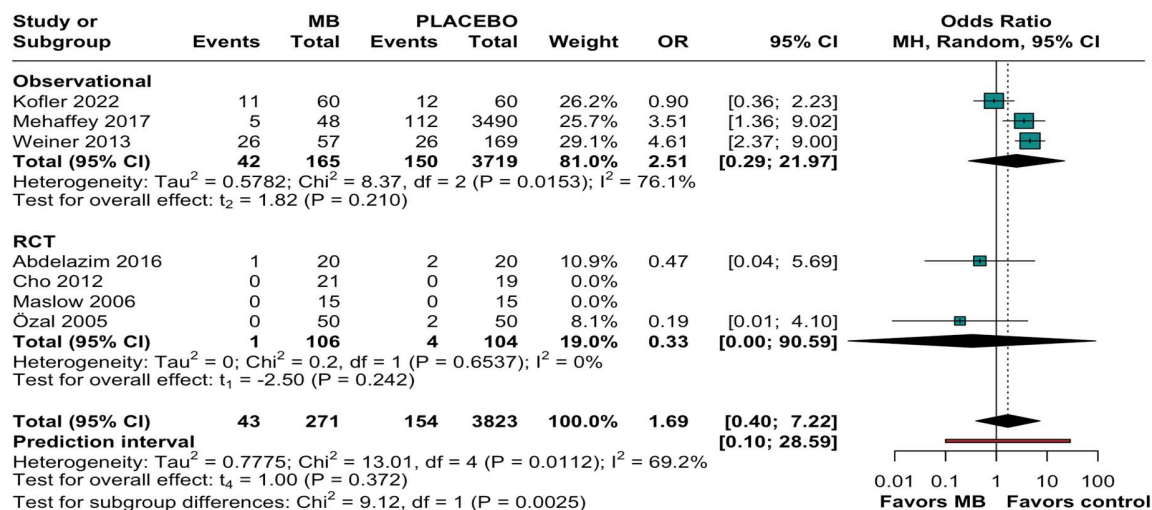


Figure 5 Grafico de bosque - Mortalidad según diseño del estudio

Se llevó a cabo un análisis por subgrupos que incluyó estudios observacionales (tres estudios con un total de 3,719 pacientes) y ensayos clínicos aleatorizados (cuatro estudios con 375 pacientes).

Al analizar los resultados por subgrupos, no se encontraron diferencias claras según el tipo de estudio, el motivo de la administración del azul de metileno ni el esquema de dosificación utilizado. Estos análisis se realizaron con un objetivo exploratorio y no permiten establecer conclusiones causales definitivas.

En los estudios observacionales, los datos disponibles **no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula** de ausencia de efecto del azul de metileno sobre la mortalidad entre el uso de azul de metileno y el grupo comparador (OR 1.65, IC95 0.29 a 21.97, $p = 0.210$), presentando una alta heterogeneidad ($I^2 = 76.1\%$).

En los RCT, se observó una tendencia hacia una menor mortalidad con azul de metileno (OR 0.33, IC 95% 0.00 a 90.59, $p = 0.242$). La amplitud del intervalo de confianza impidió obtener evidencia suficiente para respaldar la hipótesis alternativa a pesar de que se presentó baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$), es importante destacar que dos estudios reportaron cero eventos.

En el análisis combinado, los datos globales **no permitieron rechazar la hipótesis nula** de ausencia de diferencias en mortalidad entre los grupos (OR 1,69; IC95% 0,40–7,22). No obstante, la prueba de diferencias entre subgrupos ($\text{Chi}^2 = 9,12$; $p = 0,0025$) sugiere que el efecto estimado del azul de metileno podría variar según el diseño del estudio, lo que debe interpretarse con cautela dada la heterogeneidad, el bajo número de eventos y las limitaciones metodológicas inherentes a los estudios incluidos.

8.2.2 Análisis de subgrupo según indicación de la administración de azul de metileno

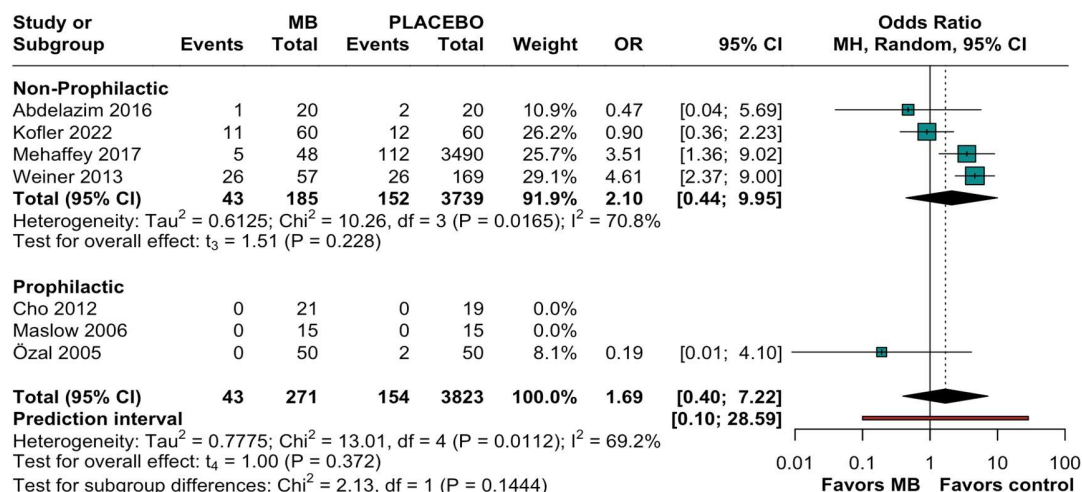


Figure 6 Grafico de bosque - Mortalidad según indicación

En los estudios con administración no profiláctica de azul de metileno (cuatro estudios, 3.739 pacientes), los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de efecto sobre la mortalidad (OR 2,10; IC95% 0,44–9,95), con una heterogeneidad elevada ($I^2 = 70,8\%$), lo que sugiere una considerable variabilidad entre los estudios incluidos. En los estudios con administración profiláctica (tres estudios, 354 pacientes), la estimación puntual fue consistente con una posible reducción de la mortalidad (OR 0,19; IC95% 0,01–4,10); sin embargo, la amplitud del intervalo de confianza y el bajo número de eventos impidieron obtener evidencia suficiente para respaldar la hipótesis alternativa, a pesar de la ausencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). La comparación entre subgrupos no permitió rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias en el efecto según el momento de administración ($Chi^2 = 2,13$; $p = 0,1444$), por lo que cualquier aparente diferencia debe interpretarse con cautela y en el contexto de la limitada precisión de las estimaciones.

8.3 Resultados secundarios

8.3.1 Eventos adversos mayores

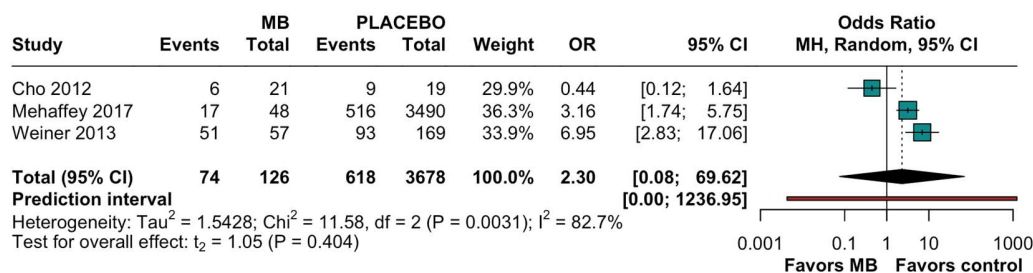


Figure 7 Grafico de bosque - Eventos adversos mayores

El análisis incluyó tres estudios con un total de 744 pacientes (126 tratados con azul de metileno y 618 en el grupo comparador). Los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias en la ocurrencia de eventos adversos mayores entre los grupos (OR 2,30; IC95% 0,08–69,62), a partir de un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad observada fue elevada ($I^2 = 82,7\%$; $p = 0,0031$), y el intervalo de predicción fue amplio (0,00–1236,95), lo que pone de manifiesto una considerable variabilidad entre los estudios y una marcada incertidumbre en la estimación del efecto, limitando la capacidad para extraer conclusiones firmes sobre el impacto del azul de metileno en este desenlace

8.3.2 Infección de sitio operatorio profunda

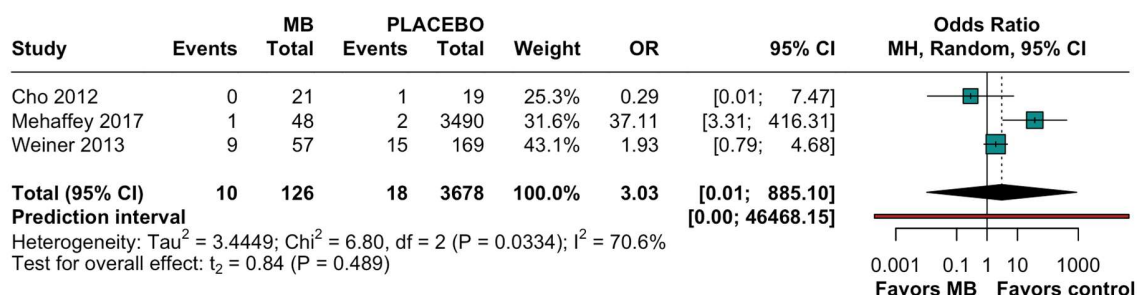


Figure 8 Grafico de bosque - ISO profunda

Se analizaron tres estudios que incluyeron un total de 3.804 pacientes (126 tratados con azul de metileno y 3.678 en el grupo comparador). Los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias en la incidencia de infección de sitio operatorio profundo entre los grupos (OR 3,03; IC95% 0,01–885,10).

La heterogeneidad observada fue elevada ($I^2 = 70,6\%$; $p = 0,0334$) y el intervalo de predicción fue amplio (0,00–46.468,15), lo que refleja una variabilidad considerable entre los estudios incluidos y una baja precisión en la estimación del efecto, limitando la capacidad para establecer conclusiones firmes respecto al impacto del azul de metileno sobre este desenlace.

8.3.4 Eventos cerebrovasculares

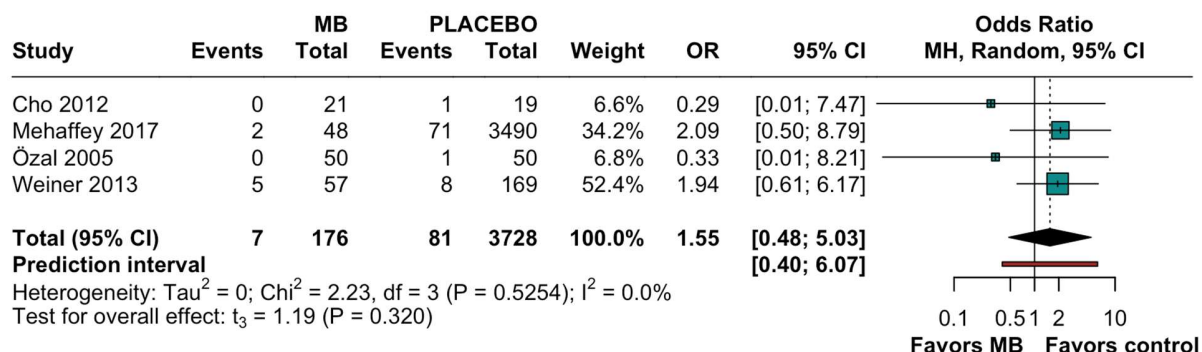


Figure 9 Grafico de bosque - Eventos cerebrovasculares

Se incluyeron cuatro estudios con un total de 3.904 pacientes (176 tratados con azul de metileno y 3.728 en el grupo comparador). Los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias en la incidencia de accidente cerebrovascular entre los grupos (OR 1,55; IC95% 0,48–5,03), a partir de un modelo de efectos aleatorios.

La heterogeneidad fue nula ($I^2 = 0\%$; $p = 0,5254$), lo que sugiere consistencia entre las estimaciones de los estudios incluidos; no obstante, el intervalo de predicción fue amplio (0,40–6,07), reflejando incertidumbre en la magnitud del efecto.

El estudio de Mehaffey aportó 3.490 pacientes al grupo comparador y 48 al grupo tratado, lo que le confirió un peso considerable en el metaanálisis. Dada esta distribución, dicho estudio contribuyó de manera importante a la estimación global del efecto.

8.3.4 Fibrilación auricular de Novo

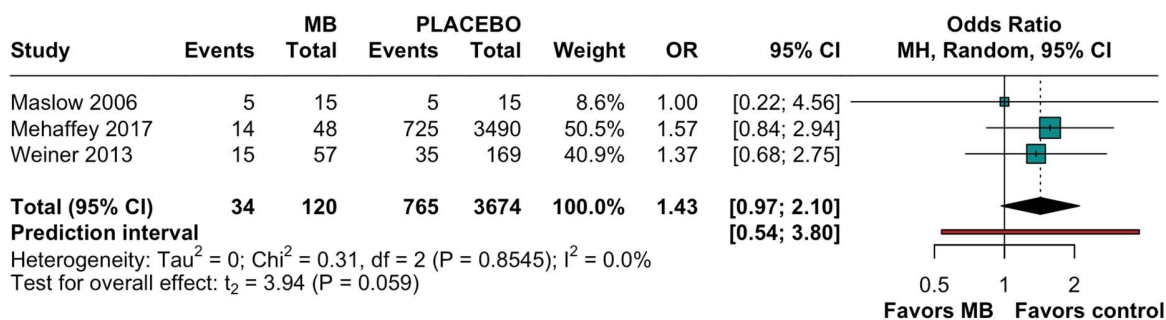


Figure 10 Grafico de bosque - Fibrilación auricular de Novo

Se analizaron tres estudios con un total de 3.794 pacientes (120 en el grupo tratado con azul de metileno y 3.674 en el grupo comparador). Los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias en la incidencia de fibrilación auricular de novo entre los grupos (OR 1,43; IC95% 0,97–2,10), a partir de un modelo de efectos aleatorios.

La heterogeneidad fue inexistente ($I^2 = 0\%$; $p = 0,8545$), lo que indica consistencia entre los resultados de los estudios incluidos; sin embargo, el intervalo de predicción fue amplio (0,54–3,80), reflejando incertidumbre en la magnitud del efecto y

limitando la capacidad para establecer conclusiones firmes sobre la asociación entre el uso de azul de metileno y este desenlace.

8.3.5 Lesión renal aguda

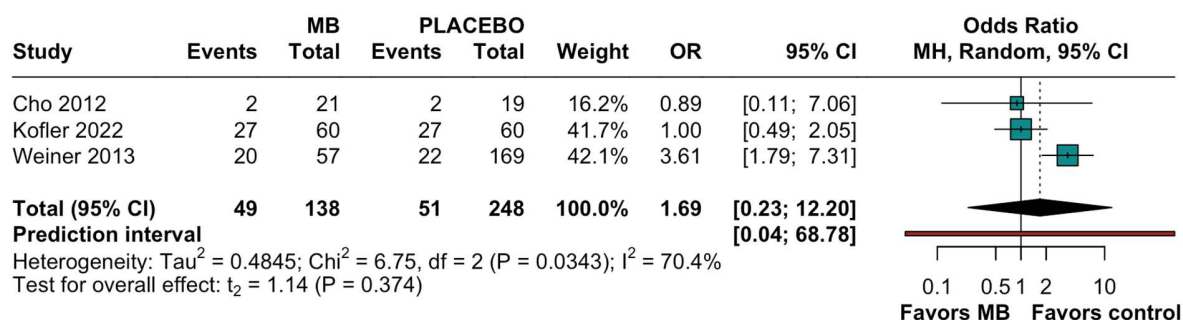


Figure 11 Grafico de bosque - Lesión renal aguda

Se incluyeron tres estudios con un total de 386 pacientes (138 tratados con azul de metileno y 248 en el grupo comparador). Los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de diferencias en la incidencia de lesión renal aguda entre los grupos (OR 1,69; IC95% 0,23–12,20), a partir de un modelo de efectos aleatorios.

La heterogeneidad observada fue elevada ($I^2 = 70,4\%$; $p = 0,0343$), lo que indica una variabilidad considerable entre los estudios incluidos, y el intervalo de predicción fue amplio (0,04–68,78), reflejando una marcada incertidumbre en la estimación del efecto y limitando la capacidad para extraer conclusiones firmes sobre el impacto del azul de metileno en este desenlace.

8.4.5 Tiempos de estancia

8.4.5.1 Unidad de cuidado intensivo

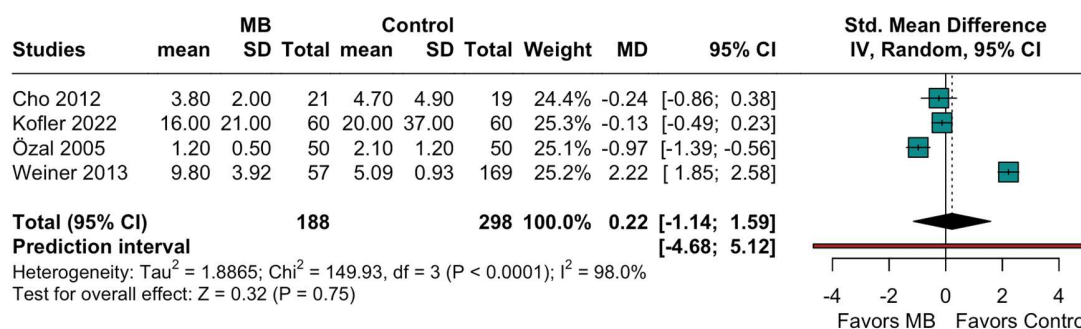


Figure 12 Grafico de bosque - Tiempo de estancia en UCI

Se incluyeron cuatro estudios con un total de 486 pacientes (188 tratados con azul de metileno y 298 en el grupo comparador). Los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de un efecto del azul de metileno sobre la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (DME 0,22; IC95% -1,14 a 1,59), a partir de un modelo de efectos aleatorios.

La heterogeneidad observada fue muy elevada (I² = 98,0%; p < 0,0001), lo que pone de manifiesto una variabilidad considerable entre los estudios incluidos. Asimismo, el intervalo de predicción fue amplio (-4,68 a 5,12), reflejando una elevada incertidumbre en la estimación del efecto y limitando la certeza de los hallazgos respecto al impacto del azul de metileno sobre este desenlace.

8.4.5.2 Estancia hospitalaria

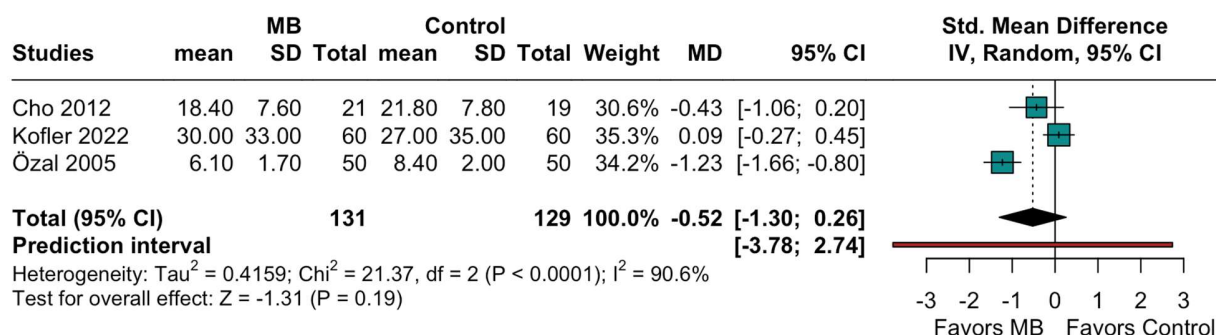


Figure 13 Grafico de bosque - Tiempo de estancia hospitalaria

Se analizaron tres estudios con un total de 260 pacientes (131 tratados con azul de metileno y 129 en el grupo comparador). Los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de un efecto del azul de metileno sobre la duración de la estancia hospitalaria (DME $-0,52$; IC95% $-1,30$ a $0,26$), a partir de un modelo de efectos aleatorios.

La heterogeneidad observada fue muy elevada ($I^2 = 90,6\%$; $p < 0,0001$), lo que indica una considerable variabilidad entre los estudios incluidos. Asimismo, el intervalo de predicción fue amplio ($-3,78$ a $2,74$), reflejando una marcada incertidumbre en la estimación del efecto y reduciendo la certeza de los hallazgos respecto a este desenlace.

8.5 Evaluación de sesgos

El gráfico de riesgo de sesgo muestra el desempeño de cada estudio en cada dominio, con un riesgo bajo en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados según la herramienta RoB2 y alto para los observacionales según la herramienta ROBINS-I.

8.5.1 Risk of Bias 2 (RoB-2)

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Abdelazim et al. 2016	+	+	+	+	-	-
	Cho et al. 2012	+	+	+	+	-	-
	Maslow et al. 2006	-	X	+	+	-	X
	Özal et al. 2005	-	+	+	+	-	-
	Kofler et al 2022	X	-	+	+	-	X
	Mehaffey et al. 2017	X	-	+	+	X	X
	Weiner et al. 2013	X	-	-	+	X	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Figure 14 Riesgo de Sesgos por estudio individual con la herramienta RoB-2

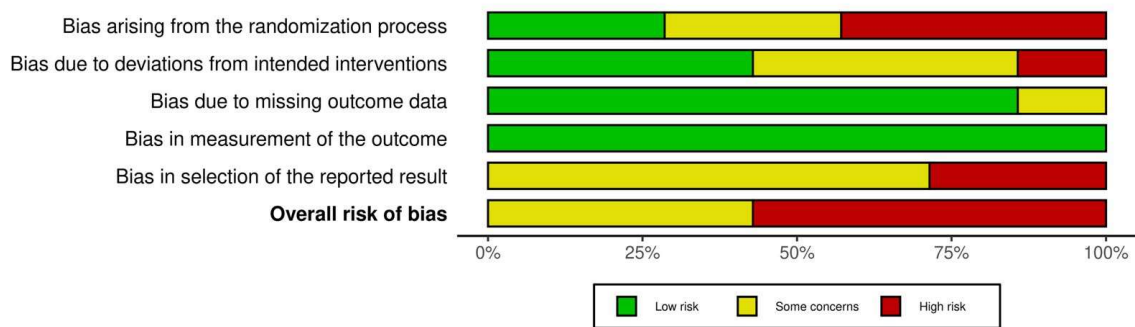


Figure 15 Resumen del riesgo de sesgos con la herramienta RoB-2

La evaluación del riesgo de sesgo evidenció diferencias importantes entre los estudios incluidos. En términos generales, la medición de los desenlaces y la disponibilidad de los datos no representaron una limitación relevante. En contraste, se observaron mayores preocupaciones relacionadas con el proceso de

aleatorización y, de forma más marcada, con la selección de los resultados reportados. Estas limitaciones estuvieron asociadas principalmente a la ausencia de protocolos publicados y a la falta de claridad en la definición previa de algunos desenlaces, así como a reportes incompletos de los resultados clínicos. En conjunto, estos aspectos obligan a interpretar los hallazgos con cautela y explican la disminución en la certeza global de la evidencia.

8.5.2 Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)

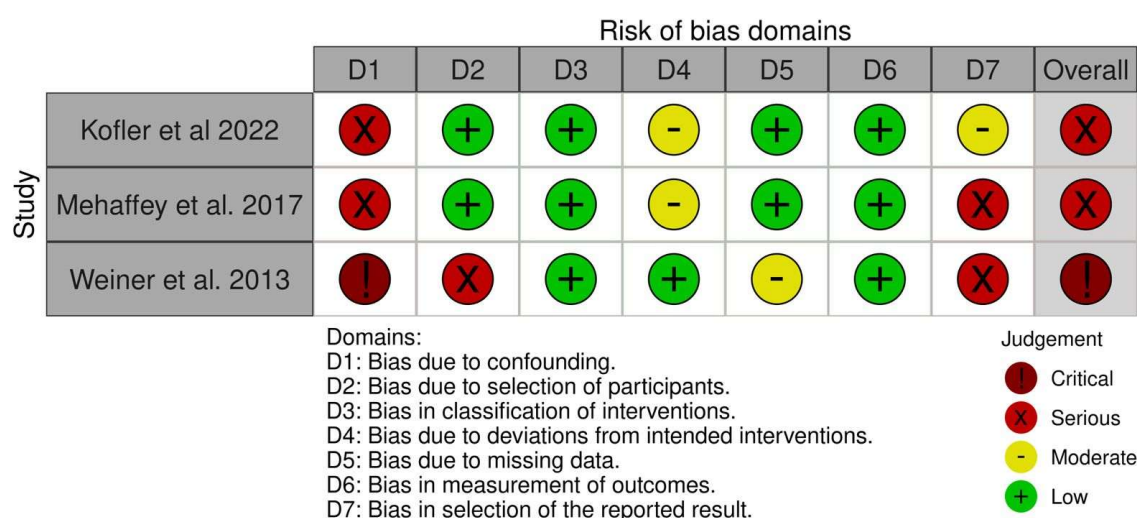


Figure 16 Riesgo de Sesgos por estudio individual con la herramienta ROBINS-I

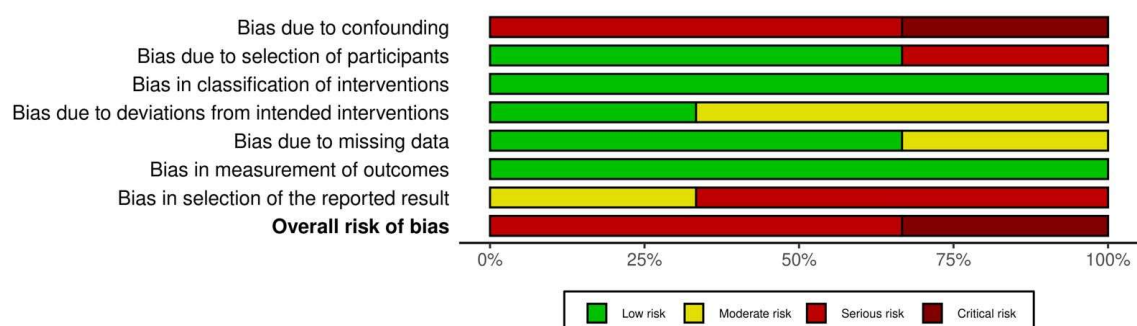


Figure 17 Resumen del riesgo de sesgos con la herramienta ROBINS-I

En los estudios no aleatorizados, la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I evidenció un riesgo global elevado. La principal fuente de sesgo se relacionó con la presencia de factores de confusión, inherentes al diseño observacional de los estudios, así como con limitaciones en la selección y el reporte de los resultados. En contraste, los dominios correspondientes a la clasificación de la intervención, la medición de los desenlaces y la disponibilidad de los datos mostraron, en general, un riesgo de sesgo bajo. Estas características reflejan que, si bien los desenlaces fueron medidos de manera adecuada, la ausencia de control completo de variables de confusión y la falta de preespecificación clara de algunos desenlaces condicionan la interpretación de los efectos observados y limitan la certeza de la evidencia proveniente de estos estudios.

8.6 Evaluación de sesgos de publicación

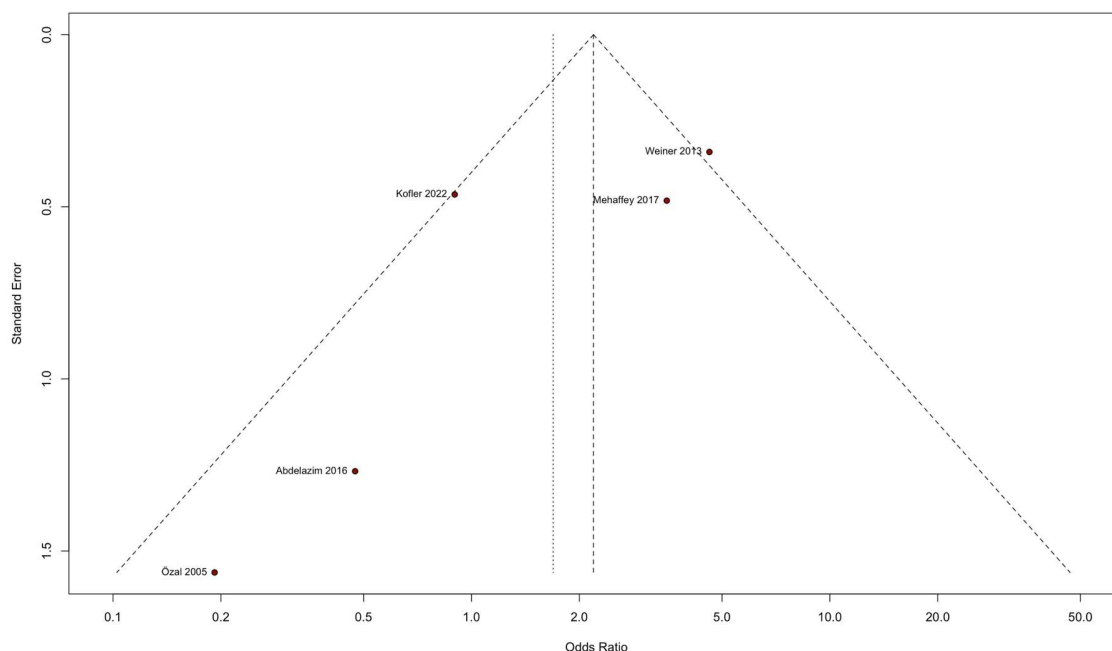


Figure 18 Funnel plot para desenlace primario.

El análisis del sesgo de publicación mediante la prueba de Egger no identificó evidencia estadística de asimetría para la mayoría de los desenlaces evaluados, incluyendo mortalidad, eventos adversos, lesión renal aguda, infecciones, fibrilación auricular de novo, estancia en UCI y estancia hospitalaria. Sin embargo, para el desenlace de accidente cerebrovascular se observó un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.029$), compatible con posible asimetría; este hallazgo debe interpretarse con cautela debido al número limitado de estudios incluidos.

Tabla 10 Resultados de la prueba de Egger y riesgo de sesgo de publicación

DESENLACE	INTERCEPTO (IC95%)	P	CONCLUSIÓN
Mortalidad por todas las causas	-2.54 (-5.36 a 0.28)	0.176	No se identificó evidencia estadística de asimetría
Eventos adversos mayores (MAE)	-3.56 (-14.31 a 7.20)	0.634	No se identificó evidencia estadística de asimetría
Lesión renal aguda (AKI)	-1.20 (-8.84 a 6.44)	0.810	No se identificó evidencia estadística de asimetría
Infección	0.62 (-5.05 a 6.29)	0.865	No se identificó evidencia estadística de asimetría
Fibrilación auricular (FA)	-0.94 (-1.74 a -0.15)	0.259	No se identificó evidencia

			estadística de asimetría
Accidente cerebrovascular (ACV)	-1.78 (-2.39 a -1.17)	0.029	Posible asimetría compatible con sesgo de publicación
Estancia hospitalaria total	-4.04 (-26.93 a 18.86)	0.788	No se identificó evidencia estadística de asimetría
Estancia en UCI	-10.38 (-51.36 a 30.60)	0.669	No se identificó evidencia estadística de asimetría

8.7 Evaluación de heterogeneidad y análisis de sensibilidad

8.7.1 Heterogeneidad

La heterogeneidad en el desenlace primario de mortalidad por cualquier causa se mantuvo elevada, incluso tras los análisis por subgrupos. Los diagnósticos de influencia y los gráficos de Baujat identificaron algunos estudios como principales contribuyentes, pero la exclusión individual no modificó de manera relevante la heterogeneidad ni el efecto global. Los gráficos GOSH mostraron una dispersión amplia sin formación de agrupamientos definidos, lo que confirma la persistencia de la heterogeneidad, a pesar de un efecto neutral sobre la mortalidad.

En los desenlaces secundarios, la heterogeneidad fue baja o nula en fibrilación auricular de Novo y accidente cerebrovascular, con resultados consistentes entre estudios y sin diferencias significativas en el efecto global. En contraste, en infección de sitio operatorio profundo y lesión renal aguda, la heterogeneidad fue elevada y persistente.

8.8 Análisis leave-one-out.

8.8.1 Mortalidad

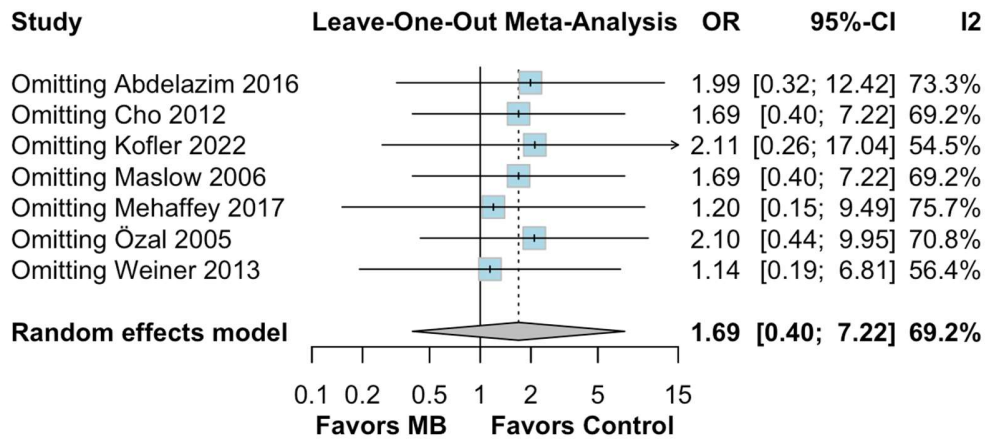


Figure 19 Análisis leave-one-out de mortalidad

La exclusión individual de estudios (Abdelazim, Cho, Kofler, Maslow, Mehaffey, Özal y Weiner) no modificó de forma relevante el efecto global ni la heterogeneidad, que permaneció elevada.

8.8.2 Eventos adversos mayores

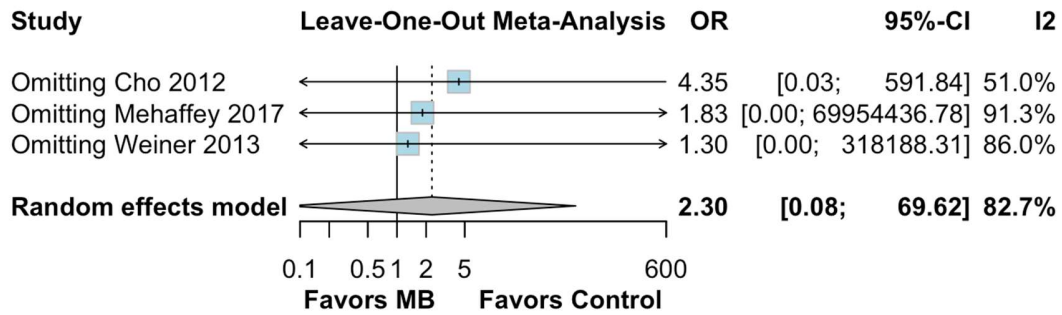


Figure 20 Análisis leave-one-out de eventos adversos mayores

8.8.3 Infección de sitio operatorio

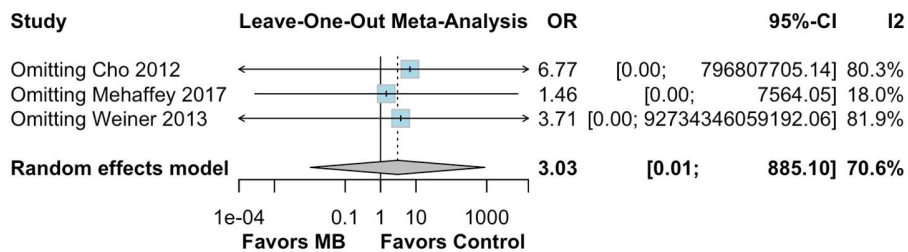


Figure 21 Análisis leave-one-out de infección de sitio operatorio

El leave-one-out en tres estudios mostró fluctuaciones amplias en las estimaciones, pero con persistencia de una heterogeneidad elevada y sin modificación sustancial del efecto.

8.8.4 Eventos cerebrovasculares

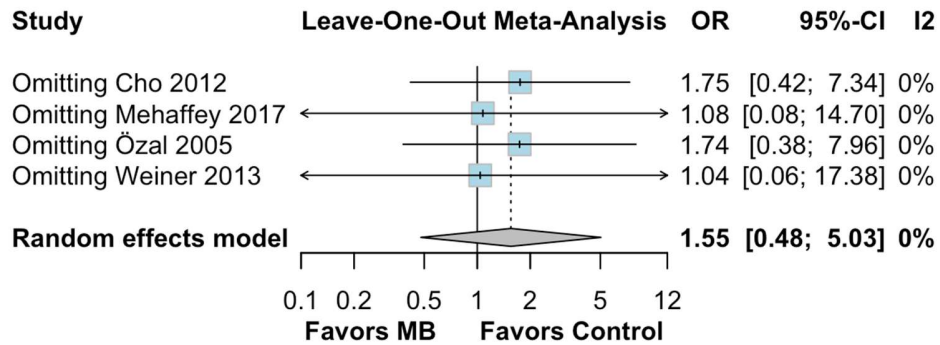


Figure 22 Análisis leave-one-out de eventos cerebrovasculares

La exclusión de cualquiera de los cuatro estudios no alteró la magnitud ni la dirección del efecto. El I^2 se mantuvo en 0%, confirmando baja heterogeneidad.

8.8.5 Fibrilación auricular de Novo

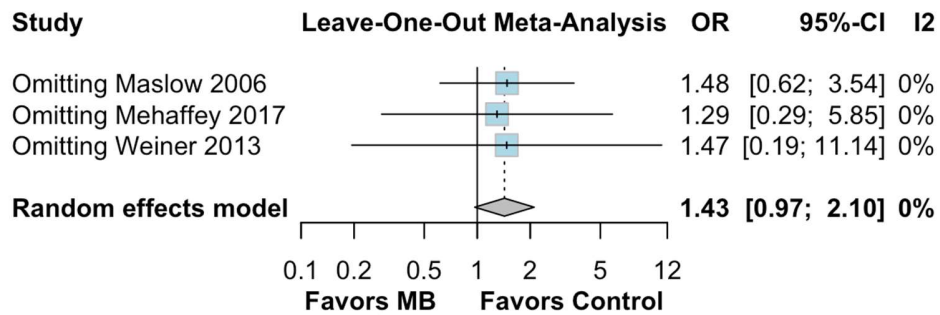


Figure 23 Análisis leave-one-out de fibrilación auricular de Novo

El análisis excluyendo uno por uno los tres estudios incluidos mostraron estimaciones estables, con OR cercanos al valor global y heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$).

8.8.6 Lesión renal aguda

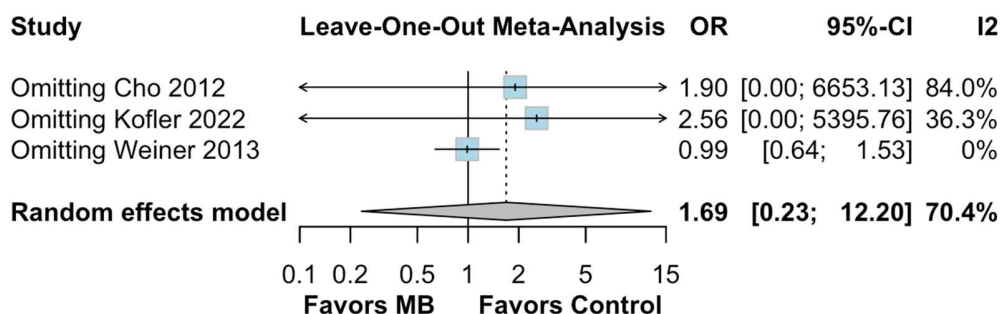


Figure 24 Análisis leave-one-out de lesión renal aguda

La exclusión individual evidenció cambios marginales en el OR, con persistencia de una heterogeneidad alta ($I^2 > 70\%$), sin que un solo estudio explicara la variabilidad.

8.8.7 Tiempos de estancia

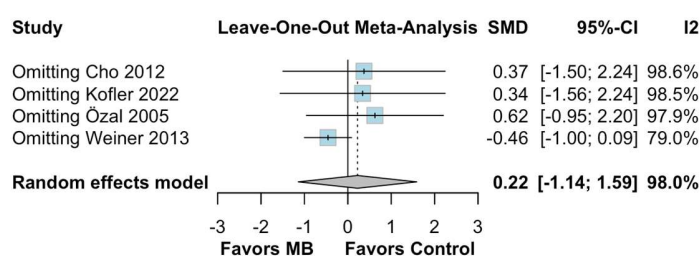


Figure 25 Análisis leave-one-out de tiempos de estancia en UC

En los desenlaces de estancia en UCI y en hospitalización, los análisis *leave-one-out* mostraron estimaciones estables de la diferencia de medias, sin cambios relevantes al excluir estudios de forma individual. Sin embargo, la heterogeneidad permaneció extremadamente alta en ambos casos (I^2 cercano a 98% en UCI y superior al 90% en hospitalización), lo que indica que la variabilidad entre los estudios no puede atribuirse a un solo ensayo, sino que refleja diferencias clínicas o metodológicas más amplias.

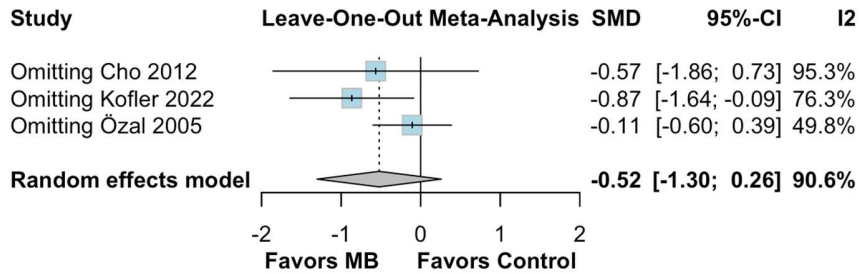
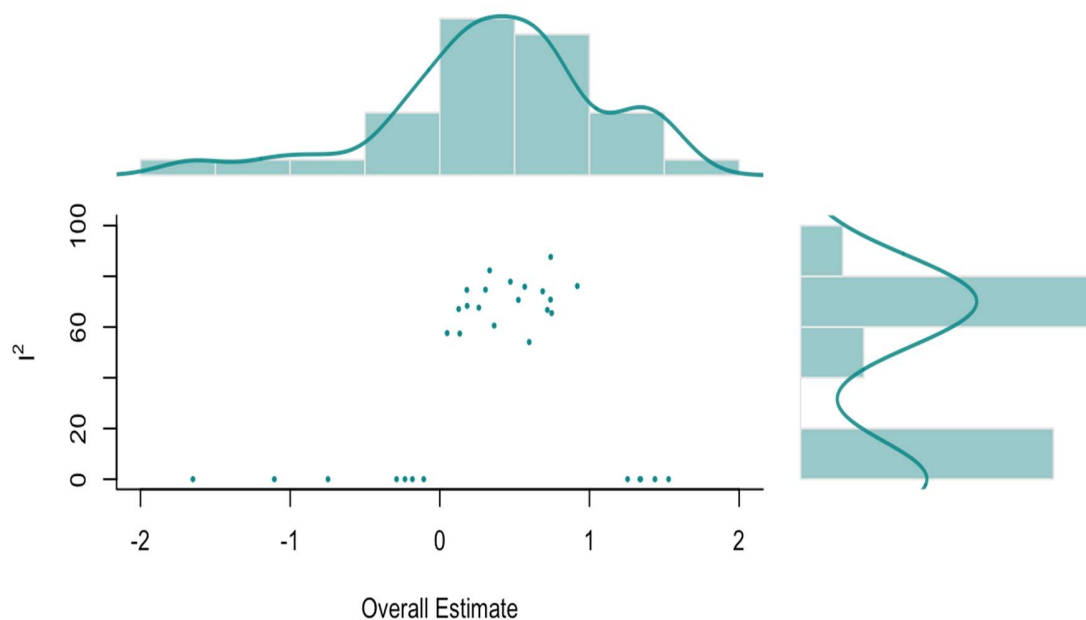


Figure 26 Análisis leave-one-out de estancia hospitalaria

8.9 Graficación GOSH

Los gráficos GOSH mostraron una dispersión amplia sin evidencia de agrupamiento, reforzando la ausencia de un patrón definido de heterogeneidad que pueda ser adjudicado a algún estudio en particular.



8.10 Calificación GRADE de la evidencia recolectada

La certeza de la evidencia se evaluó considerando el riesgo de sesgo, la heterogeneidad, la imprecisión y la coherencia de los resultados entre los estudios incluidos, de acuerdo con el enfoque GRADE.

Para el desenlace de mortalidad por cualquier causa, la certeza de la evidencia se calificó como muy baja en el análisis global, debido a la presencia de heterogeneidad relevante, intervalos de confianza amplios y al riesgo de sesgo asociado a los estudios observacionales incluidos. En el subgrupo de ensayos clínicos aleatorizados, la certeza se consideró baja, ya que, aunque se observó una tendencia hacia un posible efecto favorable, la evidencia disponible fue limitada y con bajo número de eventos.

Los eventos adversos mayores también presentaron una certeza muy baja, principalmente por el riesgo de sesgo, la heterogeneidad clínica entre las poblaciones estudiadas y limitaciones metodológicas de los estudios incluidos.

Los desenlaces de estancia en unidad de cuidado intensivo y estancia hospitalaria se calificaron con certeza muy baja. Esta degradación se debió a resultados inconsistentes entre estudios y a imprecisión, relacionada con tamaños muestrales reducidos y bajo número de eventos, lo que limita la precisión de las estimaciones. Aunque algunos estudios sugirieron una reducción discreta en la estancia hospitalaria, estos hallazgos no cuentan con un respaldo robusto de la evidencia disponible.

En conjunto, la certeza global de la evidencia sobre el uso de azul de metileno en cirugía cardíaca fue degradada principalmente por riesgo de sesgo, imprecisión y heterogeneidad persistente entre los estudios.

Administración intraoperatoria de azul de metileno en cirugía cardíaca.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Control	Azul de metileno intraoperatorio	Diferencia		
Mortalidad – Todos los estudios Nº de participantes : 4094 (7 estudios observacionales) ^a	OR 1.65 (0.64 a 3.99)	4.0%	6.5% (2.6 a 14.3)	2.4% más (1.4 menos a 10.3 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d,e,f}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del azul de metileno en la mortalidad cuando se evalúan todos los estudios.
Mortalidad - RCT Nº de participantes : 210 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 0.34 (0.05 a 2.17)	3.8%	1.3% (0.2 a 8.3)	2.5% menos (3.7 menos a 4.5 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,e}	La evidencia de ensayos clínicos aleatorizados sugiere ligeramente que la administración de azul de metileno reduce la mortalidad
Eventos adversos mayores (MAE) Nº de participantes : 3804 (3 estudios observacionales) ^a	OR 1.93 (0.72 a 3.72)	16.8%	28.0% (12.7 a 42.9)	11.2% más (4.1 menos a 26.1 más)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d,e,f,g}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del azul de metileno en los eventos adversos mayores.
Tiempo de estancia (UCI) evaluado con : días Nº de participantes : 481 (4 estudios observacionales) ^a	-			MD 0.57 más alto. (3.42 menor a 4.56 más alto.)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d,e,f,g}	La evidencia es muy incierta acerca del efecto del azul de metileno en los tiempos de estancia.

Administración intraoperatoria de azul de metileno en cirugía cardíaca.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Control	Azul de metileno intraoperatorio	Diferencia		
Tiempos de estancia evaluado con : Días Nº de participantes : 260 (3 estudios observacionales) ^a	-			MD 2.31 menor (3.02 menor a 1.59 menor)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d,f,g}	La administración de metileno intraoperatoria puede reducir ligeramente los tiempos de estancia sin embargo la evidencia es muy incierta.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- Cuatro RCTs incluidos y analizados con RoB2
- Riesgo moderado con RoB-2
- Riesgo serio o crítico con ROBINS-I
- Poblaciones más enfermas en el grupo de intervención pobremente analizadas
- Gran rango de procedimientos quirúrgicos
- Gran rango de factores de confusión no tenidos en cuenta en los estudios
- Metodología errónea o con poco poder para detectar el desenlace de manera adecuada

9. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática y metaanálisis, el análisis de la estancia hospitalaria mostró una diferencia promedio entre grupos cuando el azul de metileno se administró de forma temprana, particularmente en esquemas profilácticos antes del inicio de la circulación extracorpórea; sin embargo, esta estimación se caracterizó por una heterogeneidad elevada y amplios intervalos de confianza, lo que limita su interpretabilidad clínica. Este fue el único desenlace en el que se observó una señal en la estimación combinada. Para la mortalidad y los demás desenlaces clínicos mayores evaluados incluyendo lesión renal aguda, arritmias, infección del sitio quirúrgico, eventos neurológicos, estancia en unidad de cuidados intensivos y hospitalización, los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de ausencia de efecto, ni para respaldar de manera concluyente la hipótesis alternativa de un beneficio clínico del azul de metileno en estos desenlaces.

En un estudio aleatorizado, Ozal et al. demostraron que el uso de (MB) previo a la inducción anestésica en pacientes de alto riesgo sometidos a CABG redujo de forma significativa el (VS) También disminuyó la necesidad de vasopresores y acortó la estancia tanto hospitalaria como en UCI, aunque sin diferencias en mortalidad ⁴. De manera complementaria, Maslow et al. administraron (MB) (3 mg/kg) al inicio de la CEC en pacientes con tratamiento con IECAs, observando aumento de la presión arterial media (PAM) y la resistencia vascular sistémica (RVS), reducción del lactato y menor necesidad de vasopresores, confirmando beneficios hemodinámicos ⁶. Por el contrario, Cho et al. administraron (MB) en pacientes con endocarditis infecciosa previa a la CEC. Estos autores no encontraron una reducción en el uso de vasopresores ni diferencias en parámetros hemodinámicos tras administrar MB profiláctico, aunque sí observaron menor requerimiento transfusional de glóbulos rojos y plasma fresco congelado ³. En una población pediátrica, Abdelazim et al. mostraron que la administración de MB en infusión de 1.5 mg/kg durante 20 minutos posterior a la CEC mejoró la presión arterial media y la resistencia vascular sistémica, logrando así reducir la dosis de

norepinefrina, pero con descenso del gasto cardíaco en comparación con el grupo que no recibió MB ¹. En conjunto, los estudios individuales han descrito efectos fisiológicos y hemodinámicos favorables asociados a la administración temprana de azul de metileno. Sin embargo, al integrar la evidencia disponible mediante una revisión sistemática y metaanálisis, no se identificó un efecto clínico consistente sobre los desenlaces mayores evaluados, y la certeza de la evidencia fue baja según GRADE. Por lo tanto, los hallazgos actuales no permiten confirmar un beneficio clínico robusto del azul de metileno, más allá de las observaciones fisiológicas reportadas en estudios individuales.

Los datos de los estudios retrospectivos resaltan la importancia del tiempo de administración del (MB). Weiner et al. describieron un aumento de la morbimortalidad en pacientes tratados con MB tardíamente como rescate posterior a la CEC, aunque el análisis ajustado indicó una fuerte confusión por severidad ⁵. En contraste, Mehaffey et al. reportaron que la administración temprana de (MB) intraoperatoria redujo la mortalidad, mientras que la administración tardía en UCI se asoció a un peor pronóstico ⁷. Kofler et al. documentaron que la administración precoz (<15 minutos tras el diagnóstico intraoperatorio de (VS)) mejoró la presión arterial, redujo los requerimientos de norepinefrina y vasopresina, y disminuyó los índices de transfusión, aunque sin beneficio en la disminución de la mortalidad ². Nuestro análisis confirma estas tendencias.

En relación con los desenlaces secundarios evaluados, los datos disponibles no aportaron evidencia suficiente para respaldar la hipótesis alternativa de un efecto clínicamente relevante del azul de metileno, con estimaciones caracterizadas por intervalos de confianza amplios y, en varios casos, un alto grado de heterogeneidad. Esta dispersión refleja la marcada variabilidad entre las poblaciones incluidas, los distintos esquemas y momentos de administración del azul de metileno, así como la ausencia de una definición uniforme del síndrome vasoplégico entre los estudios analizados, lo que limita la capacidad para establecer conclusiones firmes. No obstante, es relevante destacar que ninguno de los estudios incluidos reportó efectos adversos graves atribuibles al fármaco, lo

que sugiere un perfil de seguridad favorable del azul de metileno cuando se utiliza en el contexto perioperatorio de la cirugía cardíaca. En cuanto al desenlace de accidente cerebrovascular, el metaanálisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La marcada diferencia en el tamaño de los grupos del estudio de Mehaffey explica su peso relativo dentro del metaanálisis. En un escenario con una distribución más balanceada entre los grupos, dicho peso se reduciría; sin embargo, esta consideración no modificaría la interpretación principal, ya que la evidencia disponible continúa siendo insuficiente para respaldar un efecto del azul de metileno sobre la incidencia de accidente cerebrovascular.
1,2,4,6,7,14

Desde el punto de vista metodológico, la certeza global fue muy baja, según los juicios de GRADE. Los estudios aleatorizados presentan limitaciones derivadas de tamaños muestrales pequeños, unicentricidad y falta de cegamiento. En los estudios observacionales, el riesgo de sesgo fue amplio en varios dominios, particularmente en la selección de pacientes y la medición de desenlaces. Los análisis con ROB2 y ROBINS-I identificaron inconsistencias y potencial confusión lo que limita la capacidad para establecer una relación causal entre la administración temprana de azul de metileno y los desenlaces clínicos observados
1-4,6,7,14

En cuanto al proceso de revisión, deben reconocerse las limitaciones inherentes a la búsqueda y extracción de datos. Aunque la estrategia incluyó las principales bases (PubMed, Embase, Scopus y Cochrane CENTRAL) desde su inicio hasta junio de 2024, es posible que estudios no indexados o publicaciones con resultados negativos no se hayan recuperado. En este contexto, el gráfico de embudo mostró una asimetría que podría sugerir la presencia de sesgo de publicación; no obstante, esta observación debe interpretarse con cautela debido al número limitado de estudios incluidos y a la heterogeneidad clínica y metodológica observada. Adicionalmente, esta revisión no incluyó una búsqueda sistemática de literatura gris, lo que podría haber condicionado la ausencia de estudios con resultados negativos o neutros. Sin embargo, con los datos

disponibles no se logró identificar un sesgo de publicación consistente para la mayoría de los desenlaces evaluados en este estudio. También debe reconocerse que la ausencia de datos individuales restringió la posibilidad de considerar diferencias clínicas entre los pacientes, lo que podría haber aportado mayor precisión a los resultados. Así mismo, la combinación de estudios pediátricos y adultos, si bien aporta una visión amplia, denota una heterogeneidad fisiológica la cual limita la extrapolación de los hallazgos.

Pese a estas limitaciones, los resultados invitan a una reflexión clínica. La estancia hospitalaria, aunque pueda considerarse un desenlace “blando” frente a la mortalidad, suele reflejar de manera indirecta la estabilidad hemodinámica y la velocidad de recuperación postoperatoria. En cirugía cardíaca, donde cada día adicional de hospitalización se asocia con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas, delirium y deterioro funcional, una eventual reducción en este desenlace podría tener repercusiones clínicas y económicas relevantes. No obstante, dada la incertidumbre de la estimación y la elevada heterogeneidad observada, esta interpretación debe asumirse con cautela.

En este escenario, el fundamento farmacológico del azul de metileno resulta útil para contextualizar los hallazgos de este estudio. Su capacidad para interferir con la vía del óxido nítrico y del GMPc, junto con su posible modulación de mediadores inflamatorios y radicales libres, ofrece una base fisiopatológica plausible para su uso en el síndrome vasoplégico (VS)⁴. No obstante, estos mecanismos, ampliamente descritos a nivel experimental y fisiológico, no se traducen necesariamente en beneficios clínicos consistentes, como lo refleja la incertidumbre observada en los desenlaces evaluados en este metaanálisis.

Finalmente, este estudio expone la necesidad de estandarizar la definición de síndrome vasoplégico en el contexto de la cirugía cardíaca. Las diferencias en los criterios diagnósticos entre estudios algunos basados en valores de presión arterial, otros en requerimientos de vasopresores o en índices derivados de monitoreo hemodinámico avanzado, dificultando la comparación entre poblaciones y la interpretación de resultados. La adopción de criterios uniformes

permitiría homogeneizar futuras investigaciones y establecer metaanálisis con mayor validez externa.

En resumen, las principales limitaciones de la literatura disponible incluyen tamaños muestrales reducidos y unicentricidad de los ensayos aleatorizados, riesgo de sesgo en los estudios observacionales y heterogeneidad en las definiciones del síndrome vasoplégico y de los desenlaces clínicos. Estas debilidades metodológicas explican, en parte, la incertidumbre que rodea los efectos del azul de metileno en cirugía cardíaca. En este contexto, se hace necesario el desarrollo de ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego y con poder estadístico suficiente para evaluar desenlaces clínicamente relevantes como la mortalidad y las complicaciones mayores. Aunque algunos estudios individuales han sugerido que el momento de administración podría influir en los efectos observados, la evidencia integrada en esta revisión no permite establecer con certeza un beneficio clínico atribuible al uso temprano del fármaco. Dado que la certeza global de la evidencia es muy baja, el papel del azul de metileno en el manejo del síndrome vasoplégico permanece incierto y requiere ser definido mediante estudios de alta calidad metodológica

10. CONCLUSION

La evidencia sintetizada en esta revisión no demuestra un efecto clínico consistente del azul de metileno sobre la mortalidad ni sobre los principales desenlaces perioperatorios en cirugía cardíaca. Entre los desenlaces evaluados, únicamente la estancia hospitalaria mostró una señal en la estimación combinada, particularmente en esquemas de administración temprana; sin embargo, esta observación se caracteriza por una elevada incertidumbre y no permite establecer una relación causal firme.

Aunque desde el punto de vista fisiopatológico existe una base biológica plausible que sustenta el uso temprano del azul de metileno en el síndrome vasoplégico, la calidad de la evidencia disponible es baja o muy baja. Las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos tamaños muestrales reducidos, heterogeneidad clínica y riesgo de sesgo condicionan la interpretación de los resultados y restringen su aplicabilidad clínica.

En consecuencia, con la evidencia actual, el azul de metileno no puede recomendarse como tratamiento estándar para la prevención ni para el manejo rutinario del síndrome vasoplégico en cirugía cardíaca. Será necesario contar con ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y con poder estadístico adecuado que permitan definir con mayor precisión su verdadero papel dentro de las estrategias terapéuticas en este contexto.

11. REFERENCIAS

1. Abdelazim R, Salah D, Labib HA, El Midany AA. Methylene blue compared to norepinephrine in the management of vasoplegic syndrome in pediatric patients after cardiopulmonary bypass: a randomized controlled study. *Egypt J Anaesth* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];32(3):269–75. Available from: <https://www-sciencedirect-com.ez.urosario.edu.co/science/article/pii/S1110184916300290>
2. Kofler O, Simbeck M, Tomasi R, Hinske LC, Klotz LV, Uhle F, et al. Early Use of Methylene Blue in Vasoplegic Syndrome: A 10-Year Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Oct 7];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207394/>
3. 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* [Internet]. 2012 [cited 2025 Oct 7];63(2):142–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949982/>
4. Özal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan N, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2005 [cited 2025 Oct 7];79(5):1615–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15854942/>
5. Weiner MM, Lin HM, Danforth D, Rao S, Hosseinian L, Fischer GW. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2013 Dec [cited 2025 Oct 7];27(6):1233–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972738/>
6. Maslow AD, Stearns G, Batula P, Schwartz CS, Gough J, Singh AK. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* [Internet]. 2006 [cited 2025 Oct 7];103(1):2–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790616/>
7. Mehaffey JH, Johnston LE, Hawkins RB, Charles EJ, Yarboro L, Kern JA, et al. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome After Cardiac Operation: Early Administration Improves Survival. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];104(1):36–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551045/>
8. Bak MA, Smith JA, Murfin B, Chen Y. High-Dose Hydroxocobalamin for Refractory Vasoplegia Post Cardiac Surgery. *Cureus* [Internet]. 2022 Aug 22 [cited 2025 Oct 7];14(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36039127/>
9. Pasero D, Berton AM, Motta G, Raffaldi R, Fornaro G, Costamagna A, et al. Neuroendocrine predictors of vasoplegia after cardiopulmonary bypass. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];44(7):1533–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247422/>

10. Batchelor RJ, WONG N, LIU DH, CHUA C, WILLIAM J, TEE SL, et al. Vasoplegia Following Orthotopic Heart Transplantation: Prevalence, Predictors and Clinical Outcomes. *J Card Fail* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];28(4):617–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974975/>
11. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care* [Internet]. 2020 Feb 4 [cited 2025 Oct 7];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019600/>
12. Ratnani I, Ochani RK, Shaikh A, Jatoi HN. Vasoplegia: A Review. *Methodist Debakey Cardiovasc J* [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 7];19(4):38–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37547893/>
13. Rescue therapy with methylene blue in systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery - PubMed [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601442/>
14. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesth Analg* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];122(1):194–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678471/>
15. Ortoleva J, Dalia AA, Pisano D V., Shapeton A. Diagnosis and Management of Vasoplegia in Temporary Mechanical Circulatory Support: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Oct 7];38(6):1378–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490900/>
16. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia During Cardiac Surgery: Current Concepts and Management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2010 [cited 2025 Oct 7];22(2):140–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092891/>
17. Ramírez-Saiz A, Ramírez A. Regional Government of Valencia Nursing Council (Spain) Journal of Nursing Informatics and AI in Global Practice and Research. *Journal of Nursing Informatics and AI in Global Practice and Research* Number [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 7];2(2). Available from: <https://www.journurs-cecova.com/the-safety-of-methylene-blue-in-the-prevention...>
18. Barrera Sánchez M, Royo Villa C, Ruiz de Gopegui Miguelena P, Gutiérrez Ibañes P, Carrillo López A. Factors associated with vasoplegic shock in the postoperative period of cardiac surgery and influence on morbidity and mortality of the use of arginine vasopressin as rescue therapy. *Medicina Intensiva (English Edition)* [Internet]. 2024 Jul [cited 2025 Oct 7];48(7):392–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38697904/>
19. Zhao CC, Zhai YJ, Hu ZJ, Huo Y, Li ZQ, Zhu GJ. Efficacy and safety of methylene blue in patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2025 Oct 7];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36237547/>
20. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, et al. Risk factors and outcomes for “vasoplegia syndrome” following cardiac

- transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2004 Mar [cited 2025 Oct 7];25(3):327–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15019656/>
21. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];126(1):85–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841822/>
 22. Tecson KM, Lima B, Lee AY, Raza FS, Ching G, Lee CH, et al. Determinants and Outcomes of Vasoplegia Following Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Oct 7];7(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773577/>
 23. Kumar N, Fitzsimons MG, Iyer MH, Essandoh M, Kumar JE, Dalia AA, et al. Vasoplegic syndrome during heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Oct 7];43(6):931–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38428755/>
 24. Suga M, Kawakami D, Ueta H, Shimozono T, Ito J, Seo R, et al. Longer term hemodialysis-dependent chronic renal failure increases the risk of post-cardiac surgery vasoplegic syndrome. *J Anesth* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];34(2):243–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900585/>
 25. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation* [Internet]. 2009 Oct [cited 2025 Oct 7];120(17):1664–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19822810/>
 26. Sun X, Zhang L, Hill PC, Lowery R, Lee AT, Molyneaux RE, et al. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2008 Oct [cited 2025 Oct 7];34(4):820–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715792/>
 27. Bastopcu M, Sargin M, Kuplay H, Erdoğan SB, Yapıcı N, Aka SA. Risk factors for vasoplegia after coronary artery bypass and valve surgery. *J Card Surg* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Oct 7];36(8):2729–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34018257/>
 28. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, et al. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia* [Internet]. 2006 Oct [cited 2025 Oct 7];61(10):938–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16978306/>
 29. Barnes TJ, Hockstein MA, Jabaley CS. Vasoplegia after cardiopulmonary bypass: A narrative review of pathophysiology and emerging targeted therapies. *SAGE Open Med* [Internet]. 2020 [cited 2025 Oct 7];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647575/>
 30. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures—Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Oct

- 7];32(2):1013–22. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223724/>
31. CHEST - Export Citations [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from:
<https://journal.chestnet.org/action/showCitFormats?doi=10.1378%2Fchest.112.3.676&pii=S0012-3692%2816%2931735-4>
 32. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 7];21(2):232–44. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11825729/>
 33. Reid IA. Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. *Circulation* [Internet]. 1997 [cited 2025 Oct 7];95(5):1108–10. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9054835/>
 34. Deshpande SP, Mazzeffi MA, Strauss E, Hollis A, Tanaka KA. Prostacyclins in Cardiac Surgery: Coming of Age. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Oct 7];22(3):306–23. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277148/>
 35. Whittle BJ, Silverstein AM, Mottola DM, Clapp LH. Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: Treprostinil is a potent DP 1 and EP 2 agonist. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2025 Oct 7];84(1):68–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480736/>
 36. Deacylated lipopolysaccharide inhibits plasminogen activator inhibitor-1, prostacyclin, and prostaglandin E2 induction by lipopolysaccharide but not by tumor necrosis factor-alpha - PubMed [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2109778/>
 37. Endo H, Akahoshi T, Kashiwazaki S. Additive effects of il-1 and tnf on induction of prostacyclin synthesis in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1988 Oct 31 [cited 2025 Oct 7];156(2):1007–14. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3056398/>
 38. Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, Von Segesser L, Lüscher TF. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* [Internet]. 1994 [cited 2025 Oct 7];89(3):1203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8124808/>
 39. Takakura K, Xiaohong W, Takeuchi K, Yasuda Y, Fukuda S. Deactivation of norepinephrine by peroxynitrite as a new pathogenesis in the hypotension of septic shock. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Oct 7];98(4):928–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657855/>
 40. Zingarelli B, Day BJ, Crapo JD, Salzman AL, Szabó C. The potential role of peroxynitrite in the vascular contractile and cellular energetic failure in endotoxic shock. *Br J Pharmacol* [Internet]. 1997 [cited 2025 Oct 7];120(2):259–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9117118/>
 41. Buckley JF, Singer M, Clapp LH. Role of KATP channels in sepsis. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2025 Oct 7];72(2):220–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963005/>
 42. Laggner H, Hermann M, Esterbauer H, Muellner MK, Exner M, Gmeiner BMK, et al. The novel gaseous vasorelaxant hydrogen sulfide inhibits

- angiotensin-converting enzyme activity of endothelial cells. *J Hypertens* [Internet]. 2007 [cited 2025 Oct 7];25(10):2100–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17885553/>
43. Kolluru GK, Shackelford RE, Shen X, Dominic P, Kevil CG. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Oct 7];20(2):109–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35931887/>
 44. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2025 Oct 7];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028998/>
 45. Chow JH, Strauss E, Mazzeffi MA. Angiotensin II and Vasoplegia in Cardiac Surgery: Paradigm Changer or Costly Contender? *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Oct 7];35(1):59–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950345/>
 46. Ștefan M, Predoi C, Goicea R, Filipescu D. Volatile Anaesthesia versus Total Intravenous Anaesthesia for Cardiac Surgery-A Narrative Review. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Oct 10];11(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36294353/>
 47. Peyko V, Finamore M. Use of Intravenous Hydroxocobalamin without Methylene Blue for Refractory Vasoplegic Syndrome After Cardiopulmonary Bypass. *Am J Case Rep* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 10];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143764/>
 48. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Mar 4 [cited 2025 Oct 10];362(9):779–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200382/>
 49. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2025 Oct 10];377(5):419–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528561/>
 50. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Jul [cited 2025 Oct 10];33(7):1133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508202/>
 51. Yoshida T, Yoshida T, Noma H, Nomura T, Suzuki A, Mihara T. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Oct 10];27(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37231510/>
 52. S F, R B, N B, J F, J M, R N. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 27 [cited 2025 Oct 10];350(22):2247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163774/>
 53. Mohite PN, Zych B, Banner NR, Simon AR. Refractory heart failure dependent on short-term mechanical circulatory support: what next? Heart transplant or long-term ventricular assist device. *Artif Organs* [Internet]. 2014

- [cited 2025 Oct 10];38(4):276–81. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981114/>
54. Methylene Blue | Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11e | AccessEmergency Medicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2025 Oct 19]. Available from:
<https://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2569§ionid=210264124>
 55. [Recommendations for stocking and using antidotes in hospitals of varying levels of complexity] - PubMed [Internet]. [cited 2025 Oct 19]. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094827/>
 56. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2025 Oct 19];58(10):943–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310006/>
 57. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesth Analg* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Oct 19];122(1):194–201. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678471/>
 58. Stawicki S, Sims C, Sarani B, Grossman M, Gracias V. Methylene blue and vasoplegia: who, when, and how? *Mini Rev Med Chem* [Internet]. 2008 Apr 30 [cited 2025 Oct 19];8(5):472–90. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473936/>
 59. McDonagh EM, Bautista JM, Youngster I, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: methylene blue pathway. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 Oct 19];23(9):498–508. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913015/>
 60. Faber P, Ronald A, Millar BW. Methylthionium chloride: pharmacology and clinical applications with special emphasis on nitric oxide mediated vasodilatory shock during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* [Internet]. 2005 Jun [cited 2025 Oct 19];60(6):575–87. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15918829/>
 61. Peter C, Hongwan D, Küpfer A, Lauterburg BH. Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000 [cited 2025 Oct 19];56(3):247–50. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952480/>
 62. Clifton J, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* [Internet]. 2003 [cited 2025 Oct 19];10(4):289–91. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845393/>
 63. Disanto AR, Wagner JG. Pharmacokinetics of highly ionized drugs II: Methylene blue—absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration. *J Pharm Sci* [Internet]. 1972 [cited 2025 Oct 19];61(7):1086–90. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5044807/>
 64. Buchholz K, Schirmer RH, Eubel JK, Akoachere MB, Dandekar T, Becker K, et al. Interactions of methylene blue with human disulfide reductases and their orthologues from *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents*

- Chemother [Internet]. 2008 Jan [cited 2025 Oct 19];52(1):183–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967916/>
65. Methylene blue inhibits nitrovasodilator- and endothelium-derived relaxing factor-induced cyclic GMP accumulation in cultured pulmonary arterial smooth muscle cells via generation of superoxide anion - PubMed [Internet]. [cited 2025 Oct 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1328604/>
 66. Poteet E, Winters A, Yan LJ, Shufelt K, Green KN, Simpkins JW, et al. Neuroprotective actions of methylene blue and its derivatives. PLoS One [Internet]. 2012 Oct 31 [cited 2025 Oct 19];7(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118969/>
 67. Gureev AP, Sadovnikova IS, Popov VN. Molecular Mechanisms of the Neuroprotective Effect of Methylene Blue. Biochemistry (Mosc) [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Oct 19];87(9):940–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36180986/>
 68. Abi-Gerges N, Eschenhagen T, Hove-Madsen L, Fischmeister R, Mery PF. Methylene blue is a muscarinic antagonist in cardiac myocytes. Mol Pharmacol [Internet]. 1997 [cited 2025 Oct 19];52(3):482–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9281611/>
 69. Zhang Y, Zhao J, Zhang T, Yang Z. In vitro assessment of the effect of methylene blue on voltage-gated sodium channels and action potentials in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. Neurotoxicology [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Oct 19];31(6):724–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20621122/>
 70. Duicu OM, Privistirescu A, Wolf A, Petruş A, Dănilă MD, Raţiu CD, et al. Methylene blue improves mitochondrial respiration and decreases oxidative stress in a substrate-dependent manner in diabetic rat hearts. Can J Physiol Pharmacol [Internet]. 2017 [cited 2025 Oct 19];95(11):1376–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738167/>
 71. Chen Y, Zheng W, Li Y, Zhong J, Ji J, Shen P. Apoptosis induced by methylene-blue-mediated photodynamic therapy in melanomas and the involvement of mitochondrial dysfunction revealed by proteomics. Cancer Sci [Internet]. 2008 [cited 2025 Oct 19];99(10):2019–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19016762/>
 72. Lu Y, Jiao R, Chen X, Zhong J, Ji A, Shen P. Methylene blue-mediated photodynamic therapy induces mitochondria-dependent apoptosis in HeLa cell. J Cell Biochem [Internet]. 2008 Dec 15 [cited 2025 Oct 19];105(6):1451–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18980251/>
 73. Lim EJ, Oak CH, Heo J, Kim YH. Methylene blue-mediated photodynamic therapy enhances apoptosis in lung cancer cells. Oncol Rep [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Oct 19];30(2):856–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23708127/>
 74. Methylene blue: revisited - PubMed [Internet]. [cited 2025 Oct 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547182/>
 75. Sinex JE. Pulse oximetry: Principles and limitations. American Journal of Emergency Medicine [Internet]. 1999 [cited 2025 Oct 19];17(1):59–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9928703/>

76. Kessler MR, Eide T, Humayun B, Poppers PJ. Spurious pulse oximeter desaturation with methylene blue injection. *Anesthesiology* [Internet]. 1986 [cited 2025 Oct 19];65(4):435–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3767045/>
77. Mora-Ordóñez JM, Sánchez-Llorente F, Galeas-López JL, Hernández Sierra B, Prieto-Palomino MA, Vera-Almazán A. Utilización de azul de metileno en el tratamiento del síndrome vasopléjico del postoperatorio de cirugía cardíaca. *Med Intensiva* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2025 Oct 19];30(6):293–6. Available from: <https://www-sciencedirect-com.ez.urosario.edu.co/science/article/abs/pii/S0210569106745272>
78. Kwok ESH, Howes DW. Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Oct 19];21(6):359–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095500/>
79. Shanmugam G. Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2005 Nov [cited 2025 Oct 19];28(5):705–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16143539/>
80. Leyh RG, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al. Methylene blue: The drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2025 Oct 19];125(6):1426–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830064/>
81. 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. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2004 [cited 2025 Oct 19];77(2):496–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14759425/>
82. Evora PRB, Ribeiro PJ de F, Vicente V de A, dos Reis CL, Rodrigues AJ, Menardi AC, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: fifteen years of questions, answers, doubts and certainties. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2009 [cited 2025 Oct 19];24(3):279–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20011872/>
83. 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* [Internet]. 2012 [cited 2025 Oct 19];63(2):142–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949982/>
84. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024 [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 17]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
85. 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* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2024 Sep 17];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>

86. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* (Online). 2009 Aug 8;339(7716):332–6.
87. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 17];366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>
88. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2024 Sep 17];355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
89. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2024 Sep 17];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
90. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 May 10 [cited 2024 Sep 17];336(7652):1049–51. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39493.646875.AE>
91. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range.
92. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 17];14:135. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/14/135>
93. Jackson D, Law M, Rücker G, Schwarzer G. The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: A useful refinement but are there any residual concerns? *Stat Med* [Internet]. 2017 Nov 10 [cited 2025 Sep 28];36(25):3923–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748567/>
94. Partlett C, Riley RD. Random effects meta-analysis: Coverage performance of 95% confidence and prediction intervals following REML estimation. *Stat Med* [Internet]. 2016 Jan 30 [cited 2025 Sep 28];36(2):301. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5157768/>
95. Schober P, Mascha EJ, Vetter TR. Statistics from A (Agreement) to Z (z Score): A Guide to Interpreting Common Measures of Association, Agreement, Diagnostic Accuracy, Effect Size, Heterogeneity, and Reliability in Medical Research. *Anesth Analg* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 17];133(6):1633–41. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2021/12000/statistics_from_a_agreement_to_z_z_score_a.32.aspx
96. Abdelazim R, Salah D, Labib HA, El Midany AA. Methylene blue compared to norepinephrine in the management of vasoplegic syndrome in pediatric patients after cardiopulmonary bypass: a randomized controlled study. *Egypt J Anaesth*. 2016 Jul 1;32(3):269–75.

97. 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.
98. Kofler O, Simbeck M, Tomasi R, Hinske LC, Klotz LV, Uhle F, et al. Early Use of Methylene Blue in Vasoplegic Syndrome: A 10-Year Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Clin Med.* 2022 Feb 1;11(4).
99. Maslow AD, Stearns G, Batula 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.
100. Mehaffey JH, Johnston LE, Hawkins RB, Charles EJ, Yarboro L, Kern JA, et al. Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome After Cardiac Operation: Early Administration Improves Survival. *Annals of Thoracic Surgery.* 2017 Jul 1;104(1):36–41.
101. Özal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan N, et al. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery.* 2005;79(5):1615–9.
102. Weiner MM, Lin HM, Danforth D, Rao S, Hosseinian L, Fischer GW. Methylene blue is associated with poor outcomes in vasoplegic shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Dec;27(6):1233–8.
103. Ayorinde, A.A., Williams, I., Mannion, R. *et al.* Publication and related biases in health services research: a systematic review of empirical evidence. *BMC Med Res Methodol* **20**, 137 (2020).

12. ANEXOS

12.1 Estrategia de búsqueda

Fecha de búsqueda 05/07/25

PUBMED

("Cardiac surgery" OR CABG OR Revascularization OR "Cardiovascular surgery"
 OR "Heart surgery" OR "Cardiac procedures" OR Bypass OR "On-pump" OR "Off-
 pump" OR Bentall OR Tirone* OR "Valve replacement" OR "Valve repair" OR "Valve
 procedure" OR "Valvuloplasty" OR "Valve Surgery" OR "Aortic replacement" OR
 "Aortic repair" OR "Aortic procedure" OR "Aortic graft" OR "Aortic Valvuloplasty" OR
 "Aortic Surgery" OR "aorta replacement" OR "aorta repair" OR "aorta procedure" OR
 "aorta Surgery" OR "Pulmonary artery replacement" OR "Pulmonary artery repair"
 OR "Pulmonary artery procedure" OR "Pulmonary artery graft" OR "Pulmonary
 artery Valvuloplasty" OR "Pulmonary artery Surgery" OR "Mitral replacement" OR

"Mitral repair" OR "Mitral procedure" OR "Mitral Valvuloplasty" OR "Mitral Surgery"
OR "Tricuspid replacement" OR "Tricuspid repair" OR "Tricuspid procedure" OR
"Tricuspid Valvuloplasty" OR "Tricuspid Surgery" OR "Aneurysm repair" OR
"Aneurysm graft" OR "Aneurysm Surgery" OR "Cardiac Transplant" OR "Heart
Transplant" OR Myectomy OR "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh] OR
"Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) **AND** ("Methylene blue" OR "Methylene
Blue"[Mesh])

EMBASE

('cardiac surgery' OR 'cabg' OR 'revascularization' OR 'cardiovascular surgery' OR
'heart surgery' OR 'cardiac procedures' OR 'bypass' OR 'on-pump' OR 'off-pump' OR
'bentall' OR 'tirone*' OR 'valve replacement' OR 'valve repair' OR 'valve procedure'
OR 'valvuloplasty' OR 'valve surgery' OR 'aortic replacement' OR 'aortic repair' OR
'aortic procedure' OR 'aortic graft' OR 'aortic valvuloplasty' OR 'aortic surgery' OR
'aorta replacement' OR 'aorta repair' OR 'aorta procedure' OR 'aorta surgery' OR
'pulmonary artery replacement' OR 'pulmonary artery repair' OR 'pulmonary artery
procedure' OR 'pulmonary artery graft' OR 'pulmonary artery valvuloplasty' OR
'pulmonary artery surgery' OR 'mitral replacement' OR 'mitral repair' OR 'mitral
procedure' OR 'mitral valvuloplasty' OR 'mitral surgery' OR 'tricuspid replacement'
OR 'tricuspid repair' OR 'tricuspid procedure' OR 'tricuspid valvuloplasty' OR
'tricuspid surgery' OR 'aneurysm repair' OR 'aneurysm graft' OR 'aneurysm surgery'
OR 'cardiac transplant' OR 'heart transplant' OR 'myectomy' OR 'heart surgery'/exp
OR 'cardiopulmonary bypass'/exp) **AND** ('methylene blue' OR 'methylene blue'/exp)

COCHRANE

("Cardiac surgery" OR CABG OR Revascularization OR "Cardiovascular surgery"
OR "Heart surgery" OR "Cardiac procedures" OR Bypass OR "On-pump" OR "Off-
pump" OR Bentall OR Tirone* OR "Valve replacement" OR "Valve repair" OR "Valve
procedure" OR "Valvuloplasty" OR "Valve Surgery" OR "Aortic replacement" OR
"Aortic repair" OR "Aortic procedure" OR "Aortic graft" OR "Aortic Valvuloplasty" OR
"Aortic Surgery" OR "aorta replacement" OR "aorta repair" OR "aorta procedure" OR

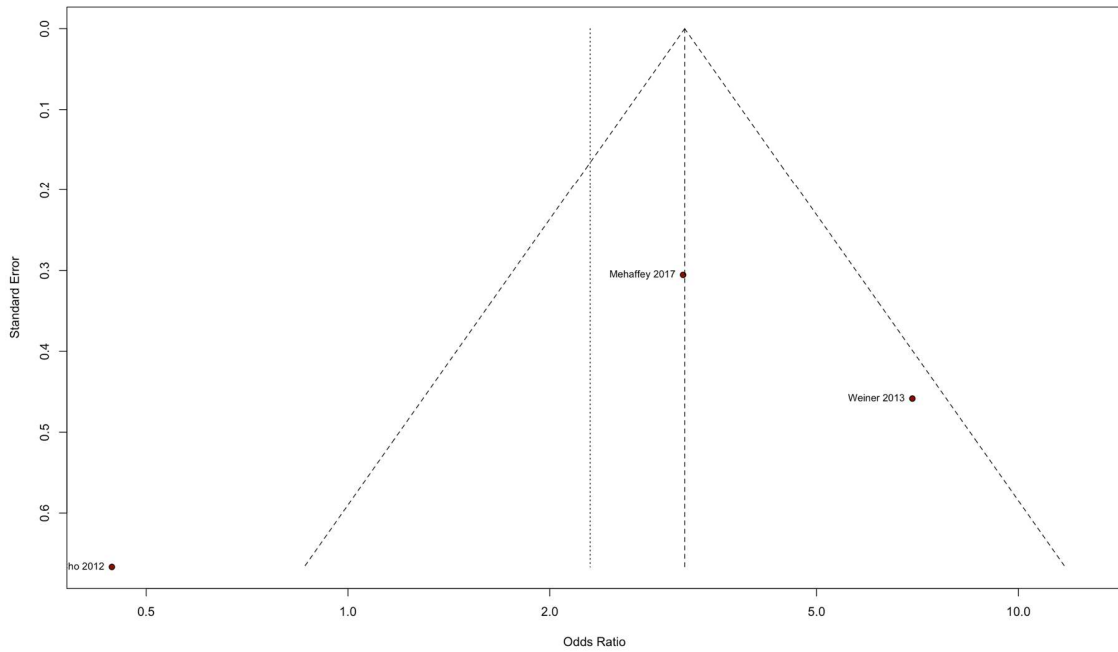
"aorta Surgery" OR "Pulmonary artery replacement" OR "Pulmonary artery repair"
OR "Pulmonary artery procedure" OR "Pulmonary artery graft" OR "Pulmonary
artery Valvuloplasty" OR "Pulmonary artery Surgery" OR "Mitral replacement" OR
"Mitral repair" OR "Mitral procedure" OR "Mitral Valvuloplasty" OR "Mitral Surgery"
OR "Tricuspid replacement" OR "Tricuspid repair" OR "Tricuspid procedure" OR
"Tricuspid Valvuloplasty" OR "Tricuspid Surgery" OR "Aneurysm repair" OR
"Aneurysm graft" OR "Aneurysm Surgery" OR "Cardiac Transplant" OR "Heart
Transplant" OR Myectomy OR "Cardiac Surgical Procedures" OR
"Cardiopulmonary Bypass") **AND** "Methylene blue"

SCOPUS

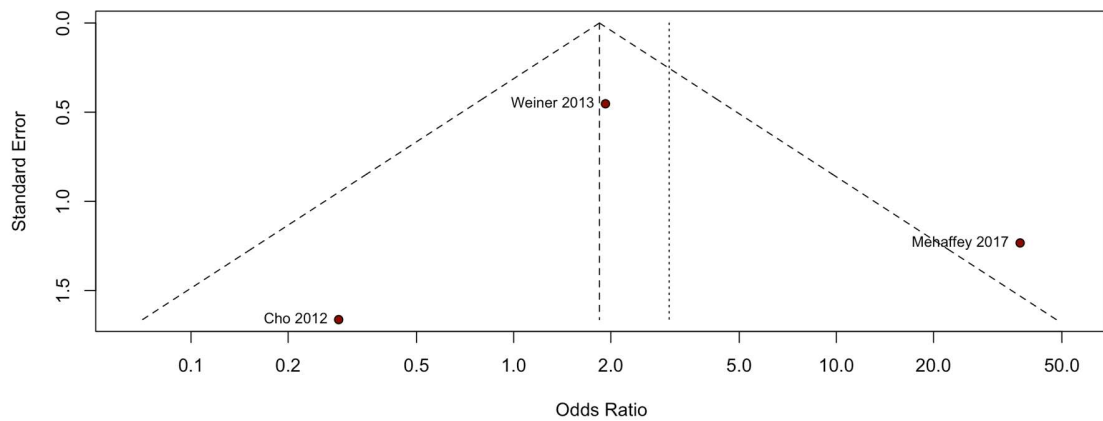
("Cardiac surgery" OR CABG OR Revascularization OR "Cardiovascular surgery"
OR "Heart surgery" OR "Cardiac procedures" OR Bypass OR "On-pump" OR "Off-
pump" OR Bentall OR Tirone* OR "Valve replacement" OR "Valve repair" OR "Valve
procedure" OR "Valvuloplasty" OR "Valve Surgery" OR "Aortic replacement" OR
"Aortic repair" OR "Aortic procedure" OR "Aortic graft" OR "Aortic Valvuloplasty" OR
"Aortic Surgery" OR "aorta replacement" OR "aorta repair" OR "aorta procedure" OR
"aorta Surgery" OR "Pulmonary artery replacement" OR "Pulmonary artery repair"
OR "Pulmonary artery procedure" OR "Pulmonary artery graft" OR "Pulmonary
artery Valvuloplasty" OR "Pulmonary artery Surgery" OR "Mitral replacement" OR
"Mitral repair" OR "Mitral procedure" OR "Mitral Valvuloplasty" OR "Mitral Surgery"
OR "Tricuspid replacement" OR "Tricuspid repair" OR "Tricuspid procedure" OR
"Tricuspid Valvuloplasty" OR "Tricuspid Surgery" OR "Aneurysm repair" OR
"Aneurysm graft" OR "Aneurysm Surgery" OR "Cardiac Transplant" OR "Heart
Transplant" OR Myectomy OR "Cardiac Surgical Procedures" OR
"Cardiopulmonary Bypass") **AND** "Methylene blue"

12.2 Gráficos de embudo de desenlaces secundarios

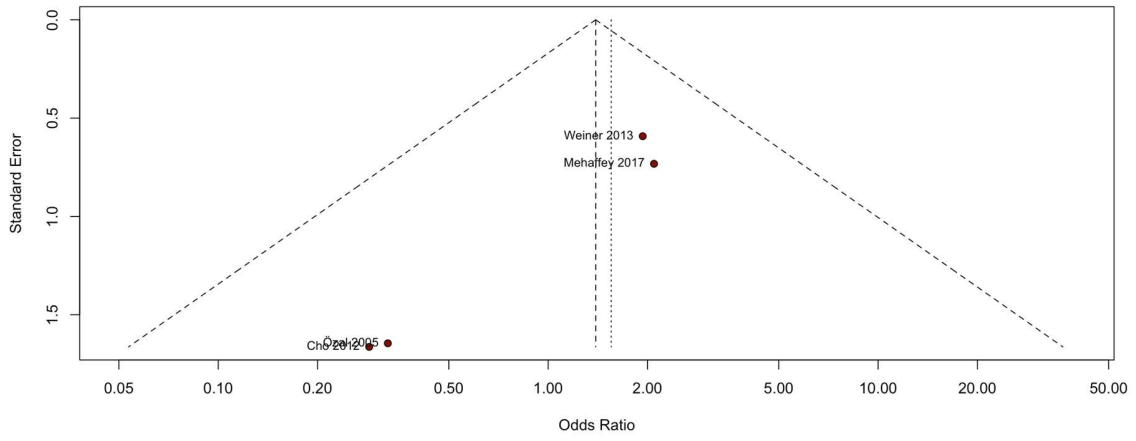
12.2.1 Eventos adversos mayores



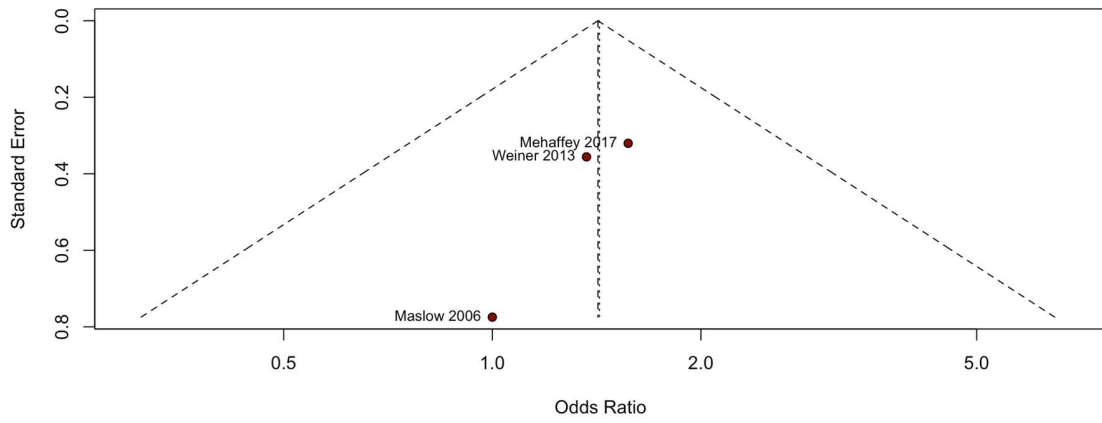
12.2.2 Infección de sitio operatorio



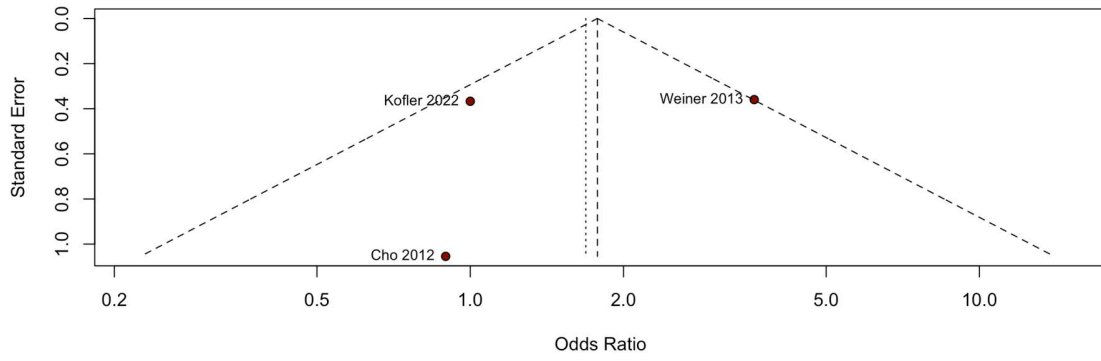
12.2.3 Eventos cerebrovasculares



12.2.4 Fibrilación auricular de novo

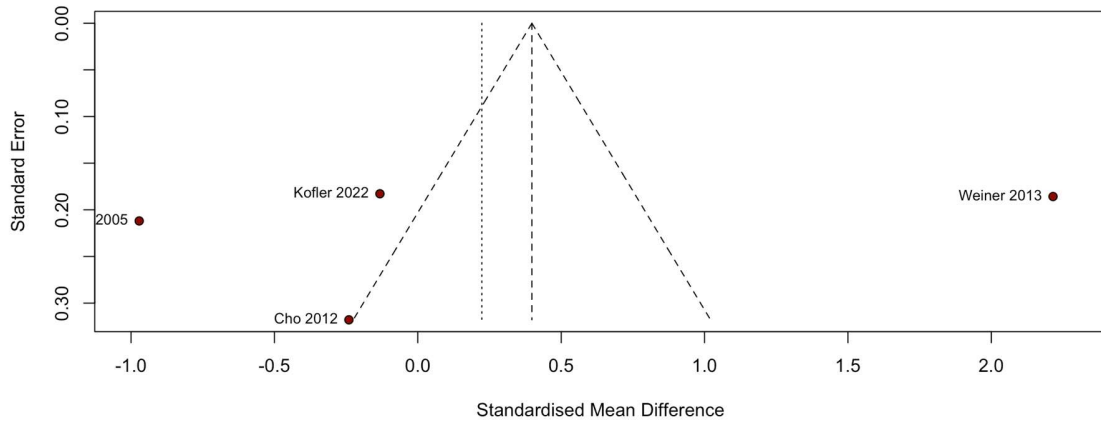


12.2.5 Lesión renal aguda

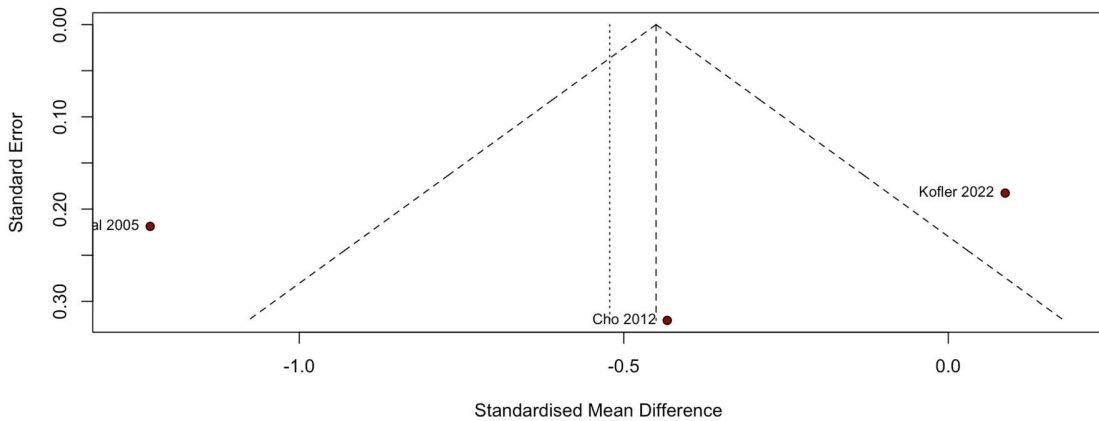


12.2.6 Tiempos de estancia

12.2.6.1 Unidad de cuidado intensivo



12.2.6.2 Estancia hospitalaria



12.3 Resultados de consola RStudio

===== META-ANALYSIS RESULTS =====

OUTCOME: ALL-CAUSE MORTALITY (ACM)

>> Meta-analysis Summary:

	OR	95%-CI	%W(common)	%W(random)
Abdelazim 2016	0.4737	[0.0394; 5.6877]	7.9	10.9
Cho 2012	NA		0.0	0.0
Kofler 2022	0.8980	[0.3615; 2.2304]	40.8	26.2
Maslow 2006	NA		0.0	0.0
Mehaffey 2017	3.5071	[1.3631; 9.0232]	11.3	25.7
Özal 2005	0.1921	[0.0090; 4.1041]	10.3	8.1
Weiner 2013	4.6129	[2.3651; 8.9971]	29.7	29.1

Number of studies: k = 5

Number of observations: o = 4094 (o.e = 271, o.c = 3823)

Number of events: e = 197

	OR	95%-CI	z t	p-value
Common effect model	2.1899	[1.3969; 3.4332]	3.42	0.0006
Random effects model	1.6903	[0.3958; 7.2188]	1.00	0.3722

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

tau² = 0.7775 [0.0418; 13.6568]; tau = 0.8817 [0.2044; 3.6955]
 I² = 69.2% [21.1%; 88.0%]; H = 1.80 [1.13; 2.89]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
13.01	4	0.0112

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-Profile method for confidence interval of tau² and tau

- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 4)
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

>> Egger's Test:
Eggers' test of the intercept

```
=====
intercept      95% CI      t      p
      -2.539 -5.36 - 0.28 -1.766 0.1756199
```

Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.

>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis

I ²	OR	95%-CI	p-value	tau ²	tau
Omitting Abdelazim 2016 73.3%	1.9885	[0.3184; 12.4198]	0.3182	0.7391	0.8597
Omitting Cho 2012 69.2%	1.6903	[0.3958; 7.2188]	0.3722	0.7775	0.8817
Omitting Kofler 2022 54.5%	2.1111	[0.2615; 17.0425]	0.3376	0.7836	0.8852
Omitting Maslow 2006 69.2%	1.6903	[0.3958; 7.2188]	0.3722	0.7775	0.8817
Omitting Mehaffey 2017 75.7%	1.1979	[0.1512; 9.4918]	0.7993	1.1682	1.0808
Omitting Özal 2005 70.8%	2.0951	[0.4410; 9.9544]	0.2281	0.6125	0.7826
Omitting Weiner 2013 56.4%	1.1427	[0.1917; 6.8110]	0.8273	0.6850	0.8276
Random effects model 69.2%	1.6903	[0.3958; 7.2188]	0.3722	0.7775	0.8817

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = {3, 4})

>> Subgroup: By Study Design

study_design	OR	95%-CI	%W(common)	%W(random)
Abdelazim 2016 RCT	0.4737	[0.0394; 5.6877]	7.9	10.9
Cho 2012 RCT	NA		0.0	0.0
Kofler 2022 Observational	0.8980	[0.3615; 2.2304]	40.8	26.2
Maslow 2006 RCT	NA		0.0	0.0
Mehaffey 2017 Observational	3.5071	[1.3631; 9.0232]	11.3	25.7
Özal 2005 RCT	0.1921	[0.0090; 4.1041]	10.3	8.1
Weiner 2013 Observational	4.6129	[2.3651; 8.9971]	29.7	29.1

Number of studies: k = 5

Number of observations: o = 4094 (o.e = 271, o.c = 3823)

Number of events: e = 197

OR	95%-CI	z t	p-value
----	--------	-----	---------

Common effect model 2.1899 [1.3969; 3.4332] 3.42 0.0006
 Random effects model 1.6903 [0.3958; 7.2188] 1.00 0.3722

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):
 tau^2 = 0.7775 [0.0418; 13.6568]; tau = 0.8817 [0.2044; 3.6955]
 I^2 = 69.2% [21.1%; 88.0%]; H = 1.80 [1.13; 2.89]

Test of heterogeneity:
 Q d.f. p-value
 13.01 4 0.0112

Results for subgroups (common effect model):

	k	OR	95%-CI	Q	I^2
study_design = RCT	2	0.3144	[0.0473; 2.0877]	0.20	0.0%
study_design = Observational	3	2.6075	[1.6257; 4.1822]	8.37	76.1%

Test for subgroup differences (common effect model):

Q d.f. p-value
 Between groups 4.52 1 0.0336

Results for subgroups (random effects model):

	k	OR	95%-CI	tau^2	tau
study_design = RCT	2	0.3310	[0.0012; 90.5859]	0	0
study_design = Observational	3	2.5061	[0.2859; 21.9678]	0.5782	0.7604

Test for subgroup differences (random effects model):

Q d.f. p-value
 Between groups 9.12 1 0.0025

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
- Calculation of I^2 based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 4)
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

>> Subgroup: By Timing

	OR	95%-CI	%W(common)	%W(random)	
Timing					
Abdelazim 2016 Prophylactic	0.4737	[0.0394; 5.6877]	7.9	10.9	Non-
Cho 2012 Prophylactic	NA		0.0	0.0	
Kofler 2022 Prophylactic	0.8980	[0.3615; 2.2304]	40.8	26.2	Non-
Maslow 2006 Prophylactic	NA		0.0	0.0	
Mehaffey 2017 Prophylactic	3.5071	[1.3631; 9.0232]	11.3	25.7	Non-
Özal 2005 Prophylactic	0.1921	[0.0090; 4.1041]	10.3	8.1	
Weiner 2013 Prophylactic	4.6129	[2.3651; 8.9971]	29.7	29.1	Non-

Number of studies: k = 5

Number of observations: o = 4094 (o.e = 271, o.c = 3823)

Number of events: e = 197

	OR	95%-CI	zIt	p-value
Common effect model	2.1899	[1.3969; 3.4332]	3.42	0.0006
Random effects model	1.6903	[0.3958; 7.2188]	1.00	0.3722

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

tau^2 = 0.7775 [0.0418; 13.6568]; tau = 0.8817 [0.2044; 3.6955]
 I^2 = 69.2% [21.1%; 88.0%]; H = 1.80 [1.13; 2.89]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value
 13.01 4 0.0112

Results for subgroups (common effect model):

	k	OR	95%-CI	Q	I^2
Timing = Non-Prophylactic	4	2.4194	[1.5250; 3.8384]	10.26	70.8%
Timing = Prophylactic	1	0.1921	[0.0090; 4.1041]	0.00	--

Test for subgroup differences (common effect model):

Q d.f. p-value
 Between groups 2.57 1 0.1088

Results for subgroups (random effects model):

	k	OR	95%-CI	tau^2	tau
Timing = Non-Prophylactic	4	2.0951	[0.4410; 9.9544]	0.6125	0.7826
Timing = Prophylactic	1	0.1921	[0.0090; 4.1041]	--	--

Test for subgroup differences (random effects model):

Q d.f. p-value
 Between groups 2.13 1 0.1444

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
- Calculation of I^2 based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 4)
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

>> Subgroup: By Administration

Administration	OR	95%-CI	%W(common)	%W(random)
Abdelazim 2016	0.4737	[0.0394; 5.6877]	7.9	10.9
Bolus				
Cho 2012	NA		0.0	0.0
Bolus				
Kofler 2022	0.8980	[0.3615; 2.2304]	40.8	26.2
Bolus				
Maslow 2006	NA		0.0	0.0
Bolus				
Mehaffey 2017	3.5071	[1.3631; 9.0232]	11.3	25.7
infusion				
Özal 2005	0.1921	[0.0090; 4.1041]	10.3	8.1
Bolus				
Weiner 2013	4.6129	[2.3651; 8.9971]	29.7	29.1
Infusion				

Number of studies: k = 5

Number of observations: o = 4094 (o.e = 271, o.c = 3823)

Number of events: e = 197

	OR	95%-CI	z t	p-value
Common effect model	2.1899	[1.3969; 3.4332]	3.42	0.0006
Random effects model	1.6903	[0.3958; 7.2188]	1.00	0.3722

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

tau^2 = 0.7775 [0.0418; 13.6568]; tau = 0.8817 [0.2044; 3.6955]
 I^2 = 69.2% [21.1%; 88.0%]; H = 1.80 [1.13; 2.89]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value
13.01 4 0.0112

Results for subgroups (common effect model):

	k	OR	95%-CI	Q	I ²
Administration = Bolus	3	0.7178	[0.3213; 1.6036]	1.04	0.0%
Administration = Bolus and infusion	1	3.5071	[1.3631; 9.0232]	0.00	--
Administration = Bolus and Infusion	1	4.6129	[2.3651; 8.9971]	0.00	--

Test for subgroup differences (common effect model):

Q d.f. p-value
Between groups 12.96 2 0.0015

Results for subgroups (random effects model):

	k	OR	95%-CI	tau ²	tau
Administration = Bolus	3	0.7489	[0.2033; 2.7590]	0	0
Administration = Bolus and infusion	1	3.5071	[1.3631; 9.0232]	--	--
Administration = Bolus and Infusion	1	4.6129	[2.3651; 8.9971]	--	--

Test for subgroup differences (random effects model):

Q d.f. p-value
Between groups 17.82 2 0.0001

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-Profile method for confidence interval of tau² and tau
- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 4)
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

OUTCOME: MAJOR ADVERSE EVENTS (MAE)

>> Meta-analysis Summary:

	OR	95%-CI	%W(common)	%W(random)
Cho 2012	0.4444	[0.1203; 1.6417]	32.6	29.9
Mehaffey 2017	3.1607	[1.7366; 5.7525]	43.6	36.3
Weiner 2013	6.9462	[2.8282; 17.0605]	23.8	33.9

Number of studies: k = 3

Number of observations: o = 3804 (o.e = 126, o.c = 3678)

Number of events: e = 692

	OR	95%-CI	z t	p-value
Common effect model	3.1780	[2.0226; 4.9934]	5.02	< 0.0001
Random effects model	2.2967	[0.0758; 69.6170]	1.05	0.4044

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

tau² = 1.5428 [0.1952; 78.8175]; tau = 1.2421 [0.4418; 8.8779]
I² = 82.7% [47.2%; 94.4%]; H = 2.41 [1.38; 4.21]

Test of heterogeneity:

Q d.f. p-value
11.58 2 0.0031

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-Profile method for confidence interval of tau² and tau
- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 2)

```
>> Egger's Test:
Eggers' test of the intercept
```

```
=====
intercept      95% CI      t      p
      -3.556 -14.31 - 7.2 -0.648 0.6340183
```

Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.

```
>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis
```

```

tau      I^2
Omitting Cho 2012      4.3506 [0.0320;      591.8430] 0.1637 0.1582
0.3978 51.0%
Omitting Mehaffey 2017 1.8335 [0.0000; 69954436.7780] 0.7354 3.4515
1.8578 91.3%
Omitting Weiner 2013   1.2962 [0.0000;   318188.3111] 0.8347 1.6553
1.2866 86.0%

Random effects model   2.2967 [0.0758;      69.6170] 0.4044 1.5428
1.2421 82.7%
```

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = {1, 2})

```
### OUTCOME: ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) ###
```

```
>> Meta-analysis Summary:
```

```

OR      95%-CI %W(common) %W(random)
Cho 2012 0.8947 [0.1133; 7.0645]      7.9      16.2
Kofler 2022 1.0000 [0.4871; 2.0530]     62.0     41.7
Weiner 2013 3.6118 [1.7851; 7.3077]     30.1     42.1
```

Number of studies: k = 3

Number of observations: o = 386 (o.e = 138, o.c = 248)

Number of events: e = 100

```

OR      95%-CI  z|t p-value
Common effect model 1.7771 [1.0938; 2.8873] 2.32 0.0202
Random effects model 1.6863 [0.2330; 12.2013] 1.14 0.3737
```

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

```
tau^2 = 0.4845 [0.0000; 23.4244]; tau = 0.6961 [0.0000; 4.8399]
I^2 = 70.4% [0.0%; 91.3%]; H = 1.84 [1.00; 3.39]
```

Test of heterogeneity:

```
Q d.f. p-value
6.75  2  0.0343
```

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-Profile method for confidence interval of tau² and tau
- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 2)

```
>> Egger's Test:
Eggers' test of the intercept
```

```

=====
intercept          95% CI          t          p
      -1.198 -8.84 - 6.44 -0.307 0.8102215

Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.

>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis

              OR              95%-CI p-value tau^2 tau
I^2
Omitting Cho 2012      1.9045 [0.0005; 6653.1256] 0.4990 0.6926 0.8322
84.0%
Omitting Kofler 2022  2.5559 [0.0012; 5395.7649] 0.3633 0.3532 0.5943
36.3%
Omitting Weiner 2013  0.9881 [0.6371; 1.5323] 0.7867 0 0
0%

Random effects model 1.6863 [0.2330; 12.2013] 0.3737 0.4845 0.6961
70.4%

Details of meta-analysis methods:
- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Calculation of I^2 based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = {1, 2})

### OUTCOME: INFECTION (INF) ###

>> Meta-analysis Summary:
              OR              95%-CI %W(common) %W(random)
Cho 2012      0.2868 [0.0110; 7.4746] 19.3 25.3
Mehaffey 2017 37.1064 [3.3073; 416.3129] 0.7 31.6
Weiner 2013   1.9250 [0.7924; 4.6766] 80.0 43.1

Number of studies: k = 3
Number of observations: o = 3804 (o.e = 126, o.c = 3678)
Number of events: e = 28

              OR              95%-CI z|t p-value
Common effect model 1.8438 [0.8225; 4.1331] 1.49 0.1374
Random effects model 3.0331 [0.0104; 885.1012] 0.84 0.4888

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):
tau^2 = 3.4449 [0.0000; >100.0000]; tau = 1.8561 [0.0000; >10.0000]
I^2 = 70.6% [0.0%; 91.4%]; H = 1.84 [1.00; 3.40]

Test of heterogeneity:
Q d.f. p-value
6.80 2 0.0334

Details of meta-analysis methods:
- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
- Calculation of I^2 based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 2)
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

>> Egger's Test:
Eggers' test of the intercept
=====

```

```

intercept          95% CI      t      p
      0.621 -5.05 - 6.29 0.215 0.865311

```

Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.

```

>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis

```

```

              OR              95%-CI p-value
tau^2   tau   I^2
Omitting Cho 2012      6.7659 [0.0000; 796807705.1450] 0.4157
3.5141 1.8746 80.3%
Omitting Mehaffey 2017 1.4563 [0.0003; 7564.0494] 0.6758
0.3261 0.5710 18.0%
Omitting Weiner 2013   3.7081 [0.0000; 92734346059192.0625] 0.6849
9.6784 3.1110 81.9%

Random effects model   3.0331 [0.0104; 885.1012] 0.4888
3.4449 1.8561 70.6%

```

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Calculation of I^2 based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = {1, 2})

OUTCOME: ATRIAL FIBRILLATION (AF)

```

>> Meta-analysis Summary:

```

```

              OR              95%-CI %W(common) %W(random)
Maslow 2006   1.0000 [0.2191; 4.5639]      11.0      8.6
Mehaffey 2017 1.5704 [0.8383; 2.9419]      46.0     50.5
Weiner 2013   1.3673 [0.6810; 2.7456]      43.0     40.9

```

```

Number of studies: k = 3
Number of observations: o = 3794 (o.e = 120, o.c = 3674)
Number of events: e = 799

```

```

              OR              95%-CI z|t p-value
Common effect model 1.4203 [0.9074; 2.2233] 1.53 0.1248
Random effects model 1.4272 [0.9681; 2.1042] 3.94 0.0587

```

```

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):
tau^2 = 0 [0.0000; 1.7114]; tau = 0 [0.0000; 1.3082]
I^2 = 0.0% [0.0%; 89.6%]; H = 1.00 [1.00; 3.10]

```

Test of heterogeneity:

```

      Q d.f. p-value
0.31   2 0.8545

```

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
- Calculation of I^2 based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 2)

```

>> Egger's Test:
Eggers' test of the intercept
=====

```

```

intercept          95% CI      t      p

```

-0.943 -1.74 - -0.15 -2.326 0.2585206

Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.

>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis

	OR	95%-CI	p-value	tau^2	tau
I ²					
Omitting Cho 2012	1.7505	[0.4175; 7.3393]	0.2349	0	0
0%					
Omitting Mehaffey 2017	1.0762	[0.0788; 14.7046]	0.9149	0.3763	0.6135
0%					
Omitting Özal 2005	1.7389	[0.3797; 7.9630]	0.2581	< 0.0001	0.0011
0%					
Omitting Weiner 2013	1.0397	[0.0622; 17.3814]	0.9580	0.3471	0.5892
0%					
Random effects model	1.5526	[0.4789; 5.0337]	0.3195	0	0
0%					

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = {2, 3})

OUTCOME: STROKE (STK)

>> Meta-analysis Summary:

	OR	95%-CI	%W(common)	%W(random)
Cho 2012	0.2868	[0.0110; 7.4746]	18.0	6.6
Mehaffey 2017	2.0937	[0.4985; 8.7935]	21.6	34.2
Özal 2005	0.3267	[0.0130; 8.2146]	17.4	6.8
Weiner 2013	1.9351	[0.6065; 6.1744]	43.1	52.4

Number of studies: k = 4

Number of observations: o = 3904 (o.e = 176, o.c = 3728)

Number of events: e = 88

	OR	95%-CI	z t	p-value
Common effect model	1.3938	[0.5999; 3.2383]	0.77	0.4401
Random effects model	1.5526	[0.4789; 5.0337]	1.19	0.3195

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

tau² = 0 [0.0000; 14.8923]; tau = 0 [0.0000; 3.8591]
I² = 0.0% [0.0%; 84.7%]; H = 1.00 [1.00; 2.56]

Test of heterogeneity:

Q	d.f.	p-value
2.23	3	0.5254

Details of meta-analysis methods:

- Mantel-Haenszel method (common effect model)
- Inverse variance method (random effects model)
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Q-Profile method for confidence interval of tau² and tau
- Calculation of I² based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 3)
- Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies

>> Egger's Test:

Eggers' test of the intercept

=====

```

intercept          95% CI          t          p
-1.781 -2.39 - -1.17 -5.744 0.02899537

```

Eggers' test indicates the presence of funnel plot asymmetry.

```

>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis

```

```

              OR          95%-CI p-value    tau^2    tau
I^2
Omitting Cho 2012      1.7505 [0.4175; 7.3393] 0.2349      0      0
0%
Omitting Mehaffey 2017 1.0762 [0.0788; 14.7046] 0.9149    0.3763 0.6135
0%
Omitting Özal 2005     1.7389 [0.3797; 7.9630] 0.2581 < 0.0001 0.0011
0%
Omitting Weiner 2013   1.0397 [0.0622; 17.3814] 0.9580    0.3471 0.5892
0%

Random effects model   1.5526 [0.4789; 5.0337] 0.3195      0      0
0%

```

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Calculation of I^2 based on Q
- Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = {2, 3})

OUTCOME: LENGTH OF STAY (LOS)

```

>> Meta-analysis Summary:

```

```

              SMD          95%-CI %W(common) %W(random)
Cho 2012      -0.4330 [-1.0616; 0.1955]    16.0     30.6
Kofler 2022   0.0876 [-0.2704; 0.4457]    49.5     35.3
Özal 2005     -1.2297 [-1.6584; -0.8009]   34.5     34.2

```

Number of studies: k = 3

Number of observations: o = 260 (o.e = 131, o.c = 129)

```

              SMD          95%-CI    z p-value
Common effect model -0.4502 [-0.7020; -0.1984] -3.50 0.0005
Random effects model -0.5216 [-1.3019; 0.2587] -1.31 0.1901

```

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

```

tau^2 = 0.4159 [0.0776; 17.3434]; tau = 0.6449 [0.2786; 4.1645]
I^2 = 90.6% [75.4%; 96.4%]; H = 3.27 [2.02; 5.30]

```

Test of heterogeneity:

```

Q d.f. p-value
21.37 2 < 0.0001

```

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
- Calculation of I^2 based on Q
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference; using exact formulae)

```

>> Egger's Test:

```

```

Eggers' test of the intercept
=====

```

```

intercept          95% CI      t      p
-4.036 -26.93 - 18.86 -0.346 0.7881825

```

Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.

```

>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis

```

```

              SMD              95%-CI p-value tau^2    tau
I^2
Omitting Cho 2012    -0.5655 [-1.8564; 0.7254] 0.3905 0.8270 0.9094
95.3%
Omitting Kofler 2022 -0.8659 [-1.6436; -0.0881] 0.0291 0.2420 0.4919
76.3%
Omitting Özal 2005  -0.1060 [-0.5992; 0.3872] 0.6736 0.0674 0.2597
49.8%

Random effects model -0.5216 [-1.3019; 0.2587] 0.1901 0.4159 0.6449
90.6%

```

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Calculation of I^2 based on Q

OUTCOME: ICU LENGTH OF STAY (ICU)

```

>> Meta-analysis Summary:

```

```

              SMD              95%-CI %W(common) %W(random)
Cho 2012    -0.2403 [-0.8633; 0.3828]      10.9      24.4
Kofler 2022 -0.1321 [-0.4904; 0.2261]      32.9      25.3
Özal 2005   -0.9716 [-1.3869; -0.5562]      24.5      25.1
Weiner 2013 2.2153 [ 1.8512; 2.5793]      31.8      25.2

```

Number of studies: k = 4

Number of observations: o = 486 (o.e = 188, o.c = 298)

```

              SMD              95%-CI      z p-value
Common effect model 0.3979 [ 0.1925; 0.6032] 3.80 0.0001
Random effects model 0.2233 [-1.1415; 1.5881] 0.32 0.7485

```

Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

```

tau^2 = 1.8865 [0.5743; 26.5446]; tau = 1.3735 [0.7578; 5.1521]
I^2 = 98.0% [96.7%; 98.8%]; H = 7.07 [5.48; 9.12]

```

Test of heterogeneity:

```

      Q d.f.  p-value
149.93   3 < 0.0001

```

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
- Calculation of I^2 based on Q
- Hedges' g (bias corrected standardised mean difference; using exact formulae)

```

>> Egger's Test:

```

Eggers' test of the intercept

```

=====

```

```

intercept          95% CI      t      p
-10.384 -51.36 - 30.6 -0.497 0.668662

```

Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.

>> Leave-One-Out Summary:
Leave-one-out meta-analysis

	SMD	95%-CI	p-value	tau ²	tau
I ²					
Omitting Cho 2012	0.3722	[-1.4968; 2.2411]	0.6963	2.6903	1.6402
98.6%					
Omitting Kofler 2022	0.3406	[-1.5608; 2.2420]	0.7255	2.7634	1.6624
98.5%					
Omitting Özal 2005	0.6238	[-0.9539; 2.2014]	0.4384	1.8880	1.3740
97.9%					
Omitting Weiner 2013	-0.4567	[-0.9991; 0.0857]	0.0989	0.1734	0.4164
79.0%					
Random effects model	0.2233	[-1.1415; 1.5881]	0.7485	1.8865	1.3735
98.0%					

Details of meta-analysis methods:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau²
- Calculation of I² based on Q