

Artículo de revisión

## Azul de Metileno y Azul Patente V: consideraciones de seguridad relacionadas a sus aplicaciones y vías de administración

### *(Methylene Blue and Patent Blue V: safety considerations related to their applications and routes of administration)*

Por Farm. Esp. Carolina Bustos-Fierro<sup>1</sup>, Farm. Esp. María Laura Seguro<sup>1</sup>, Farm. Esp. Roxana Elizabeth Badesso<sup>1</sup>, Mag. Carolina Beatriz Romañuk<sup>2</sup>, Mag. Sonia Andrea Naeko Uema<sup>2</sup> y Dra. María Eugenia Olivera<sup>2\*</sup>.

[meoliver@fcq.unc.edu.ar](mailto:meoliver@fcq.unc.edu.ar)

<sup>1</sup> Posgraduadas y <sup>2</sup> docentes-investigadoras de la Especialización en Farmacia Hospitalaria. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

#### Resumen:

Azul de metileno y el Azul Patente V son agentes colorantes utilizados para la elaboración de medicamentos inyectables en forma magistral. Aunque sus nombres y presentaciones farmacéuticas son similares, sus acciones terapéuticas y vías de administración son diferentes. El primero es usado para el tratamiento de la metahemoglobinemia, el diagnóstico de fistulas digestivas y para el manejo del choque séptico refractario. El segundo, para la identificación del ganglio centinela en el carcinoma invasivo de mama. Este trabajo recopila información farmacéutica y terapéutica con el objetivo de evitar errores de medicación. Se realizó una búsqueda bibliográfica en fuentes farmacoterapéuticas relevantes abarcando el período 1966-2013. Las palabras claves fueron "Azul de metileno" and "Azul Patente V", solas o combinadas con "vías de administración". Se describe para cada medicamento sus usos, dosis, efectos adversos y precauciones con especial énfasis en las vías de administración aprobadas para cada uno y las potenciales consecuencias en caso de que ocurriera un error.

#### Palabras clave

Azul Patente V \* Azul de Metileno \* vías de administración \* errores de medicación \* farmacia hospitalaria.

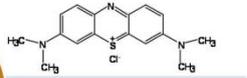
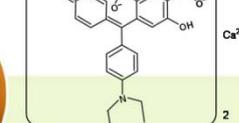
#### Abstract:

*Methylene Blue and Patent Blue V are coloring agents used for the extemporaneous compounding of injectable preparations with different therapeutic applications. Although their names and pharmaceutical presentations are similar, their therapeutic actions and administration routes are different. The first one is used to treat methemoglobinemia, for digestive fistulae diagnosis and to manage the refractory septic shock. The second one is used to identify the sentinel lymph node in breast cancer. This work compiles pharmaceutical and pharmacotherapeutic information aiming to avoid medication errors. A literature search was performed in pharmacotherapeutic relevant sources from 1966-2013. The keywords used were Methylene Blue, Patent Blue V alone and combined with administration route. The uses, doses, adverse effects and precautions are described, with special emphasis in their approved administration routes and potential consequences in case of error.*

#### Keywords

*Patent Blue V \* Methylene Blue \* routes of administration \* medication errors \* hospital pharmacy.*

Resumen gráfico

			
<p><b>AZUL DE METILENO</b></p> <p><u>USOS:</u>                  METAHEMOGLOBINEMIA                  FISTULAS                  CHOQUE SEPTICO                  REFRACTARIO</p> <p><u>VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:</u>                  INTRAVENOSA (IV)                  PERORAL (PO)</p>		<p><b>AZUL PATENTE V</b></p> <p><u>USOS:</u>                  DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA</p> <p><u>VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:</u>                  SUBCUTÁNEA (SC)                  INTRADÉRMICA (ID)</p>	

este boletín tiene como objetivo evitar errores de medicación por parte de los profesionales de la Esalud, en el uso del **Azul de Metileno y Azul Patente V**. Ambos medicamentos tienen principios activos que se asemejan en sus nombres y además, sus presentaciones farmacéuticas también son parecidas; pero tienen acciones terapéuticas y vías de administración diferentes.

Ambos medicamentos son considerados huérfanos, es decir no se encuentran disponibles como especialidad medicinal elaborados por la industria farmacéutica, por lo que son preparados en forma magistral como solución y dispensados en frasco ampolla.

**Azul de Metileno**

Fórmula Química:  $C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$

Peso molecular: 373,9

El azul de metileno también llamado cloruro de metiltioninio es una tiazina coloreada habitualmente administrada por vía oral o intravenosa (IV). (1)

Se la utiliza principalmente en:

⚡ Tratamiento de la **metahemoglobinemia** cuando se presentan niveles de metahemoglobina superior al 20%. La metahemoglobina es una forma de hemoglobina que no puede transportar oxígeno debido a que el hierro del grupo hemo se encuentra en estado oxidado, es decir, pasa de su estado ferroso habitual ( $Fe^{2+}$ ) al estado férrico ( $Fe^{3+}$ ). En condiciones fisiológicas, menos del 1% de la hemoglobina se oxida a metahemoglobina. Este equilibrio entre la hemoglobina y la

metahemoglobina, se mantiene gracias a la existencia dentro del eritrocito, de dos sistemas enzimáticos reductores de la metahemoglobina: diaforasa 1 y diaforasa 2. Este último, si bien reduce el 5% de la metahemoglobina en condiciones normales, su acción puede ser acelerada por un transportador exógeno de electrones como el Azul de Metileno, el cual es reducido por este sistema enzimático a azul de leucometileno y este, a su vez, reduce la metahemoglobina a hemoglobina. (2-4)

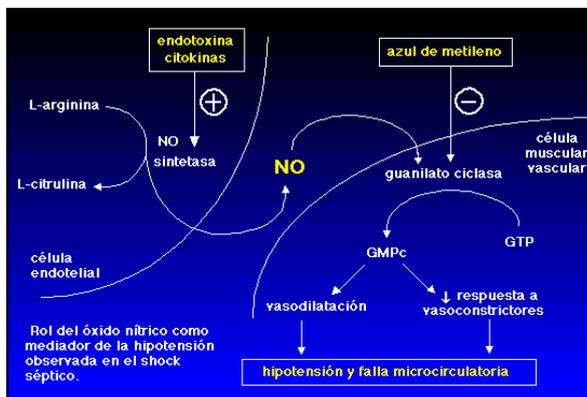
⚡ Procedimientos diagnósticos simples para la **detección de fístulas** del aparato digestivo. Estas son comunicaciones anormales entre dos superficies epitelizadas generalmente producidas por complicaciones quirúrgicas. Estos procedimientos consisten en la administración de Azul de Metileno por vía peroral (boca o sonda nasogástrica) y posterior evaluación del tiempo que tarda en aparecer a través del drenaje. Su finalidad es proveer información en relación al lugar y origen de las fístulas. (5)

⚡ **Manejo del choque séptico refractario** (sepsis con base fisiopatológica en la vasodilatación arteriolar) debido a una excesiva producción de óxido nítrico (NO). En condiciones normales, el NO regula la función cardiovascular, pulmonar, neurológica, renal e inmunológica así como de plaquetas y leucocitos. Sin embargo, la sobreproducción de éste, estimulada por endotoxinas o citocinas como en el caso de una sepsis, lleva a la hipotensión y a la disfunción miocárdica. El mecanismo de acción del NO en la célula, ocurre a través de la activación de la guanilato ciclasa soluble, la cual es la causante de la

relajación del músculo liso arteriolar y de la depresión ventricular. (6)

El Azul de Metileno es un bloqueador selectivo de la guanilato ciclasa soluble (Figura 1). Puede revertir la hipotensión refractaria inducida por endotoxinas y la depresión miocárdica que se observa en el choque séptico, ya que produce vasoconstricción y aumenta la presión arterial; previniendo la muerte inminente mientras se actúa para tratar de revertir la causa. La mejoría hemodinámica es transitoria y no modifica la historia natural del choque séptico grave, ni la disfunción celular existente. (6, 7)

Se debe indicar de manera temprana y oportuna, evitando su empleo como medida de rescate terminal dado que su efecto y utilidad disminuyen de manera significativa. (8)



**Figura 1:** Mecanismo de acción del azul de metileno en choque séptico refractario

### Dosis y administración:

La dosis terapéutica utilizada es 1-2 mg/kg, ya sea por vía oral, administrada por sonda nasogástrica, o por vía IV lenta durante 5 minutos, previa dilución en solución salina. Se puede repetir la dosis a los 30-60 minutos según sea necesario, pero no repetir si no responde después de la segunda dosis. (4)

La solución suele ser preparada al 1-5% en frasco ampolla.

### Efectos Adversos y precauciones:

Tras la administración IV de dosis elevadas, puede causar náuseas, vómitos, dolor abdominal y torácico, cefalea, mareos, confusión mental, sudor abundante, disnea e hipertensión. Dosis mayores a 7 mg/kg de azul de metileno en menos de 5 horas, pueden ocasionar como efecto paradójico, mayor formación de metahemoglobina y hemólisis. Produce una coloración azul en la saliva, orina, heces, como así también en la piel lo que puede impedir un diagnóstico de cianosis. (4, 9,10)

**No debe administrarse por vía SC ya que puede producir abscesos necróticos y úlcera, y por vía intratecal puede provocar lesión neuronal.** (10- 12)

### Azul Patente V

Fórmula química:  $C_{54}H_{62}N_4O_{14}S_4Ca$

Peso molecular: 1.159,4 (13)

El Azul Patente V es un colorante habitualmente administrado por vía subcutánea (SC) o intradérmica (ID) ya sea superficial o profunda (peritumoral o intratumoral), para identificar el ganglio centinela en el carcinoma invasivo de mama. (14,15)

El Ganglio Centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático aferente de una lesión tumoral. Si el ganglio centinela no es portador de la enfermedad metastásica, el resto de la cuenca ganglionar debe ser igualmente negativo; si esto fuese cierto, entonces se podría omitir la disección axilar, evitando así la morbilidad que ésta acarrea, y dejar a los ganglios no afectados para que continúen con la importante función del drenaje de líquidos.

La característica estructural más destacada del endotelio linfático es la discontinuidad de su lámina basal, lo que facilita el acceso de las macromoléculas intersticiales a la superficie abluminal de las células endoteliales y por lo tanto a las vías de transporte que proporcionan la entrada a la linfa. El Azul Patente V es el medio de contraste preferente para la técnica de detección del ganglio centinela, debido a su elevado peso molecular que le permite una mínima difusión por los tejidos circundantes y un rápido acceso a estos tejidos linfáticos; y además por su vía de administración ya que en la piel se encuentra gran cantidad de vasos linfáticos. (16)

### Dosis y administración:

La dosis terapéutica utilizada es 0,5- 5ml de una solución al 1-2,5% diluido con un volumen igual de solución fisiológica o clorhidrato de lidocaína 1%. (13)

### Efectos Adversos y precauciones:

Minutos después de su administración puede aparecer un color azulado en la piel que normalmente desaparece a las 24-48 horas; además se pueden producir náuseas, hipotensión y temblor y reacciones de hipersensibilidad pero en raras ocasiones pueden ser severas como anafilaxis, shock, disnea, espasmo laríngeo y edema. (13) No administrar con morfina ya que puede producir rash

cutáneo, aumento de la extravasación de proteínas y vasodilatación. (17)

***No debe administrarse por vía IV ya que puede producir disminución de la función renal, bajo índice de saturación de oxígeno en sangre y coloración de la piel y orina por varios días.*** (18)

### Referencias bibliográficas

1. United States Pharmacopeial Convention. The Official Compendia of Standard. US Pharmacopeia & National Formulary. USP32 –NF 27, 32nd ed. Rockville MD: The Convention; 2011.
2. Risso M, Damín C. Metahemoglobinemia. Buenos Aires: Primera Cátedra de Toxicología de la Facultad de Medicina-UBA; 2013 [citado 07-09-2013]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/7134371/4-Metahemoglobinemia>
3. Wright RO, Lewander W, Woolf AD. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology, and Clinical Management. *Annals of Emergency Medicinal*. (1999) 34 (5): 646-656 [citado 07-09-2013]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064499701678>
4. Gómez Calzada UB. 4.2. Metahemoglobina. Capítulo 4: Otros Tóxicos. Segunda Parte. Intoxicaciones Específicas más Importantes en los Servicios de Urgencia. En: Ministerio de la Protección Social (Coord. Ed.). Guías para el Manejo de Urgencias Toxicológicas. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2008, p. 216-218.
5. Lovesio C. Fístulas digestivas. En: Lovesio C. Medicina intensiva. Buenos Aires: Libro Virtual Intramed; actualizado 2006 [citado 07-09-2012]. Disponible en: [http://www.intramed.net/sitios/libro\\_virtual3/pdf/4\\_12.pdf](http://www.intramed.net/sitios/libro_virtual3/pdf/4_12.pdf)
6. Carrillo Esper R, Neil Núñez Monroy F, Alvarado Martínez C. Azul de metileno en choque séptico refractario. *Medicina crítica- Terapia Intensiva*. (1999) XIII (1): 28-35 [citado 07-09-2012]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-1999/ti991e.pdf>
7. Archer TL. Like methylene blue, indigo carmine might counteract vasoplegia: hemodynamic evidence obtained with pulse contour analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. (2009) 21 (7): 544-546.
8. Carrillo-Esper R, Sosa-García JO, Carrillo-Córdova JR y col. Azul de metileno para el choque séptico refractario a vasopresores. *Revista Mexicana de Anestesiología*. (2010) 33 (4): 214-219
9. Gold Standard/Elsevier Clinical Pharmacology [en línea]. EEUU (Acceso restringido). [citado 7/11/12]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com>
10. Yusim Y, Livingstone D, y col. Blue dyes, blue people: the systemic effects of blue dyes when administered via different routes. *Journal of Clinical Anesthesia*. (2007) 19: 315-321 [citado 07-09-2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572332>
11. Salhab M, Al sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *International Seminars in Surgical Oncology*. (2005) 2: 26. [citado 07-09-2013]. Disponible en: <http://www.issoonline.com/content/2/1/26>
12. Ha KY, Parish D, Hamilton R, Wang JC. Fat necrosis in the breast from methylene blue dye injection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013 Jul;26(3):298-9.
13. Sweetman SC. The Complete Drug Reference. Martindale. 36th edition. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
14. Paredes Barranco P. Nuevas aplicaciones de la cirugía radioguiada en los tumores ginecológicos. Barcelona (España): Universidad de Barcelona; 2006/2007 [citado 07-09-2012]. Disponible en: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2477/PB\\_TESIS.pdf;jsessionid=C594333EEB3EFE1719AAF03B352B8AA2.tdx2?sequence=1](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2477/PB_TESIS.pdf;jsessionid=C594333EEB3EFE1719AAF03B352B8AA2.tdx2?sequence=1)
15. Ferri N, Trujillo JA, Ferri F, Ferri F. Ganglio Centinela en el carcinoma mamario. *Rev Venez Cir*. (2008) 61 (1): 19-25 [citado 07-09-2012]. Disponible en: [http://www.sociedadvenezolanadecirugia.org/descarga/Revista\\_Vol61\\_N1\\_Marzo2008/GanglioCentinelaEnElCarcinomaMamario.pdf](http://www.sociedadvenezolanadecirugia.org/descarga/Revista_Vol61_N1_Marzo2008/GanglioCentinelaEnElCarcinomaMamario.pdf)
16. O' Morchoe CC, O' Morchoe PJ. Differences in lymphatic and blood capillary permeability: ultrastructural-functional correlations. *Lymphology*. (1987) 20 (4): 205-209.
17. McLoughlin N, Mathers H, O'Hare C. Localised reaction following Patent Blue V and morphine injections. *Anaesthesia*. (2013) 68 (1): 113-114.
18. Avalos N, Lavin M, Gellona J, Marin L. Patent blue dye intravenous injection: report of severe case. *Proceedings of the 8th International Conference on Head and Neck Cancer*; 2012 July 21-25; Toronto, Canada. American Medical Association; 2012.

