



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

“ EVALUACION HEMODINAMICA DE LA SEPSIS SEVERA CON AZUL DE METILENO VIA ORAL, BLOQUEADOR DE LA GUANILATO CICLASA ”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTA
DR. WENCESLAO MEDRANO ESPINOSA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

DIRECTOR DE TESIS
DR. MARTIN MENDOZA RODRIGUEZ
DR. RENE HUERTA VALERIO

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“ EVALUACION HEMODINAMICA DE LA SEPSIS SEVERA CON AZUL DE METILENO VIA ORAL, BLOQUEADOR DE LA GUANILATO CICLASA ”

Dr. Wenceslao Medrano Espinosa

Vo. Bo.
Dr. Martín Mendoza Rodríguez

Titular del Curso de Especialización
En Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

“EVALUACIÓN HEMODINAMICA DE LA SEPSIS SEVERA CON AZUL DE METILENO VÍA ORAL, BLOQUEADOR DE LA GUANILATO CICLASA”

Dr. Wenceslao Medrano Espinosa

Vo. Bo.
Dr. Rene Huerta Valerio.

Director de Tesis
Adscrito al Servicio de Terapia Intensiva
Hospital General “La Villa”

DEDICATORIAS

A MI MADRE QUE SIEMPRE ME ACOMPAÑADO EN MIS TRIUNFOS Y
FRACASOS.

A MI MUJER, QUE SIEMPRE A ESTADO DE MANERA INCONDICIONAL A MI
LADO; A TI QUE ME HAS DADO TANTA DICHA, AMOR Y FELICIDAD,
¡GRACIAS POR EXISTIR ELIZABETH!

A DANIEL QUIEN ADEMAS DE SER MI HERMANO, ES MI MEJOR AMIGO.

AL DOCTOR MARTIN MENDOZA RODRIGUEZ POR DARME LA OPORTUNIDAD
DE VIVIR ESTA EXPERIENCIA

AL DOCTOR RENE HUERTA VALERIO POR SER ADEMAS DE UN EXCELENTE
MEDICO, UNA GRAN PERSONA QUE ME GUIO DURANTE MI RESIDENCIA

¡AL DOCTOR JUAN CARLOS CORTEZ CRUZ POR HABERME ENSEÑADO
TANTO, POR SER MI AMIGO PERO SOBRETUDO POR CREER EN MI SIEMPRE!

A RONI, CHOCO, ROCO, LEON, OTI Y TODOS MIS HERMANOS DE RESIDENCIA
QUE COMPARTIERON CONMIGO PARTE DE SU VIDA.

¡PERO SOBRETODAS LAS COSAS, GRACIAS A DIOS!

ÍNDICE

Resumen	
Dedicatorias	
Planteamiento del problema	1
Antecedentes	2
Objetivos	10
Hipótesis	11
Justificación	12
Material y métodos	14
Resultados	18
Discusión	41
Referencias bibliográficas	42
Anexos	

RESUMEN

Título: "EVALUACIÓN HEMODINAMICA DE LA SEPSIS SEVERA CON AZUL DE METILENO VÍA ORAL, BLOQUEADOR DE LA GUANILATO CICLASA"

Autor: Medrano Espinosa Wenceslao.

Adscripción: Hospital General de la Villa, Pertenece a la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Objetivo: Evaluar el comportamiento Hemodinámico de los pacientes con sepsis severa, utilizando azul de metileno por vía oral, un inhibidor de la guanilato ciclasa.

Este estudio, observacional, comparativo, longitudinal, prospectivo, clínico controlado; se realizó en el hospital general de la villa. Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de sepsis severa; aleatoriamente se dividieron en dos grupos de 15 pacientes cada uno, el grupo A, además de recibir tratamiento médico establecido según las guías de sobrevivencia a la sepsis, les fue ministrado azul de metileno a dosis de 1 a 2 ml por kilogramo de peso en infusión continua por vía oral; mientras que el grupo denominado B, solo recibió el tratamiento habitual.

Resultados: observamos que el grupo al cual se les administró azul de metileno (AM) incrementaron su Presión arterial media ($r = .738$, $p < .001$), lo que no sucedió con el grupo B, donde tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente significativos, $p = .575$ y $.197$, respectivamente. Por otra parte el gasto cardíaco disminuyó en el grupo sometido a AM, mientras que el grupo que recibió tratamiento habitual aumentó el valor final respecto del inicial (1.060), lo que no sucede con el grupo A (-2.900) y aunque no hay diferencias significativas en ninguna de las cuatro mediciones, si las hay entre ambos grupos de tratamiento para esta última variable ($p = .001$). En cuanto al índice cardíaco se refiere, el grupo A disminuyó los valores de IC mientras que el grupo B prácticamente mantuvo los mismos parámetros siendo significativamente diferente en la última medición con una $p = .001$. Con respecto al volumen latido en el grupo A mostró mejores valores del mismo, que disminuyen durante las 12 horas de tratamiento e incluso alcanzan valores normales. Al analizar el comportamiento de las resistencias vasculares al interior de cada grupo, se observó que tanto la ANOVA como el valor de la tendencia lineal mostraron valores estadísticamente significativos solo para el grupo A ($p < .001$) al igual que el índice de resistencias vasculares sistémicas en comparación con el grupo B ($p < .001$) lo cual mejoró las condiciones hemodinámicas de los pacientes con sepsis severa sometidos a azul de metileno, en los cuales, inclusive disminuyen los requerimientos de noradrenalina con una diferencia significativa (10,3 vs 16,25 mg/dl, $p < 0.5$) y de dobutamina (6 vs 2 mg/dl, $p < .05$).

Conclusiones: el uso de azul de metileno en el paciente con sepsis severa mejoró las condiciones de inestabilidad hemodinámica incrementando el gasto cardíaco, índice cardíaco, volumen latido y las resistencias vasculares sistémicas con disminución importante de los requerimientos de aminas con lo que logramos incrementar la supervivencia de los pacientes.

ABREVIATURAS

PAM:	PRESIÓN ARTERIAL MEDIA
GC:	GASTO CARDIACO
IC:	INDICE CARDIACO
VL:	VOLUMEN LATIDO
IVL:	INDICE DE VOLUMEN LATIDO
RVS:	RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS
IRVS:	INDICE DE RESISTENCIAS VASCULARES SISTEMICAS
VO2:	CONSUMO DE OXIGENO
TO2:	TRANSPORTE DE OXIGENO
DO2:	DISPONIBILIDAD DE OXIGENO
NA:	NORADRENALINA
DOB:	DOBUTAMINA
AM:	AZUL DE METILENO
ANOVA:	ANALISIS DE VARIANZA
r pearson:	IDENTIFICA SI UNA VARIABLE INDEPENDIENTE MODIFICA A UNA INDEPENDIENTE.
t student:	PRUEBA DE HIPOTESIS QUE PERMITE COMPROBAR SI DOS PROMEDIOS DIFIEREN ESTADISTICAMENTE
p:	PROBABILIDAD DE ERROR EN LAS PRUEBAS DE HIPOTESIS (NIVEL DE SIGNIFICANCIA).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La Administración de Azul de Metileno vía oral, bloqueador de la Guanilato Ciclasa en la Sepsis Severa, revierte el Deterioro Hemodinamico y la evolución a Choque Séptico Refractario y Disfunción Orgánica Múltiple?

ANTECEDENTES.

Uno de los retos más importantes para la medicina intensiva ha sido el tratamiento de pacientes gravemente enfermos por sepsis y probablemente ningún otro desorden requiere de las habilidades más complejas por parte del médico como las necesarias para el tratamiento satisfactorio del shock séptico. Una de las limitantes para el estudio de esta entidad la constituyó la diversidad de términos para englobar sus signos, síntomas y manifestaciones. En un esfuerzo por mejorar la comunicación relacionada a la sepsis y para facilitar la precoz identificación de pacientes con sepsis severa para su inclusión en estudios clínicos que posteriormente permitieran evaluar nuevas estrategias terapéuticas se planteó la necesidad de una conferencia de consenso que vino a uniformar esas definiciones. A pesar de que esto conllevó a una mejor comprensión de las complejas alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad, la mortalidad persiste inexplicablemente elevada, ya que ésta ha ido aumentando durante las pasadas dos décadas lo que predice que continuará su elevación por los próximos veinte años (1).

La sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección acompañada de activación de las cascadas fibrinolítica y de la coagulación siendo una de las principales causas de ingreso a las unidades de terapia intensiva. Se asocia a una elevada mortalidad. Es secundaria a la interacción de la respuesta inmune innata con microorganismos, lo que resulta en daño endotelial y coagulopatía que puede evolucionar a trombosis microvascular, hipoxia y disfunción orgánica múltiple. El diagnóstico temprano y oportuno es fundamental. El tratamiento está dirigido al control del disparador, al empleo racional de antibióticos, reanimación temprana y agresiva, control metabólico y otras medidas de sostén (2).

La palabra sepsis es derivada de la lengua griega “pepsis”, si bien significaba el proceso de maduración y fermentación, sepsis era sinónimo de putrefacción caracterizada por mal olor. Shock es derivado de la raíz francesa “choquer”, que significa “chocar contra”. Basándonos en nuestra actual comprensión de la fisiopatología del shock séptico, la colisión de las defensas del cuerpo contra un organismo invasor, pareciera ser una definición particularmente apropiada. No obstante, como podemos percatarnos hasta Antes de 1990 existía una gran confusión en relación a los criterios diagnósticos de la sepsis y por lo tanto se usaban como sinónimos: infección, sepsis, septicemia, bacteriemia, etc. Por este motivo en 1992 y en base a los conceptos del Dr. Roger C. Bone de las diferentes fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de los EUA publicaron un consenso en el que se definía a la sepsis y al continuo de enfermedad que representa.

Este fue un parte-aguas en la medicina intensiva dado que unificó criterios y modificó la conducta para diagnosticar, monitorizar y tratar a la sepsis. Uno de los puntos clave en este consenso fue la definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) el cual resume de una manera práctica y aplicable en la clínica la complejidad de las manifestaciones de la respuesta inmune innata, que es desencadenada por un gran número de disparadores como: quemaduras, politrauma, pancreatitis, infección, etc. De acuerdo a los

trabajos del Dr. Bone, la respuesta inflamatoria es un continuo cuya progresión dependerá del balance entre mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios que de no lograrse evoluciona a disfunción orgánica múltiple, infección no controlada y muerte.

Las diferentes fases son: respuesta inflamatoria local, respuesta inflamatoria sistémica compensada, respuesta inflamatoria sistémica descompensada, parálisis inmune y disonancia inmunológica.

Los criterios diagnósticos del Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se definen cuando en el paciente crítico se presentan dos o más de los siguientes criterios: Temperatura corporal $> 38^{\circ} \text{C}$ ó $< 36^{\circ} \text{C}$, Frecuencia cardiaca > 90 p.m., Hiperventilación evidenciada por una frecuencia respiratoria $> 20/\text{min}$. O una $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg o Cuenta leucocitaria $> 12,000$ cel/MI o $< 4,000/\text{MI}$ o bandas $> 10\%$.

El término SRIS es ampliamente usado en la medicina intensiva y hasta el 2002 había más de 800 publicaciones en las que se citaba este término. De acuerdo al consenso del 2001 la sepsis es un continuo en el que el enfermo infectado puede evolucionar por las siguientes fases: SRIS – sepsis –sepsis grave – choque séptico. Cada uno de éstos tiene diferentes criterios diagnósticos y se asocia a una diferente mortalidad.

SRIS: Es la respuesta de la inmunidad innata a un disparador con criterios clínicos ya definidos y en la cual hay manifestaciones bioquímicas específicas como son: niveles elevados de interleucina 1 (IL-1), adrenomedulina, CD14 soluble, moléculas de adhesión, fosfolipasa A2, proteína C reactiva, procalcitonina y otros mediadores de inflamación.

Sepsis: Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, cuando no existe infección comprobada o sospechada no se puede hablar de sepsis. La infección es el proceso patológico secundario a la invasión de tejido, líquido o cavidad normalmente estéril por microorganismos patógenos.

Sepsis severa: Es una sepsis asociada con disfunción orgánica, anormalidades de la perfusión o hipotensión dependiente de la sepsis y que responde a la adecuada administración de líquidos.

Las anormalidades de la perfusión pueden incluir pero no estar limitadas a acidosis láctica, oliguria, y / o alteraciones agudas del sensorio.

La sepsis severa es producto de la pérdida de los sistemas autorreguladores caracterizados por un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, citocinas pro inflamatorias y antiinflamatorias, trombosis y sangrado, reacciones de oxidación y reducción, y actividad catabólica y anabólica, lo que contribuye a la disfunción orgánica que caracteriza a esta entidad.

Choque séptico: Se define como la falla circulatoria aguda caracterizada por hipotensión persistente secundaria no explicable por otras causas.

Los criterios diagnósticos de hipotensión en sepsis son: disminución en la presión sistólica por debajo de 90 mmHg (en niños 2 desviaciones estándar por

debajo de lo normal para la edad), o presión arterial media < 60 mmHg o una reducción de la presión Sistólica de > 40 mmHg del basal.

Recientemente el Dr. Jean-Louis Vincent describió un modelo para estratificar a los enfermos con sepsis y que por sus siglas en inglés tiene el epónimo PIRO (P: Predisposition, I: Infection, R: Response, O: Organ dysfunction), el cual es de utilidad para discriminar patrones de morbi-mortalidad, evolución y estrategias terapéuticas.

Predisposición: Valora los factores pre-mórbidos que tienen impacto en la incidencia y evolución de la sepsis así como los factores genéticos que la determinan tomando en cuenta que el polimorfismo genético es fundamental en los patrones evolutivos de ésta. Por ejemplo, la inmunosupresión incrementa el riesgo de infección pero disminuye la respuesta inflamatoria o ser portador del alelo de factor de necrosis tumoral 2 (FNT 2) condiciona una respuesta inflamatoria más agresiva a pesar de que el inóculo bacteriano sea pequeño.

Infección: Determina que de acuerdo al sitio, tipo y gravedad de la infección el pronóstico será muy diferente. De esta manera la infección intra-abdominal o la pulmonar se asocian a una mayor mortalidad que la infección urinaria y las infecciones nosocomiales se asocian a una elevada morbi-mortalidad, sobre todo cuando son condicionadas por gérmenes multi-resistentes.

Respuesta: Las terapias actuales de la sepsis se basan más en la respuesta del huésped que en el organismo infectante, lo cual es fundamental dado que medir la respuesta es difícil y se basa fundamentalmente en la determinación de mediadores como son los marcadores biológicos (Interleucina 6, procalcitonina, etc.) o de coagulación (Proteína C Activada, antitrombina III, dímero D, etc.).

Disfunción orgánica: El número y gravedad de las disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis determinan pronóstico (3,4). También denominado síndrome de disfunción multiorgánica el cual está caracterizado por la presencia de alteración en la función de dos o más órganos en un paciente agudamente enfermo cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervención

La sepsis y sus complicaciones representan uno de los mayores desafíos contemporáneos. Desde hace años constituyen la primera causa de muerte en terapia intensiva médica y posquirúrgica y su incidencia aumenta con relación al desarrollo de procedimientos más invasivos, tratamientos inmunodepresores, quimioterapia, mayor edad de los enfermos, síndrome de inmunodeficiencia y floras hospitalarias multirresistentes. Esta realidad se torna aún más problemática cuando se comprueba que, pese al empleo de procedimientos de sostén vital sofisticados y extremadamente caros de antibióticos, su mortalidad no ha disminuido en los últimos diez años, al contrario, se ha multiplicado, pues el desarrollo implica mayor promedio de vida y el sostén vital al grave viola las barreras de defensas orgánicas e introducen infecciones, entre otras causas (5)

En nuestro país no se cuentan con estadísticas de la incidencia y mortalidad asociada a sepsis debido a que no se diagnostica y por lo tanto no se reporta en las estadísticas hospitalarias y en los certificados de defunción. Por este motivo se tienen que consultar los registros de grandes estudios epidemiológicos de los Estados Unidos (EUA) y de Europa para conocer el impacto que tiene la sepsis en la salud pública.

En los EUA en un censo realizado por el centro de control de enfermedades en 1990 se registraron 450,000 casos de sepsis con una mortalidad de 100,000 pacientes, cinco años después y con mejores instrumentos de medición se detectaron 750,000 casos de sepsis por año de los cuales 250,000 fallecieron. Los costos totales de la atención médica a estos enfermos fueron de aproximadamente 17 billones de dólares.

A partir de estos estudios epidemiológicos se ha estimado que la sepsis es una de las 10 primeras causas de mortalidad en los EUA y es equiparable a las muertes secundarias a infarto agudo del miocardio y mayor a la condicionada por cáncer de colon, mama y SIDA, lo que representa un grave problema de salud pública.

El incremento en el número de enfermos con sepsis es secundario a una mayor expectativa de vida, al empleo con mas frecuencia de quimioterapia, radioterapia e inmunosupresión y a la cada vez mayor incidencia y prevalencia de enfermedades que condicionan inmunodepresión como la diabetes mellitus e insuficiencia renal (3)

Hasta hace poco más de una década, el choque séptico era usualmente atribuido a la bacteriemia Gram Negativa. En la actualidad se sabe que los estados sépticos en general, son secundarios a infecciones, causadas la mayoría de las veces por bacterias Gram Negativas o Gram Positivas, aerobias o anaerobias; aunque otros microbios como las Mycobacteria, los hongos, los protozoos y los virus, también pueden ser responsables de sepsis.

La infección puede haber sido adquirida fuera del hospital (infecciones comunitarias o extrahospitalarias), o bien adquirirse dentro de éste (infecciones nosocomiales u hospitalarias). Las infecciones adquiridas en el hospital se localizan con más frecuencia en determinados sistemas como son los pulmones (40%), intraabdominal (30%), tracto urinario (10%), infección de tejidos blandos (5%) e infección de un catéter intravascular (5%). La bacteriemia aparece en el 40-60% de los pacientes con choque séptico. En un 10-30% de los pacientes los microorganismos causales no pueden ser aislados, posiblemente debido a la exposición previa a los antibióticos (6).

La incidencia de sepsis se ha incrementado en las últimas décadas. En Estados Unidos se reportan 400,00 nuevos casos por año. De los pacientes con sepsis, 40% desarrolla choque séptico y mal funcionamiento orgánico múltiple (DOM) Los eventos que inician la respuesta inflamatoria sistémica y que llevan a choque séptico, son el resultado de una compleja interacción, entre los elementos del sistema inmune y macromoléculas de los organismos infectantes.

Esta interacción lleva a: desequilibrio entre la respuesta pro inflamatoria – antiinflamatoria; producción exagerada de citocinas con efectos deletéreos a nivel metabólico, inmunológico y hemodinámico; daño endotelial generalizado secundario a mediadores solubles de la inflamación, activación de polimorfo nucleares, isquemia reperfusión y radicales libres de oxígeno con activación de la sintetasa inducible de óxido nítrico por lipopolisacáridos(LPS), factor de necrosis tumoral alfa (FNT), interleucina 1 beta y otros agentes, con la subsecuente producción de óxido nítrico (ON)⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

En la década de 1980 se estableció la identidad entre el factor de relajación derivado del endotelio y el óxido nítrico, y desde entonces ha aparecido una enorme cantidad de literatura relacionada con esta molécula. El óxido nítrico es un radical libre que se transforma en otros óxidos de nitrógeno, como nitrito (NO₂-), dióxido de nitrógeno (NO₂) o su forma catiónica (NO₂⁺), nitrato (NO₃-) y el potente peroxinitrito (ONOO-).

La enzima responsable de la biosíntesis de NO es la NO-sintetasa (NOS), que añade oxígeno molecular al nitrógeno guanídico de la L-arginina y forma óxido nítrico (NO) y L-citrulina. Existen como mínimo 3 isoformas del NOS; Las formas constitutivas son dependientes de Ca²⁺/ calmodulina y producen NO como resultado de estímulos físicos o de la estimulación de receptores: son la de tipo neuronal (NOS-1) y endotelial (NOS-3) así como la NOS inducible (NOS-2) cuya expresión se incrementa por la acción de citocinas pro inflamatorias y endotoxina bacteriana. La actividad NOS-3 suministra niveles constantes de óxido nítrico que mantienen un estado permanente de vasodilatación, reduciendo o atenuando la acción de la noradrenalina, la serotonina o la endotelina (9).

El óxido nítrico también está involucrado en la respuesta inflamatoria. La expresión de la NOS-2 durante el proceso inflamatorio incrementa enormemente la producción de óxido nítrico. El origen de la gran cantidad de óxido nítrico durante la inflamación no está claramente establecido, pero procede probablemente de diversos tipos celulares como macrófagos, neutrófilos y las propias células vasculares. La evidencia parece indicar que el óxido nítrico no es citotóxico por sí mismo, sino que son compuestos de interacción del óxido nítrico con otros radicales libres los que son finalmente lesivos.

Uno de los compuestos más agresivos es el peroxinitrito (ONOO-) que se forma por la reacción del óxido nítrico con el anión súper óxido (O₂⁻), el (ONOO-) produce a su vez ácido peronitroso (ONOOH) que a su vez se descompone en NO₂⁻ y OH (radical hidroxilo). Estos radicales son altamente reactivos y capaces de iniciar la peroxidación lipídica. De este modo el óxido nítrico muestra un efecto dual: cuando es sintetizado por las enzimas constitutivas regula estrechamente el tono vascular, pero cuando se produce en grandes cantidades debido a la expresión de la NOS-2 su efecto es potencialmente deletéreo (10)

El óxido nítrico actúa de manera paracrina y autocrina una vez formado, dado que se difunde rápidamente al lugar de acción, donde interactúa con moléculas específicas que contienen hierro en grupos hemo o en complejos hierro-tiol. La

diana más importante del óxido nítrico es la guanilato – ciclasa soluble que al unirse al grupo hemo activa la enzima incrementando la concentración de guanosin monofosfato cíclico (cGMP) formado a partir de guanosin trifosfato (GTP). El cGMP es el principal mediador en la acción del óxido nítrico. Induce relajación de las células musculares lisas mediante un complejo mecanismo que involucra la actividad de una proteincinasa específica dependiente de cGMP, la proteincinasa G (PKG) (10) (11)

El óxido nítrico, a pesar de ser una molécula muy reactiva y, como consecuencia tener una semivida de eliminación muy corta en los fluidos biológicos, es capaz de provocar efectos remotos y de larga duración en el sistema cardiovascular. Esto puede explicarse por un transporte o almacenamiento local del óxido nítrico. El óxido nítrico puede almacenarse en forma de nitrosoderivados, por ejemplo con la hemoglobina o con moléculas que contengan grupos tiol y liberarse o transferirse posteriormente por transnitrosilación a moléculas pequeñas con grupos SH para finalmente ser transferido a proteínas efectoras como los canales de K⁺ (12)

En el choque séptico el ON juega un papel fundamental como mediador de vasodilatación periférica y depresión miocárdica. La producción continua y exagerada de éste, condiciona el estado hiperdinámico asociado a depresión contráctil e hipotensión arterial, que llega a ser refractario a la reanimación agresiva con líquidos y al uso de inotrópicos y aminas presoras.

Esto a su vez se asocia a gran disminución de la concentración de oxígeno sistémico que de no controlarse evoluciona a daño tisular irreversible y disfunción orgánica múltiple (DOM). Por este motivo se han utilizado en modelos experimentales y clínicos, inhibidores de la sintetasa de ON o de la guanilato-ciclasa, que es el segundo mensajero del ON, observando en ambos, reversión del deterioro hemodinámico, pero con poco impacto en la supervivencia, debido al uso de éstos en fases avanzadas de choque séptico en las cuales hay DOM.(13)

El Azul de Metileno (bis-dimetilamonio cloruro de fenazatonio trihidratado), es un potente inhibidor de la forma soluble de la guanilato-ciclasa, la cual es el segundo mensajero del ON. Dado que la guanilato-ciclasa es el mensajero del ON, la inhibición de ésta por el Azul de Metileno, revierte los efectos hemodinámicos inducidos por éste, respetando los efectos fisiológicos y que son independientes de la guanilato-ciclasa.

Otros mecanismos positivos del Azul de Metileno en el paciente con choque séptico son: a) La regulación en la producción de eicosanoides por las células endoteliales y b) la inhibición de la súper óxido dismutasa.

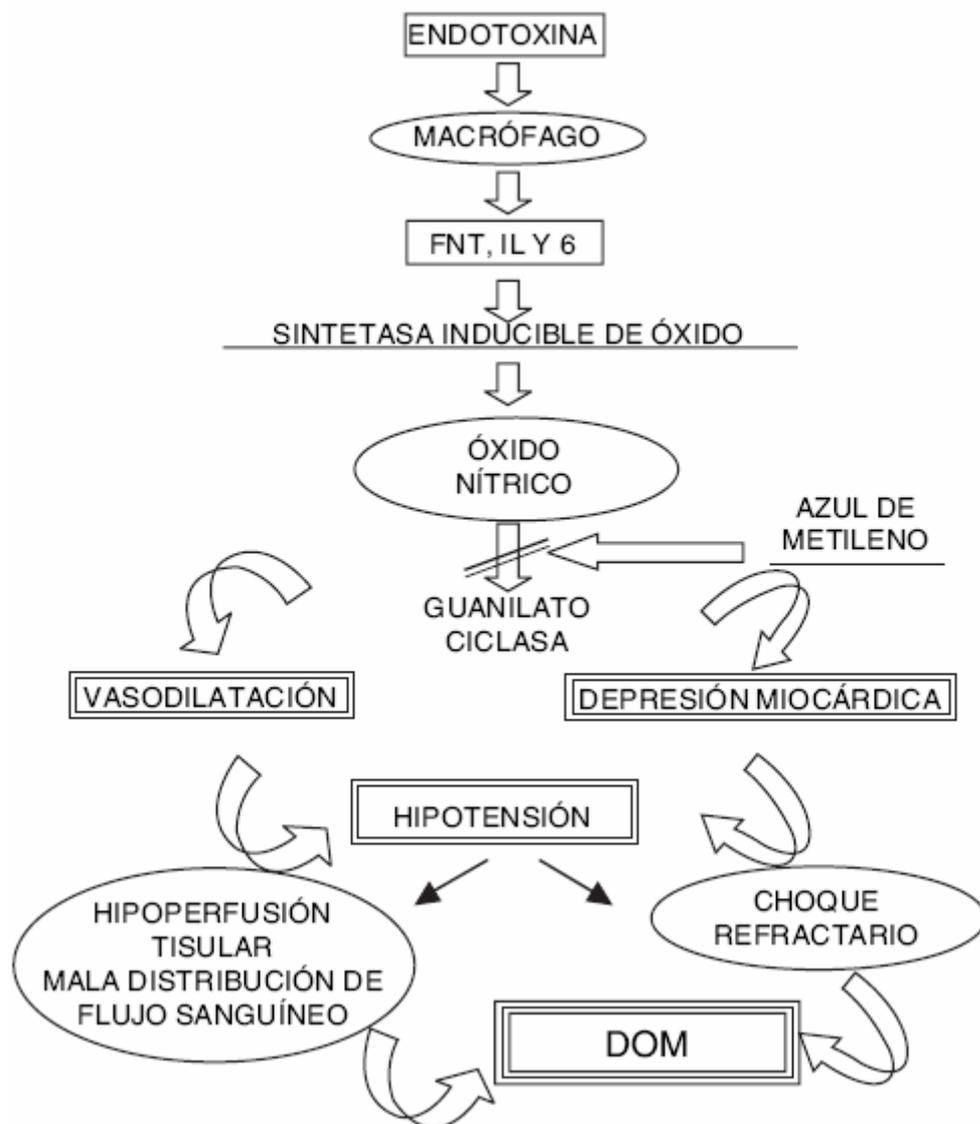
En modelos animales se ha demostrado que el Azul de Metileno revierte la pérdida de la respuesta vascular de anillos aórticos tratados con endotoxina, y la depresión miocárdica inducida por lipopolisacárido, interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (FNT). En base a lo anterior Schneider en 1992 fue el primero en utilizar azul de metileno en enfermos con choque séptico reportando mejoría del estado hemodinámico, lo cual fue corroborado posteriormente por Preiser.

A partir de los estudios anteriores se realizaron ensayos clínicos con grupos pequeños de enfermos en choque séptico y DOM, en los cuales se utilizaron dosis únicas de Azul de Metileno y en los cuales se valoró la evolución hemodinámica aguda posterior a la aplicación de éste. La respuesta hemodinámica que se encontró, se puede resumir en lo siguiente: incremento de la presión arterial media (PAM) y del índice de resistencias periféricas sistémicas (IRVS), con mejoría de la eficiencia cardíaca manifestada por incremento del Índice de volumen latido (IVL) y menor requerimiento de inotrópico. A pesar de la mejoría hemodinámica la mortalidad no fue modificada debido a la utilización tardía del Azul de Metileno.

La modificación en este protocolo de estudio, en relación a los esquemas terapéuticos descritos por otros autores, podría ser que además del iniciar de manera temprana el uso del Azul de metileno en la sepsis severa, éste se utilice en infusión continua durante un periodo de 12 horas a una dosis de 1 -2 mg Kg.⁽¹⁴⁾ Esto lo consideramos de mucha trascendencia, dado que como ya se ha demostrado en estudios experimentales, la síntesis de ON en pacientes con choque séptico es en pulsos continuos, por lo tanto se requiere de un bloqueo de la guanilato-ciclasa por un lapso de tiempo razonable mientras se logra el equilibrio pro inflamatorio-antiinflamatorio y de esta manera la inactivación de la sintetasa inducible.

Lograr una pronta estabilidad hemodinámica y un buen aporte de oxígeno a los tejidos periféricos mediante el uso de Azul de Metileno, junto con la erradicación temprana y oportuna del foco infeccioso, pueden ser claves en este grupo de pacientes para evitar la evolución a un estado de choque persistente, desequilibrio proinflamatorio-antiinflamatorio y la progresión a DOM.

A diferencia de los análogos de la L-arginina, que son inhibidores de la sintetasa de ON, el Azul de Metileno no tiene los efectos deletéreos de éstos, dado que no bloquea ninguna de las isoformas de sintetasa de ON y únicamente revierte los efectos mediados por guanilato-ciclasa como son los Hemodinámicas, lo cual hace que el AM sea una alternativa terapéutica útil en sepsis cuando aún no se instala la DOM ⁽¹⁵⁾



OBJETIVOS

GENERAL:

- Evaluar el Comportamiento Hemodinamico al utilizar Azul de Metileno en la Sepsis Severa.

ESPECIFICOS:

- Describir el comportamiento Hemodinamico al utilizar Azul de Metileno en pacientes con Sepsis Severa.
- Valorar el Beneficio en la utilización del Azul de Metileno en pacientes con Sepsis Severa.
- Comparar La Mortalidad entre el grupo en estudio versus el grupo con tratamiento habitual.

HIPOTESIS

HIPOTESIS Ho: ¡La Administración de Azul de Metileno, Bloqueador de la Guanilato Ciclasa, revierte el Deterioro Hemodinamico en la Sepsis Severa y la Evolución a Choque Séptico Refractario y Disfunción Orgánica Múltiple¡

JUSTIFICACIÓN

Se estima que la incidencia de sepsis ha ido en aumento de 73.6 por cada 100,000 habitantes en 1979 a 175.9 por cada 100,000 habitantes en 1999. Este aumento puede ser debido al aumento de uso de fármacos citotóxicos e inmunosupresores, el aumento de la edad de la población, el aumento de infecciones por gérmenes resistentes a antibióticos y el aumento en el uso de dispositivos invasivos, como catéteres intravasculares.

En 1986 se reportaban 400,000 nuevos casos de sepsis, de los cuales 160,000, es decir, 40% desarrollaba choque séptico y disfunción orgánica múltiple; falleció 80% de ellos. Estadísticas más recientes de 1998 indican que la situación no se ha modificado en forma importante, aún 25% de los pacientes que ingresa a las unidades de terapia intensiva lo hace por choque séptico y la mortalidad aún es superior a 50%, lo que es poco alentador, dado que ha habido avances importantes en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y sus complicaciones: el estado del choque y la disfunción orgánica múltiple, que se cuenta con antibióticos más potentes, que son más agresivos para utilizar procedimientos quirúrgicos en el manejo de los procesos infecciosos y existen mejores equipos para vigilar y apoyar las funciones vitales.

La mortalidad a 30 días de los pacientes con sepsis continua siendo mayor al 20% y con sepsis severa es de 30 a 50%; cifras que contrastan con la mortalidad a 30 días de los pacientes con accidente vascular cerebral (12 a 19%) y los pacientes con infarto agudo al miocardio (8%).

La sepsis es la segunda causa de muerte en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos no coronarios y es la décima causa de muerte global a nivel mundial. Además de esto, los pacientes que han sufrido episodios de sepsis tienen una calidad de vida disminuida.

En 1979, de los pacientes que sobrevivían, el 78.5% eran dados de alta; cifra que ha disminuido a 56.4% en el año 2000, aumentando el porcentaje de los sobrevivientes que son trasladados a centros de rehabilitación de 16.8% a 31.8% con un aumento progresivo de los costos. Las cifras de mortalidad aumentan a medida que aumenta la gravedad clínica del paciente, una mortalidad de 7% con SIRS, 16% con sepsis, 20% con sepsis severa y 46% con choque séptico.

A medida que aumentan los criterios de SRIS (de 2 a 4) la incidencia de sepsis aumenta al igual que la mortalidad. En algunos estudios se ha encontrado una alta prevalencia de criterios de SRIS y sepsis en unidades de cuidados intensivos.

Hay suficientes evidencias experimentales en animales y en humanos, que la sepsis induce el incremento en la producción de óxido nítrico por diversas vías y que esta molécula, al difundir a las células,

incrementa los niveles de GMP cíclico, altera el metabolismo de calcio en los vasos y en el músculo cardíaco, causando disfunción vascular y miocárdica, que dinámicamente se manifiestan como vasodilatación, depresión contráctil, hipotensión y choque. Así mismo, se ha demostrado que el exceso de óxido nítrico bloquea el funcionamiento de las mitocondrias y altera el metabolismo celular del oxígeno y la producción de energía. Por otro lado, el óxido nítrico tiene otras funciones fisiológicas entre las que se incluyen neurotransmisión central y periférica, regulación de la perfusión tisular en diversos territorios vasculares como el riñón, mesenterio, pulmón etc.; En la función plaquetaria, en el control del volumen renal y como mecanismo de defensa antimicrobiana y antitumoral, funciones que no se conoce con precisión cómo se modifican ante los niveles elevados de óxido nítrico que se produce durante la sepsis.

En modelos de sepsis en animales, se han intentado bloquear los efectos vasculares, cardíacos y metabólicos del óxido nítrico. Se ha intentado bloquear el incremento de óxido nítrico con inhibidores no selectivos de las distintas sintetasas así como con inhibidores selectivos de cada una de ellas, se han utilizado, así mismo, sustancias que aceleran la inactivación y depuración de los radicales producto del metabolismo del óxido nítrico, con malos resultados no tanto en relación a las modificaciones de las alteraciones hemodinámicas y metabólicas, sino en que no se modifica la supervivencia.

En vista de lo anterior, desarrollamos este estudio, en pacientes con sepsis severa en los que hubo una pobre respuesta al manejo con volumen, inotropicos y aminas presoras y en los cuales utilizamos azul de metileno que es un bloqueador de la guanilato ciclasa.

MATERIAL Y METODOS.

Este estudio fue aprobado por la comisión de ética, bioseguridad e investigación del hospital general de la villa, perteneciente a la secretaria de salud del Distrito Federal como una investigación de riesgo mínimo, además de obtener el consentimiento informado por escrito de cada familiar responsable del paciente sometido a estudio.

Para la elección de la población se revisaron el numero de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con el Diagnostico de Sepsis Severa en el mismo periodo de estudio de un año anterior y obtener el numero necesario para llevar a cabo esta tesis. Se incluyeron un total de 30 pacientes, los cuales de manera aleatoria fueron asignados a uno de los dos grupos de tratamiento. Se propuso una $p > 0.050$ como estadísticamente significativa para el presente estudio.

Al primer grupo, asignado como A se le administro azul de metileno a una dosis de 1-2 mg. Por kilogramo de peso por vía oral y al grupo B solo se le observo su evolución hemodinámica sin que se ministrara el medicamento de estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Hipotensión arterial refractaria a líquidos y que requirieron de apoyo de aminos.
2. Dificultad respiratoria caracterizada por PO₂ menor de 60 o PCO₂ mayor de 32 mmhg
3. Acidosis metabólica o láctica
4. Paciente con Hoja de consentimiento informado firmado por familiar responsable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Paciente con cardiopatía previa
2. Paciente con hepatopatía preexistente
3. Paciente con patología renal
4. Paciente con enfermedad Terminal

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
2. Pacientes con choque séptico refractario o en fase hipodinamica.

DETERMINACIÓN DE VARIABLES

La determinación de las variables o propiedades específicas de los sujetos u objetos de estudio que se midieron en el presente estudio fueron las siguientes:

INDEPENDIENTES:

- sepsis severa: Es la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, cuando no existe infección comprobada o sospechada no se puede hablar de sepsis. La infección es el proceso patológico secundario a la invasión de tejido, líquido o cavidad normalmente estéril por microorganismos patógenos, la cual cursa con disfunción orgánica y no responde a infusión de líquidos.
- Azul de metileno: Potente inhibidor de la forma soluble de la guanilato-ciclasa, la cual es el segundo mensajero del Oxido Nítrico.

DEPENDIENTES:

Estado hemodinámico: caracterizado por las siguientes constantes vitales:

1. Presión Venosa Central (PVC)
2. Presión Arterial Media (PAM)
3. Gasto Cardíaco (GC)
4. Índice Cardíaco (IC)
5. Volumen Latido (VL)
6. Índice de Volumen Latido (IVL)
7. Resistencias Vasculares Periféricas (RPT)
8. Índice de Resistencias Vasculares Totales (IRPT)
9. Consumo de Oxígeno (VO₂)
10. Disponibilidad de Oxígeno (DO₂).

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIBLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
FC	DEPENDIENTE	No de latidos cardiacos en 1 minuto	Cuantitativa ordinal	60 a 100 lpm
PVC	DEPENDIENTE	Presión venosa central	Cuantitativa ordinal	8 a 12 cm de agua
PAM	DEPENDIENTE	Presión arterial media	Cuantitativa ordinal	60 a 150 mmHg
GC	DEPENDIENTE	Cantidad de sangre eyectada en 1 minuto	Cuantitativa ordinal	3 a 5 litros/min
IC	DEPENDIENTE	Cantidad de sangre eyectada en 1 minuto por SCT	Cuantitativa ordinal	2.5 a 3.5 litros/min
VL	DEPENDIENTE	Volumen de sangre que expulsa el corazón en 1 minuto	Cuantitativa ordinal	50 a 70 ml/latido
IVL	DEPENDIENTE	Volumen de sangre que expulsa el corazón en 1 minuto por SCT	Cuantitativa ordinal	40 a 50 ml/latido
RPT	DEPENDIENTE	Fuerza que se opone a la presión del flujo	Cuantitativa ordinal	1200 a 1400 dinas
IRPT	DEPENDIENTE	Fuerza que se opone a la presión del flujo por SCT	Cuantitativa ordinal	1760 a 2600 dinas
VO2	DEPENDIENTE	Consumo de O2	Cuantitativa ordinal	250 ml/min
DO2	DEPENDIENTE	Disponibilidad de O2	Cuantitativa ordinal	950 a 1150 ml/min

Esta tesis, un estudio observacional, comparativo, longitudinal, prospectivo, clínico controlado, fue aprobado por el comité de ética, bioseguridad e investigación del hospital general de la villa perteneciente a la secretaria de salud del distrito federal; el cual se llevo a cabo del 1º de mayo al 1º de julio del año 2007.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de manera aleatorizada simple: todo aquel paciente que durante su estancia en terapia intensiva desarrollo sepsis severa en los días lunes, miércoles y viernes integro al grupo A, los cuales además de contar con tratamiento medico establecido según las guías de sobreviviedo a la sepsis del año 2003 se les administro azul de metileno a dosis de 1 a 2 ml por kilogramo de peso en infusión continua por vía oral; mientras que el grupo B fue conformado por pacientes que fueron diagnosticados con sepsis severa en los días martes, jueves y sábados; solo se ministro tratamiento convencional sin azul de metileno.

Ambos grupos se evaluaron mediante taller Hemodinamico por método indirecto de Fick a las 0, 4, 8 y 12 horas, tiempo en que se administro azul de metileno en el grupo control debido a que como se menciona en párrafos anteriores la producción de oxido nítrico es de manera continua y no en pulsos, siendo 12 horas tiempo suficiente para evaluar el comportamiento hemodinamico de ambos grupos.

Es importante mencionar que los pacientes fueron sometidos previamente a medidas de reanimación según recomendaciones de las guías de sobreviviedo a la sepsis del año 2003. Recomendaciones claves, listadas por categorías y no por jerarquía, que incluyen reanimación temprana guiada del paciente séptico durante las primeras 6 horas después del reconocimiento de la sepsis; estudios diagnósticos apropiados para determinar los organismos causales antes de iniciar antibióticos; administración temprana de terapia antimicrobiana de amplio espectro; reevaluación de la terapia antibiótica con datos clínicos y microbiológicos para limitar el cubrimiento, cuando sea apropiado; 7-10 días de tratamiento antibiótico guiado por respuesta clínica; control de las fuentes de infección con atención al método que tiene la mejor relación riesgo y beneficio; equivalencia de resucitación con coloides y cristaloides; cargas agresivas de volumen para reestablecer la presión media de llenado circulatorio; predilección por vasopresores como la dopamina y la norepinefrina; evitar el uso de dopamina a bajas dosis para nefroprotección; consideración de terapia inotrópica con dobutamina en algunas situaciones clínicas; evitar el uso de aporte supranormal de oxígeno como un objetivo del tratamiento; terapia con esteroides en dosis de estrés para choque séptico; uso de proteína C activada recombinante en pacientes con sepsis severa y en alto riesgo de muerte; con resolución de la hipoperfusión tisular y en la ausencia de enfermedad coronaria o hemorragia aguda, buscando como objetivo una hemoglobina de 7-9 g/dL;

uso apropiado de plasma fresco congelado y plaquetas; uso de una estrategia con volumen corriente bajo y limitación de la presión de plateau inspiratoria para lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda; aplicación del mínimo de presión positiva de fin de expiración en lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda; posición semiacostada en la cama a menos que se contraindique; protocolos para destete y analgesia/sedación con interrupciones diarias y disminución del grado de profundidad; evitar el uso de bloqueadores neuromusculares, en lo posible; mantenimiento de niveles de glucosa <150 mg/dL después de la estabilización inicial; la equivalencia entre la hemofiltración veno-venosa continua y la hemodiálisis intermitente; ausencia de utilidad en el uso de bicarbonato para un pH sérico ≥ 7.15 ; uso de profilaxis para trombosis venosa profunda y úlceras de estrés; y consideración para el retiro del soporte vital cuando sea apropiado.

Resultados

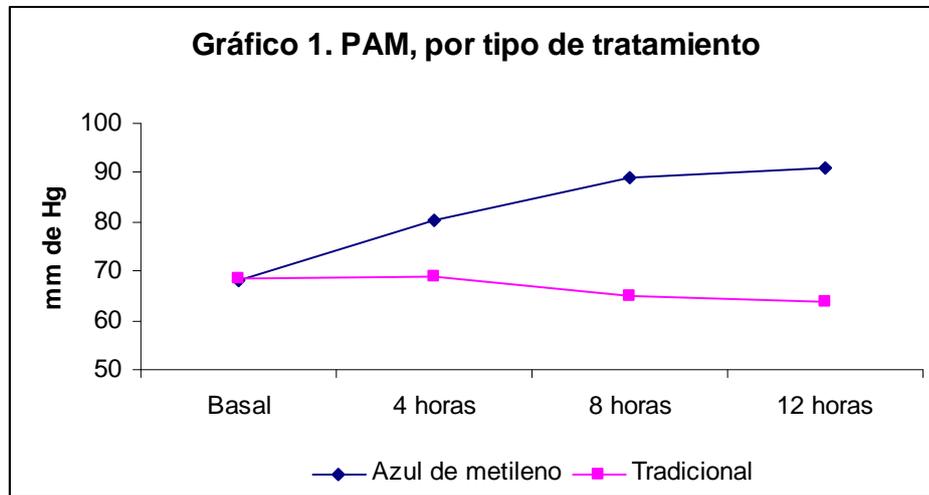
Se efectuó un estudio observacional, comparativo, longitudinal, prospectivo, clínico controlado, que fue aprobado por el Comité de Ética, Bioseguridad e Investigación del Hospital General de la Villa perteneciente a la Secretaría de Salud del Distrito Federal, con pacientes que cursaron con sepsis grave, integrados en dos grupos de tratamiento: uno, conformado por 15 pacientes, al que se le aplicó tratamiento con Azul de Metileno (AM) a dosis de 1 a 2 mL por kilogramo de peso en infusión continua por vía oral y otro grupo de tratamiento, también integrado por 15 pacientes al que se le manejo de la manera habitual, sin aplicación de Azul de Metileno. Los resultados se muestran en los cuadros 1 a 16 y en los gráficos 1 a 13

En el cuadro 1 y gráfico 1 se observa el comportamiento de la Presión Arterial Media (PAM). Ambos grupos de pacientes inician el tratamiento con cifras similares de PAM y sin diferencia significativa (68.13 vs 68.53 mm de Hg, $p = .919$). El grupo de pacientes tratado con AM incrementa los valores de la PAM, mientras que el grupo que no recibió AM prácticamente se mantiene con las mismas cifras basales e incluso disminuye ligeramente el valor final respecto del inicial (-4.60), lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (22.67). En las tres mediciones subsecuentes a la basal hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Al analizar el comportamiento de la PAM al interior de cada grupo se observa que los pacientes tratados con AM muestran diferencia significativa en el total de las mediciones ($F = 27.493$, $p < .001$), así como una tendencia a incrementar de manera consistente el valor de la PAM ($r = .738$, $p < .001$), lo que no sucede en el grupo de pacientes que no recibieron AM, donde tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente no significativos, $p = .575$ y $.197$, respectivamente. Esto muestra que el grupo de pacientes que recibieron el AM muestran mejoría consistente en los valores de la PAM, variable que en los pacientes con sepsis tiende a mostrar valores menores a 60 mm de Hg y por tanto complicar la condición hemodinámica de tales pacientes.

Cuadro 1. Presión arterial media, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
PAM			
Basal	68.13 ± 8.41	68.53 ± 12.60	t = -.102, p = .919, ns
4 horas	80.27 ± 8.63	69.00 ± 11.53	t = 3.029, p = .005
8 horas	89.07 ± 6.33	64.93 ± 12.22	t = 6.794, p = .000
12 horas	90.80 ± 7.03	63.93 ± 11.78	t = 7.584, p = .000
Diferencia inicio -final	22.67 ± 11.85	-4.60 ± 15.74	t = 5.360, p = .000
Anova	F = 27.493, p = .000	F = .669, p = .575, ns	
Tendencia lineal	r = .738, p = .000	r = -.169, p = .197, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



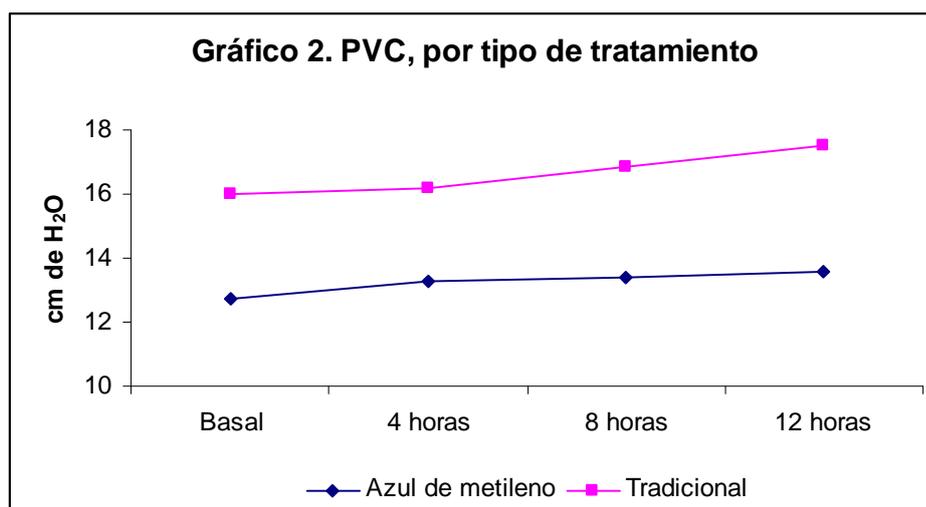
En el cuadro 2 y gráfico 2 se observa el comportamiento de la Presión Venosa Central (PVC). Ambos grupos de pacientes inician el tratamiento con cifras diferentes de PVC, con diferencia significativa entre ambos (12.73 vs 16.00 cm de H₂O, p < .05). El grupo de pacientes tratado con AM incrementa ligeramente los valores de la PVC, mientras que el grupo que no recibió AM los aumenta de manera más importante, con una diferencia en el valor final respecto del inicial de 1.53, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (0.87), aunque en este caso no hay diferencias estadísticamente significativas (p = .658). En las cuatro mediciones hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Al analizar el comportamiento de la PVC al interior de cada grupo, se observa que tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente no significativos para ambos grupos de

tratamiento. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores de PVC, aunque tienden a mantenerse elevados e incluso no disminuyen durante las 12 horas de tratamiento.

Cuadro 2. Presión venosa central, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
PVC			
Basal	12.73 ± 4.51	16.00 ± 2.45	t = -2.465, p = .020
4 horas	13.27 ± 3.56	16.20 ± 2.81	t = -2.508, p = .018
8 horas	13.37 ± 1.54	16.87 ± 2.85	t = -4.184, p = .000
12 horas	13.60 ± 2.13	17.53 ± 4.10	t = -3.295, p = .003
Diferencia inicio -final	.87 ± 4.05	1.53 ± 4.12	t = -.447, p = .658, ns
Anova	F = .202, p = .895, ns	F = .748, p = .528, ns	
Tendencia lineal	r = .098, p = .454, ns	r = .192, p = .142, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



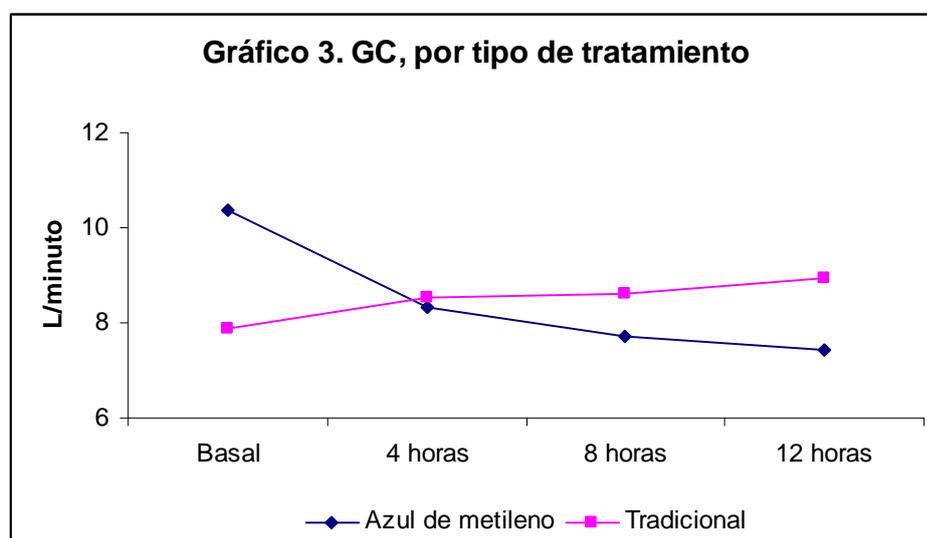
En el cuadro 3 y gráfico 3 se observa el comportamiento del Gasto Cardíaco (GC). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con cifras similares de GC y sin diferencia estadísticamente significativa (10.347 vs 7.880 litros por minuto, p = .132), aunque cabe señalar que el grupo que recibió AM inicia con valores clínicamente más elevados que el de los pacientes sujetos al tratamiento tradicional. El grupo de pacientes tratado con AM disminuye los valores del GC, mientras que el grupo que no recibió AM aumenta el valor final respecto del inicial (1.060), lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (-2.900) y aunque no hay diferencias significativas en ninguna de las cuatro mediciones, si

las hay entre ambos grupos de tratamiento para esta última variables ($p = .001$). Al analizar el comportamiento del GC al interior de cada grupo, se observa que tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente no significativos para ambos grupos de tratamiento. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores de GC e incluso disminuyen durante las 12 horas de tratamiento, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, pero de manera poco importante, ya que los valores se mantienen fuera de rango (3 a 5 litros por minuto)

Cuadro 3. Gasto cardíaco, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
GC			
Basal	10.347 ± 4.779	7.880 ± 3.879	t = 1.552, p = .132, ns
4 horas	8.320 ± 2.452	8.527 ± 3.723	t = -.180, p = .859, ns
8 horas	7.733 ± 2.399	8.613 ± 4.012	t = -.729, p = .472, ns
12 horas	7.447 ± 2.349	8.940 ± 3.152	t = -1.471, p = .152, ns
Diferencia inicio -final	-2.900 ± 3.430	1.060 ± 2.515	t = -3.606, p = .001
Anova	F = 2.559, p = .064, ns	F = .215, p = .885, ns	
Tendencia lineal	r = -.318, p = .013, ns	r = .101, p = .441, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



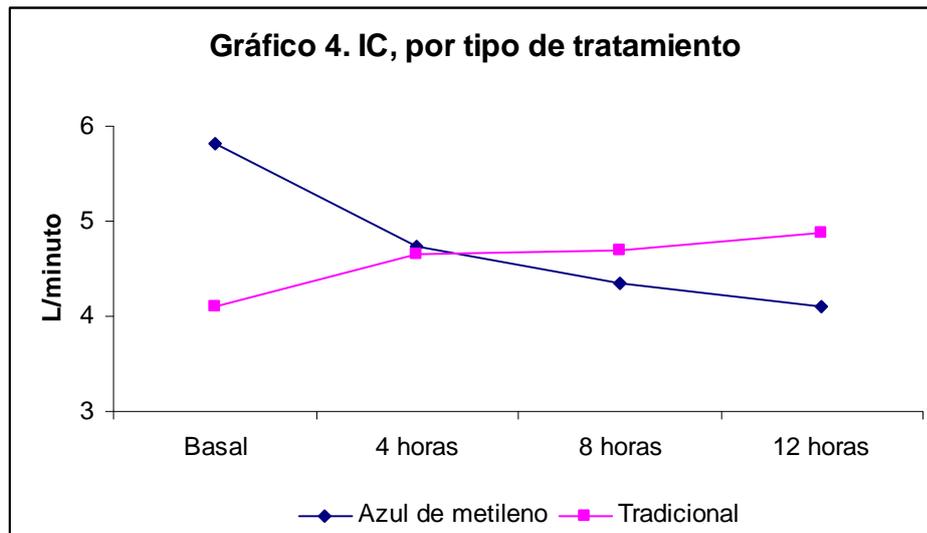
En el cuadro 4 y gráfico 4 se observa el comportamiento del Índice Cardíaco (IC). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores por arriba de lo normal, mostrando la cifra más elevada el grupo de pacientes que recibiría

AM y con diferencia estadísticamente significativa (5.820 vs 4.093 litros por minuto, $p < .05$). El grupo de pacientes tratado con AM disminuye los valores del IC, mientras que el grupo que no recibió AM prácticamente los mantiene estables, con un valor final respecto del inicial de sólo .787, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (-1.720) y aunque no hay diferencias significativas en ninguna de las tres mediciones subsecuentes a la basal, si las hay entre ambos grupos de tratamiento para esta última variables ($p < .001$). Al analizar el comportamiento del IC al interior de cada grupo, se observa que los pacientes tratados con AM muestran diferencia significativa en el total de las mediciones ($F = 3.518$, $p < .05$), así como una tendencia a disminuir de manera consistente el valor del IC ($r = -.375$, $p < .05$), lo que no sucede en el grupo de pacientes que no recibieron AM, donde tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente no significativos, $p = .639$ y $.230$, respectivamente. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores de IC e incluso disminuyen durante las 12 horas de tratamiento, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, pero de manera poco importante, ya que los valores se mantienen fuera de rango (3 a 5 litros por minuto)

Cuadro 4. Índice cardíaco, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
IC			
Basal	5.820 ± 2.430	4.093 ± 1.531	t = 2.329, p = .027
4 horas	4.733 ± 1.231	4.647 ± 1.824	t = .153, p = .880, ns
8 horas	4.340 ± 1.049	4.687 ± 2.039	t = -.586, p = .563, ns
12 horas	4.100 ± 1.161	4.880 ± 1.504	t = -1.590, p = .123, ns
Diferencia inicio -final	-1.720 ± 1.940	.787 ± 1.240	t = -4.216, p = .000
Anova	F = 3.518, p = .021	F = .567, p = .639, ns	
Tendencia lineal	r = -.375, p = .003	r = .157, p = .230, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.

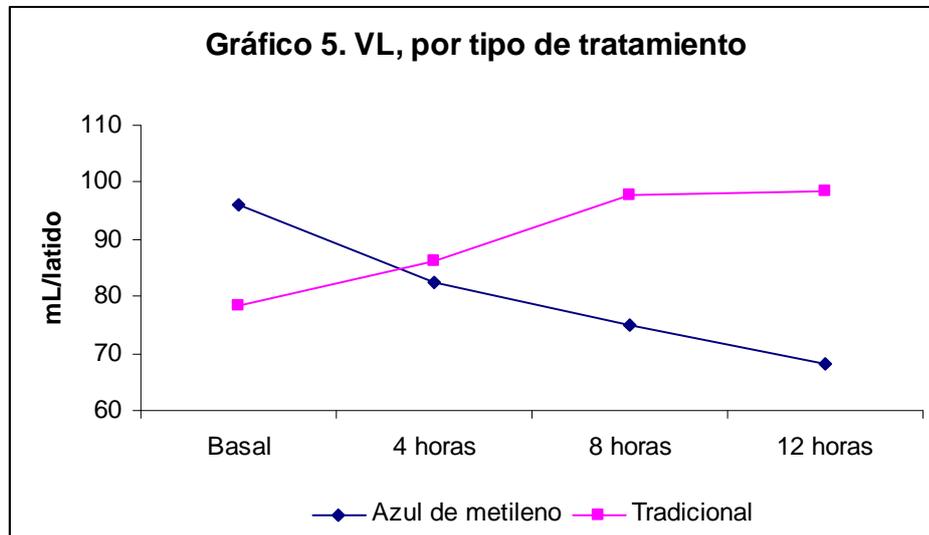


En el cuadro 5 y gráfico 5 se observa el comportamiento del Volumen Latido (VL). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores por arriba de lo normal, mostrando la cifra más elevada el grupo de pacientes que recibiría AM y sin diferencia estadísticamente significativa (95.9 vs 78.267 mL por latido, $p = .365$). El grupo de pacientes tratado con AM disminuye los valores del VL, mientras que el grupo que no recibió AM los incrementa de manera considerable, con un valor final respecto del inicial de 20.0, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (-27.633) y aunque no hay diferencias significativas en ninguna de las cuatro mediciones efectuadas durante el estudio, si las hay entre ambos grupos de tratamiento para esta última variables ($p < .05$). Al analizar el comportamiento del VL al interior de cada grupo, se observa que tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente no significativos, para ambos grupos de tratamiento. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores de VL, que disminuyen durante las 12 horas de tratamiento e incluso alcanzan valores normales al término del mismo (68.267 mL por latido), lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben AM y que incluso incrementan de manera considerable los valores de este indicador.

Cuadro 5. Volumen latido, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
VL			
Basal	95.900 ± 68.271	78.267 ± 29.171	t = .920, p = .365, ns
4 horas	82.573 ± 44.400	86.067 ± 40.884	t = -.224, p = .824, ns
8 horas	75.060 ± 26.008	97.600 ± 57.241	t = -1.388, p = .176, ns
12 horas	68.267 ± 18.892	98.267 ± 42.734	t = -2.487, p = .019, ns
Diferencia inicio -final	-27.633 ± 56.641	20.000 ± 28.755	t = -2.904, p = .007
Anova	F = 1.098, p = .358, ns	F = .732, p = .537, ns	
Tendencia lineal	r = -.232, p = .074, ns	r = .186, p = .155, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



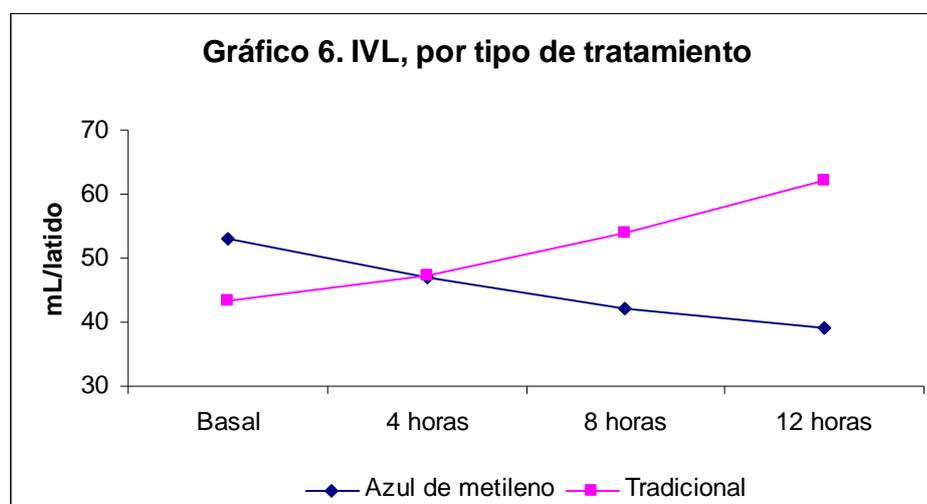
En el cuadro 6 y gráfico 6 se observa el comportamiento del Índice de Volumen Latido (IVL). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores similares y cercanos a lo normal, mostrando la cifra más elevada el grupo de pacientes que recibiría AM y sin diferencia estadísticamente significativa (53.033 vs 43.200 mL por latido, p = .312). El grupo de pacientes tratado con AM disminuye los valores del IVL, mientras que el grupo que no recibió AM los incrementa de manera considerable, con un valor final respecto del inicial de 18.8, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (-14.087) y aunque no hay diferencias significativas en ninguna de las cuatro mediciones efectuadas durante el estudio, si las hay entre ambos grupos de tratamiento para esta última variables (p < .05). Al analizar el comportamiento del IVL al interior de cada grupo,

se observa que la ANOVA muestra valores estadísticamente no significativos para ambos grupos de tratamiento, no así el valor de la tendencia lineal, que no es significativo en el grupo que recibió AM, pero si lo es en el otro grupo de pacientes ($p < .05$), lo cual revela que la tendencia a empeorar los valores de IVL en los pacientes que no reciben AM es más consistente que la tendencia a mejorar tales valores en los pacientes que si reciben el tratamiento con AM. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores de IVL, que disminuyen durante las 12 horas de tratamiento e incluso alcanzan valores normales al inicio del mismo (46.940 mL por latido), lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben AM y que incluso incrementan de manera considerable y consistente los valores de este indicador.

Cuadro 6. Índice de volumen latido, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
IVL			
Basal	53.033 ± 33.902	43.200 ± 14.703	t = 1.031, p = .312, ns
4 horas	46.940 ± 22.383	47.267 ± 20.927	t = -.041, p = .967, ns
8 horas	42.033 ± 12.778	53.933 ± 31.862	t = -1.343, p = .190, ns
12 horas	38.947 ± 9.829	62.000 ± 31.584	t = -2.699, p = .012, ns
Diferencia inicio -final	-14.087 ± 29.171	18.800 ± 24.742	t = -3.330, p = .002
Anova	F = 1.188, p = .322, ns	F = 1.522, p = .219, ns	
Tendencia lineal	r = -.242, p = .062, ns	r = .272, p = .036	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.

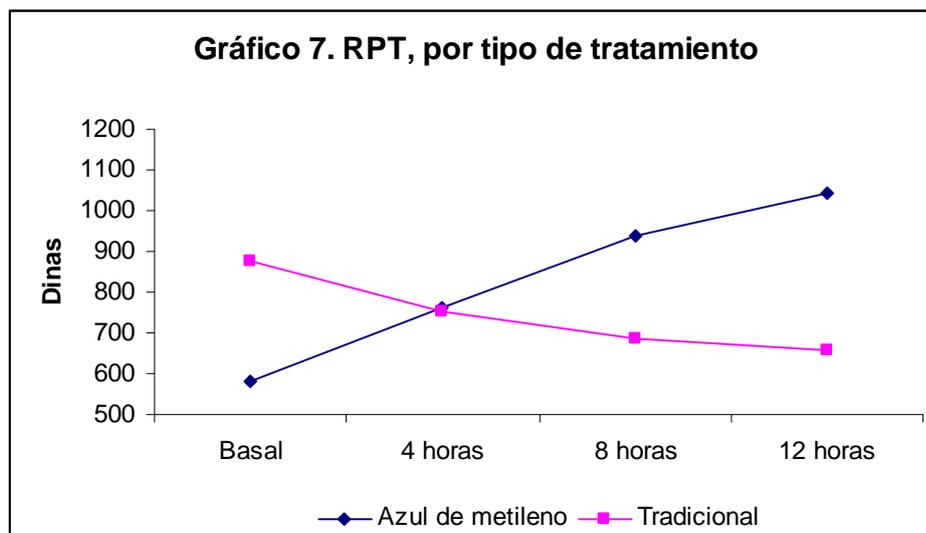


En el cuadro 7 y gráfico 7 se observa el comportamiento de las Resistencias Vasculares Periféricas (RPT). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores fuera de rango (1,200 a 1,400 Dinias), mostrando la cifra más baja el grupo de pacientes que recibiría AM y sin diferencia estadísticamente significativa, aunque muy próxima a ella (583.20 vs 874.13 Dinias, $p = .056$). El grupo de pacientes tratado con AM incrementa los valores del RPT, mientras que el grupo que no recibió AM los disminuye de manera considerable, con un valor final respecto del inicial de -218, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (461.07) y aunque no hay diferencias significativas en las tres primeras mediciones efectuadas durante el estudio, si las hay entre ambos grupos de tratamiento para el final del estudio (12 horas) y para la diferencia inicio-final ($p < .001$, en ambos casos). Al analizar el comportamiento de las RPT al interior de cada grupo, se observa que tanto la ANOVA como el valor de la tendencia lineal muestran valores estadísticamente significativos sólo para grupo de pacientes tratados con AM ($p < .001$, en ambos casos), lo cual revela que la tendencia a mejorar los valores de las RPT en los pacientes que reciben AM es muy consistente. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores de RPT, que se incrementa durante las 12 horas de tratamiento e incluso alcanzan valores cercanos a lo normal al término del mismo (1,044.27 Dinias), lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben AM y que incluso disminuyen de manera considerable los valores de las RPT.

Cuadro 7. Resistencias vasculares periféricas, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
RPT			
Basal	583.20 ± 215.81	874.13 ± 522.07	t = -1.995, p = .056, ns
4 horas	763.33 ± 245.44	750.60 ± 290.86	t = .130, p = .898, ns
8 horas	937.53 ± 303.95	684.93 ± 270.33	t = 2.405, p = .023, ns
12 horas	1044.27 ± 312.20	656.13 ± 246.31	t = 3.780, p = .001
Diferencia inicio -final	461.07 ± 217.07	-218.00 ± 504.50	t = 4.789, p = .000
Anova	F = 8.279, p = .000	F = 1.147, p = .338, ns	
Tendencia lineal	r = .551, p = .000	r = -.231, p = .076, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.

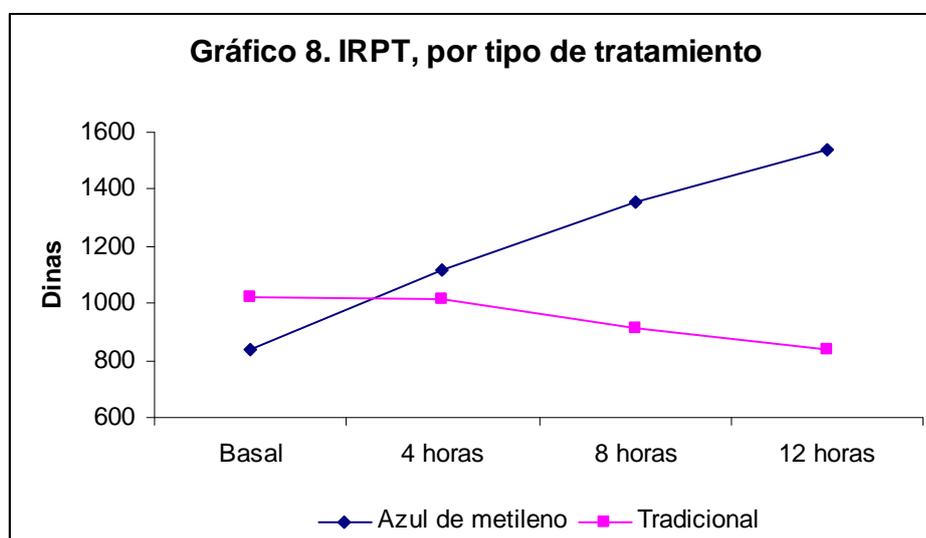


En el cuadro 8 y gráfico 8 se observa el comportamiento del Índice de Resistencias Vasculares Totales (IRPT). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores fuera de rango (1,200 a 1,400 Dinias), mostrando la cifra más baja el grupo de pacientes que recibiría AM y sin diferencia estadísticamente significativa (840 vs 1,019.4 Dinias, $p = .198$). El grupo de pacientes tratado con AM incrementa los valores del IRPT, mientras que el grupo que no recibió AM los disminuye, con un valor final respecto del inicial de -183.33, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (698.60) y aunque no hay diferencias significativas en las dos primeras mediciones efectuadas durante el estudio, si las hay entre ambos grupos de tratamiento para las ocho y 12 horas y para la diferencia inicio-final. Al analizar el comportamiento del IRPT al interior de cada grupo se observa que tanto la ANOVA como el valor de la tendencia lineal muestran valores estadísticamente significativos sólo para el grupo de pacientes tratados con AM ($p < .001$, en ambos casos), lo cual revela que la tendencia a mejorar los valores del IRPT en los pacientes que reciben AM es muy consistente. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores del IRPT, que se incrementa durante las 12 horas de tratamiento, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben AM y que incluso disminuyen de manera considerable los valores de las IRPT

Cuadro 8. Índice de resistencias vasculares totales, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
IRPT			
Basal	840.00 ± 316.83	1019.40 ± 421.06	t = -1.319, p = .198, ns
4 horas	1117.73 ± 356.22	1017.00 ± 340.97	t = .791, p = .435, ns
8 horas	1355.93 ± 400.80	912.40 ± 391.90	t = 3.064, p = .005
12 horas	1538.60 ± 426.64	836.07 ± 304.12	t = 5.193, p = .000
Diferencia inicio -final	698.60 ± 346.57	-183.33 ± 342.31	t = 7.012, p = .000
Anova	F = 9.638, p = .000	F = .876, p = .459, ns	
Tendencia lineal	r = .581, p = .000	r = -.202, p = .122, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.

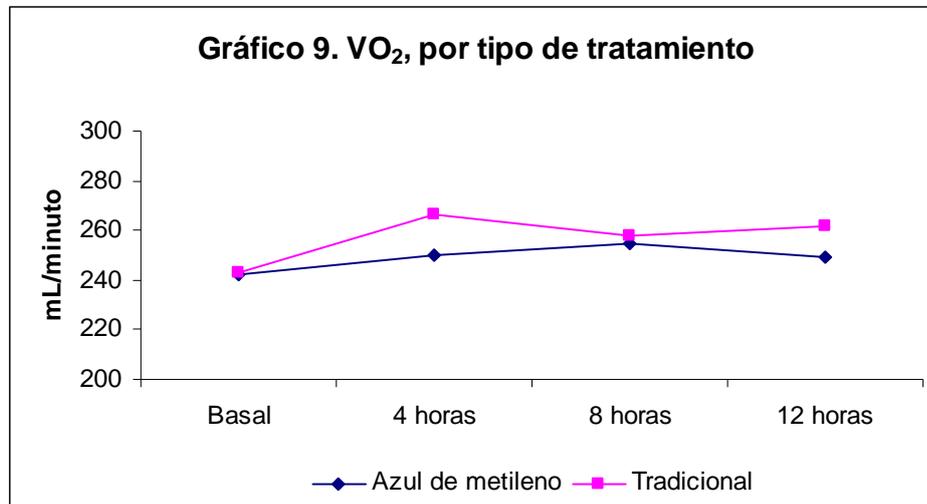


En el cuadro 9 y gráfico 9 se observa el comportamiento del Consumo de Oxígeno (VO_2). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores muy similares y sin diferencia estadísticamente significativa (242.2 vs 243.27 mL/minuto, $p = .958$). En ambos grupos de pacientes aumenta de manera discreta el valor del VO_2 , siendo ligeramente superior en los pacientes que no recibieron AM (6.93 vs 18.6), pero sin diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los tiempos, ni para el análisis de varianza (ANOVA) y tendencia lineal. Los valores de VO_2 no varían de manera importante con la aplicación de AM, se mantuvieron muy cercanos a los valores normales durante todo el estudio en ambos grupos de tratamiento y tuvieron un mayor incremento en el grupo de pacientes que no recibió AM para su tratamiento.

Cuadro 9. Consumo de oxígeno, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
VO ₂			
Basal	242.20 ± 44.78	243.27 ± 64.13	t = -.053, p = .958, ns
4 horas	250.07 ± 36.98	266.27 ± 27.27	t = -1.365, p = .183, ns
8 horas	254.67 ± 49.13	258.13 ± 25.30	t = -.243, p = .810, ns
12 horas	249.13 ± 39.97	261.87 ± 25.30	t = -1.043, p = .306, ns
Diferencia inicio -final	6.93 ± 33.45	18.60 ± 60.68	t = -.652, p = .520, ns
Anova	F = .215, p = .885, ns	F = .974, p = .412, ns	
Tendencia lineal	r = .068, p = .606, ns	r = .137, p = .296, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



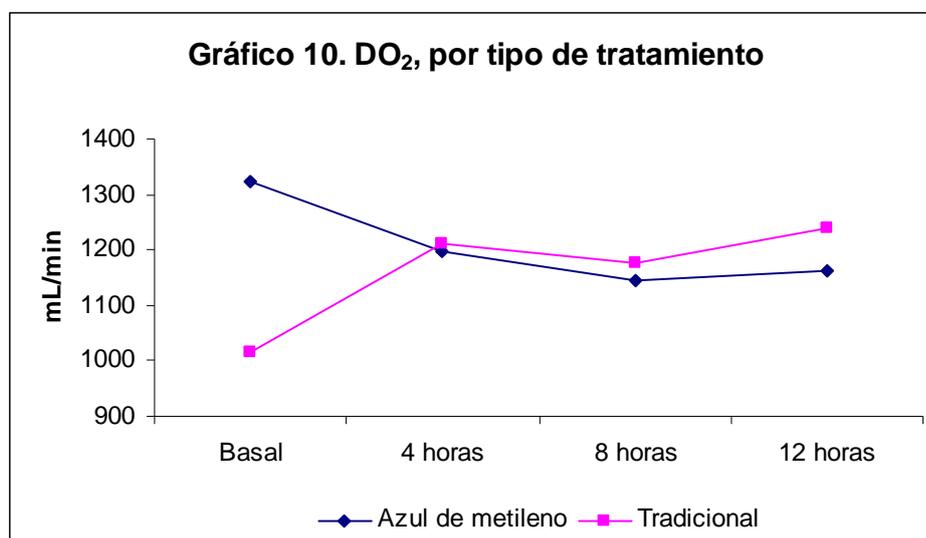
En el cuadro 10 y gráfico 10 se observa el comportamiento de la Disponibilidad de Oxígeno (DO₂). Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores similares y cercanos a lo normal (950 a 1,150 mL/min), mostrando la cifra más elevada el grupo de pacientes que recibiría AM y sin diferencia estadísticamente significativa (1,32.6 vs 1,016.07 mL/min, p = .131). El grupo de pacientes tratado con AM disminuye los valores de la DO₂, mientras que el grupo que no recibió AM los incrementa, con un valor final respecto del inicial de 221.4, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (-160.47) y aunque no hay diferencias significativas en ninguna de las cuatro mediciones efectuadas durante el estudio, si las hay entre ambos grupos de tratamiento para esta última variables (p < .05). Al analizar el comportamiento de la DO₂ al interior de cada grupo, se observa que tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores

estadísticamente no significativos para ambos grupos de tratamiento, lo cual revela que la tendencia a mejorar o empeorar los valores de la DO₂ no es consistente en ninguno de los dos grupos de pacientes que integraron la muestra para esta investigación. El grupo de pacientes que recibió AM muestra mejores valores de DO₂, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben AM y que incrementan los valores de este indicador.

Cuadro 10. Disponibilidad de oxígeno, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
DO ₂			
Basal	1323.60 ± 560.16	1016.07 ± 523.15	t = 1.554, p = .131, ns
4 horas	1197.73 ± 354.38	1212.87 ± 558.00	t = -.089, p = .930, ns
8 horas	1144.33 ± 295.24	1177.53 ± 458.03	t = -.236, p = .815, ns
12 horas	1163.13 ± 416.42	1237.47 ± 468.64	t = -.459, p = .650, ns
Diferencia inicio -final	-160.47 ± 397.03	221.40 ± 367.64	t = -2.733, p = .011
Anova	F = .558, p = .645, ns	F = .588, p = .626, ns	
Tendencia lineal	r = -.146, p = .266, ns	r = .142, p = .278, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



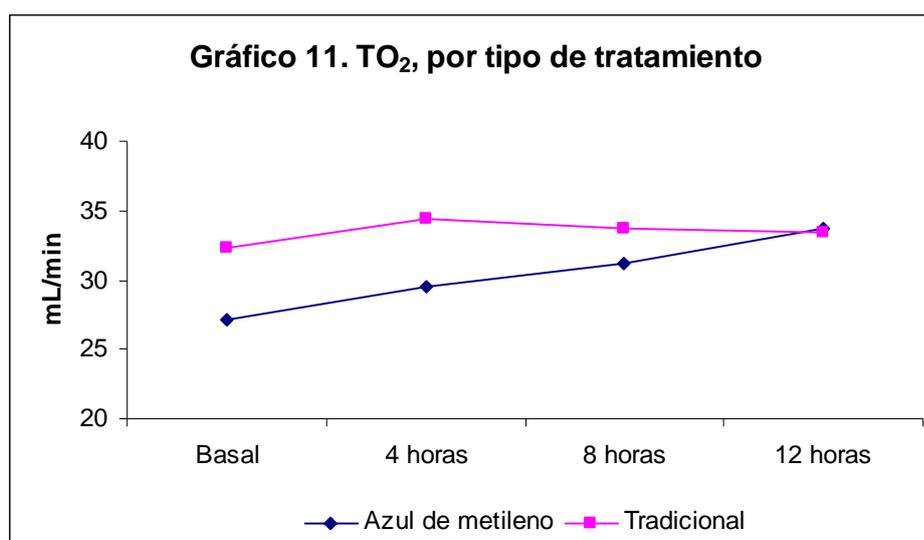
En el cuadro 11 y gráfico 11 se observa el comportamiento del TO₂. Ambos grupos de pacientes inician el estudio con valores similares y sin diferencia estadísticamente significativa (27.2 vs 32.27, p = .303). En ambos grupos de pacientes aumenta de manera discreta el valor del TO₂, siendo ligeramente

superior en los pacientes que recibieron AM (6.53 vs 1.13), pero sin diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los tiempos, ni para el análisis de varianza (ANOVA) y tendencia lineal. Los valores de TO₂ tuvieron un mayor incremento en el grupo de pacientes que recibió AM para su tratamiento.

Cuadro 11. TO₂, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
TO ₂			
Basal	27.20 ± 11.37	32.27 ± 14.85	t = -1.049, p = .303, ns
4 horas	29.53 ± 9.80	34.47 ± 17.75	t = -.942, p = .354, ns
8 horas	31.13 ± 9.78	33.73 ± 17.09	t = -.511, p = .613, ns
12 horas	33.73 ± 7.27	33.40 ± 16.96	t = .070, p = .945, ns
Diferencia inicio -final	6.53 ± 9.49	1.13 ± 9.51	t = 1.557, p = .131, ns
Anova	F = 1.212, p = .314, ns	F = .045, p = .987, ns	
Tendencia lineal	r = .246, p = .058, ns	r = .018, p = .889, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



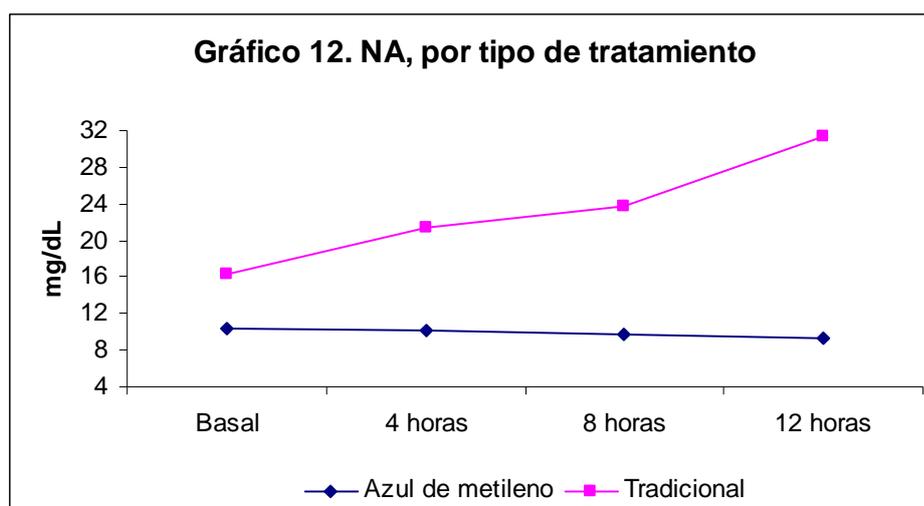
En el cuadro 12 y gráfico 12 se observa el comportamiento de la Noradrenalina (NA). Ambos grupos de pacientes inician el tratamiento con cifras diferentes de NA, con diferencia significativa (10,3 vs 16.25 mg/dL, p < .05). El grupo de pacientes tratado con AM disminuye ligeramente los valores de NA, mientras que el grupo que no recibió AM, los aumenta de manera muy importante, con una diferencia en el valor final respecto del inicial de 15.17, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (-0.99), con diferencia estadísticamente

significativa ($p < .001$). En las cuatro mediciones hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Al analizar el comportamiento de la concentración de NA al interior de cada grupo, se observa que tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente no significativos, para el grupo de pacientes que recibió AM y significativa para el grupo tratado de manera tradicional. El grupo de pacientes que no recibió AM muestra los peores valores de NA, tienden a mantenerse muy elevados e incluso no sólo no disminuyen durante las 12 horas de tratamiento, como ocurre en el grupo de pacientes que recibió AM, sino que aumentan de manera considerable, lo que revela el estado de estrés en el que se mantuvieron los pacientes que no fueron tratados con AM

Cuadro 12. Noradrenalina, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
NA			
Basal	10.300 ± 5.810	16.250 ± 8.635	t = -2.088, p = .048
4 horas	10.243 ± 5.700	21.500 ± 11.350	t = -3.269, p = .003
8 horas	9.671 ± 4.688	23.750 ± 13.295	t = -3.713, p = .001
12 horas	9.314 ± 4.399	31.417 ± 12.738	t = -6.099, p = .000
Diferencia inicio -final	-.99 ± 3.70	15.17 ± 7.91	t = -6.835, p = .000
Anova	F = .117, p = .950, ns	F = 3.510, p = .023	
Tendencia lineal	r = -.079, p = .564, ns	r = .430, p = .002	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.

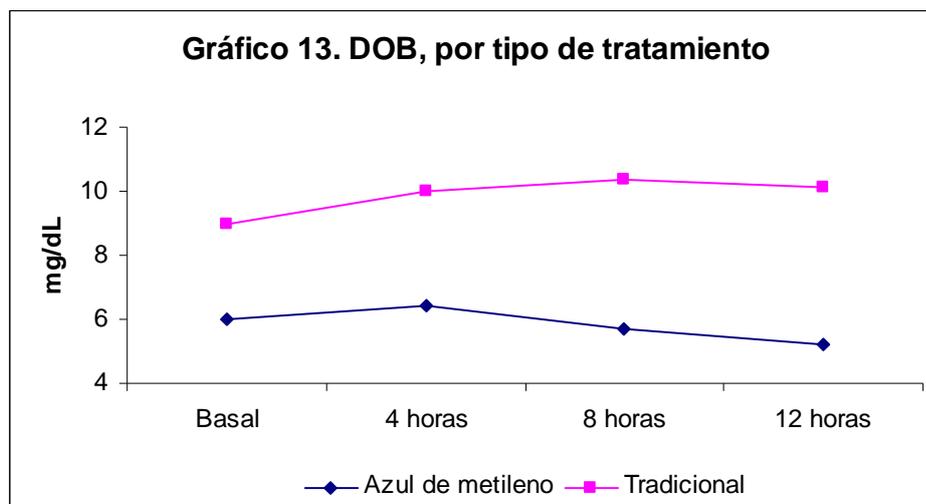


En el cuadro 13 y gráfico 13 se observa el comportamiento de la Dobutamina (DOB). Ambos grupos de pacientes inician el tratamiento con cifras diferentes de DOB, con diferencia significativa (6 vs 2 mg/dL, $p < .05$). El grupo de pacientes tratado con AM disminuye ligeramente los valores de DOB, mientras que el grupo que no recibió AM los aumenta de manera poco intensa, con una diferencia en el valor final respecto del inicial de 3.71, lo que no sucede en el grupo de pacientes tratados con AM (-22), con diferencia estadísticamente significativa ($p < .05$). En las cuatro mediciones hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Al analizar el comportamiento de la concentración de DOB al interior de cada grupo, se observa que tanto la ANOVA como la tendencia lineal muestran valores estadísticamente no significativos para ambos grupos de tratamiento. El grupo de pacientes que no recibió AM muestra los peores valores de DOB, tienden a mantenerse elevados e incluso no sólo no disminuyen durante las 12 horas de tratamiento, como ocurre en el grupo de pacientes que recibió AM, sino que aumentan de manera discreta, lo que revela el estado de estrés en el que se mantuvieron los pacientes que no fueron tratados con AM

Cuadro 13. Dobutamina, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
DOB			
Basal	6.00 ± 2.00	9.00 ± 2.24	t = -2.584, p = .024
4 horas	6.44 ± 1.94	10.00 ± 0.00	t = -5.488, p = .001
8 horas	5.67 ± .87	10.38 ± 2.50	t = -5.314, p = .000
12 horas	5.22 ± 1.09	10.13 ± 2.42	t = -5.503, p = .000
Diferencia inicio -final	-22 ± 3.23	3.71 ± 3.86	t = -2.222, p = .043
Anova	F = .990, p = .410, ns	F = .435, p = .730, ns	
Tendencia lineal	r = -.226, p = .184, ns	r = .183, p = .372, ns	

* Análisis de varianza (valor F), Prueba t-student (valor t), r de Pearson, ns = no significativa.



En los cuadros 14 y 15 se presentan las correlaciones internas entre las variables de cada grupo de tratamiento. Para el grupo de pacientes que recibió tratamiento con AM hay correlación positiva y significativa entre la PAM y las RPT e IRPT y el grupo que no recibió AM no muestra correlación entre estas variables, pero sí contra GC, IC, VL, IVL, DO₂ y TO₂, esta última negativa; el GC, para ambos grupos de tratamiento, correlaciona positiva y significativamente con los valores de IC, VL, IVL, VO₂, DO₂ y NA y negativamente con RPT, IRPT y TO₂; el IC también muestra correlación positiva y significativa en ambos grupos de tratamiento con VL, IVL, DO₂ y NA, mientras que la correlación es negativa y significativa con RPT, IRPT y TO₂; el VL muestra un comportamiento similar, con correlaciones positivas para IVL, VO₂ y DO₂ y negativas para RPT, IRPT y TO₂; el IVL, RPT e IRPT muestran correlaciones similares en ambos grupos de tratamiento. Aunque las correlaciones son muy similares en ambos grupos de tratamiento, el grupo que recibió AM se ve afectado en su consistencia interna por la variable PAM y ambos grupos por la variable PVC, que no muestra ninguna correlación significativa.

**Cuadro 14. Correlaciones entre las variables de estudio (r de Pearson).
Grupo tratado con azul de metileno.**

		PAM	PVC	GC	IC	VL	IVL	RPT	IRPT	VO ₂	DO ₂	TO ₂	NA	DOB
PAM	r	1.000	.000	-.176	-.191	-.045	-.045	.403	.450	.074	-.023	.095	-.099	.014
	p		.998	.177	.144	.733	.732	.001	.000	.573	.860	.472	.467	.936
PVC	r		1.000	.133	.033	.180	.096	-.067	-.114	.206	.185	-.003	.194	-.028
	p			.310	.799	.168	.467	.613	.386	.114	.158	.980	.152	.872
GC	r			1.000	.966	.782	.761	-.777	-.771	.364	.830	-.774	.457	-.165
	p				.000	.000	.000	.000	.000	.004	.000	.000	.000	.337
IC	r				1.000	.744	.755	-.768	-.779	.228	.802	-.787	.403	-.109
	p					.000	.000	.000	.000	.080	.000	.000	.002	.526
VL	r					1.000	.986	-.641	-.623	.389	.730	-.651	.184	-.214
	p						.000	.000	.000	.002	.000	.000	.176	.209
IVL	r						1.000	-.647	-.640	.320	.703	-.675	.161	-.177
	p							.000	.000	.013	.000	.000	.236	.301
RPT	r							1.000	.961	-.358	-.693	.750	-.395	-.024
	p								.000	.005	.000	.000	.003	.888
IRPT	r								1.000	-.288	-.656	.767	-.344	-.069
	p									.026	.000	.000	.009	.688
VO ₂	r									1.000	.339	-.005	.167	-.101
	p										.008	.970	.219	.559
DO ₂	r										1.000	-.670	.377	-.180
	p											.000	.004	.295
TO ₂	r											1.000	-.363	.274
	p												.006	.105
NA	r												1.000	.214
	p													.211
DOB	r													1.000
	p													

Por último, en el Cuadro 16 se muestra el desenlace de los pacientes para ambos grupos de tratamiento. Es muy evidente que los pacientes que recibieron AM tuvieron un menor porcentaje de mortalidad, mientras que en aquellos pacientes tratados de manera tradicional, esto es, sin AM, la mortalidad resultó mucho mayor (26.7 vs 80.0); tanto para los porcentajes de supervivencia como de mortalidad se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < .10$).

Cuadro 16. Porcentaje de mortalidad, por tipo de tratamiento.

	Tratamiento		p*
	Azul de metileno (n = 15)	Tradicional (n = 15)	
Supervivencia	11 (73.3)	3 (20.0)	z = 1.685, p < .10
Defunción	4 (26.7)	12 (80.0)	z = -1.958, p < .05

* Prueba de Diferencia de Proporciones, ns = no significativa.

**Cuadro 15. Correlaciones entre las variables de estudio (r de Pearson).
Grupo tratado sin azul de metileno.**

		PAM	PVC	GC	IC	VL	IVL	RPT	IRPT	VO ₂	DO ₂	TO ₂	NA	DOB
PAM	r	1.000	-.134	.400	.344	.420	.356	.027	.130	.006	.345	-.322	.014	-.119
	p		.309	.002	.007	.001	.005	.839	.324	.966	.007	.012	.923	.564
PVC	r		1.000	.101	.037	-.221	-.223	-.179	-.193	.244	.005	.191	.206	.437
	p			.444	.779	.090	.087	.171	.139	.060	.967	.144	.160	.026
GC	r			1.000	.954	.806	.709	-.752	-.576	.457	.921	-.600	.364	-.247
	p				.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.011	.224
IC	r				1.000	.844	.759	-.775	-.634	.394	.875	-.619	.322	-.281
	p					.000	.000	.000	.000	.002	.000	.000	.026	.164
VL	r					1.000	.916	-.552	-.446	.201	.742	-.595	.168	-.245
	p						.000	.000	.000	.123	.000	.000	.254	.228
IVL	r						1.000	-.505	-.428	.163	.631	-.552	.185	-.208
	p							.000	.001	.212	.000	.000	.207	.308
RPT	r							1.000	.573	-.667	-.698	.436	-.254	.187
	p								.000	.000	.000	.000	.082	.361
IRPT	r								1.000	.024	-.530	.609	-.349	.100
	p									.853	.000	.000	.015	.625
VO	r									1.000	.419	.015	.141	.008
	p										.001	.910	.341	.968
DO	r										1.000	-.565	.361	-.342
	p											.000	.012	.087
TOO	r											1.000	.113	.466
	p												.445	.016
NORAD	r												1.000	.201
	p													.324
DOBUT	r													1.000
	p													

Conclusiones

1.- El grupo de pacientes tratados con Azul de Metileno muestra mejoría consistente en los valores de la Presión Arterial Media, variable que en los pacientes con sepsis tiende a mostrar valores menores a 60 mm de Hg y por tanto complicar la condición hemodinámica de tales pacientes.

2.- Los pacientes que recibieron Azul de Metileno mostraron mejores valores de Presión Venosa Central, aunque tales valores tienden a mantenerse elevados e incluso no disminuyen durante las 12 horas de tratamiento.

3.- El grupo de pacientes que recibió Azul de Metileno muestra mejores valores de Gasto Cardíaco e incluso tales valores disminuyen durante las 12 horas de tratamiento, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, pero de manera poco importante, ya que los valores se mantienen fuera de rango (3 a 5 litros por minuto)

4.- Algo similar sucede con los valores del Índice Cardíaco, donde el grupo de pacientes tratado con Azul de Metileno tiene mejor respuesta e incluso disminuye los valores durante las 12 horas de tratamiento, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, aunque de manera poco importante, ya que los valores se mantienen fuera de rango (3 a 5 litros por minuto)

5.- El grupo de pacientes que recibió Azul de Metileno muestra valores de Volumen Latido que disminuyen durante las 12 horas de tratamiento e incluso alcanzan valores normales al término del mismo (68.267 mL por latido), lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben AM y que incluso incrementan de manera considerable los valores de este indicador.

6.- El comportamiento del Índice del Volumen Latido, obviamente, es similar. Los pacientes tratados con Azul de Metileno muestran valores que disminuyen durante las 12 horas de tratamiento e incluso alcanzan valores normales al inicio del mismo (46.940 mL por latido), lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben Azul de Metileno y que incluso incrementan de manera considerable y consistente los valores de este indicador.

7.- Por lo que se refiere a las Resistencia Vasculares Periféricas, el grupo tratado con Azul de Metileno muestra mejores valores y se incrementan durante las 12 horas de tratamiento e incluso alcanzan valores cercanos a lo normal al término del mismo (1,044.27 Dinás), lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben Azul de Metileno y que incluso disminuyen de manera considerable los valores de las Resistencia Vasculares Periféricas.

8.- El grupo de pacientes que recibió Azul de Metileno muestra mejores valores del Índice de Resistencias Vasculares Totales, los cuales se incrementan durante las 12 horas de tratamiento, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben Azul de Metileno y que incluso disminuyen de manera considerable tales valores.

9.- Los valores de Consumo de Oxígeno no varían de manera importante con la aplicación de Azul de Metileno y se mantuvieron muy cercanos a los valores normales durante todo el estudio en ambos grupos de tratamiento aunque tuvieron un mayor incremento en el grupo de pacientes que no recibió Azul de Metileno para su tratamiento.

10.- El grupo de pacientes que recibió Azul de Metileno muestra mejores valores de la Disponibilidad de Oxígeno, lo cual tiende a mejorar la condición hemodinámica de los pacientes con sepsis, evento que no ocurre en los pacientes con sepsis que no reciben Azul de Metileno y que incrementan los valores de este indicador.

11.- Los valores de TO_2 tuvieron un mayor incremento en el grupo de pacientes que recibió Azul de Metileno para su tratamiento.

12.- El grupo de pacientes que no recibió Azul de Metileno muestra los peores valores de Noradrenalina y Dobutamina, los cuales tienden a mantenerse elevados e incluso no sólo no disminuyen durante las 12 horas de tratamiento, como ocurre en el grupo de pacientes que recibió Azul de Metileno, sino que aumentan de manera considerable, lo que revela el estado de estrés en el que se mantuvieron los pacientes que no fueron tratados con Azul de Metileno.

13.- Aunque las correlaciones son muy similares en ambos grupos de tratamiento, el grupo que recibió Azul de Metileno se ve afectado en su consistencia interna por la variable Presión Arterial Media y ambos grupos por la variable Presión Venosa Central, que no muestra ninguna correlación significativa.

14.- Los pacientes que recibieron Azul de Metileno tuvieron un menor porcentaje de mortalidad, mientras que en aquellos pacientes tratados de manera tradicional, esto es, sin Azul de Metileno, la mortalidad resultó mucho mayor (26.7 vs 80.0)

15.- La Administración de Azul de Metileno revierte el deterioro hemodinámico de los pacientes con sepsis severa, así como la evolución del choque séptico refractario y la disfunción orgánica múltiple.

BIBLIOGRAFIA

1. BRACHO FRANCISCO M.D. Sepsis severa y choque séptico. MEDICRIT. Revista de Medicina interna y Medicina critica; vol. 1, No3, julio 2004
2. DIAZ DE LEON. M., at Cols. Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Critica y Terapia intensiva Vol. XVIII, Num. 6/ Nov-Dic. 2004, pp. 199-206
3. CARRILLO ESPER R. Sepsis conceptos actuales parte 1. Rev. Fac. Med. UNAM. Vol.47 No 6 Nov-Dic 2004
4. DELLINGER PHILLIP R. at Cols. Campaña de guías para sobrevivir a la sepsis en español. Crit. Care Med. Año 2004, vol. 32 No. 3
5. LOZADA HECTOR y colaboradores. SRIS, SEPSIS Y SDOM. Rev. Chilena de cirugía y trauma. Vol. 56 No 4 junio 2004. pp.: 373-379
6. BRICEÑO INDIRA. Sepsis. Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnostico. MEDICRIT. Revista de Medicina Interna y Medicina Critica. Año 2005; 2(9): 203-213
7. BERND OBERPAUR W. at Cols. Azul de Metileno en niños con Hipotensión Refractaria por Choque Séptico. Rev. Chil. Pediátrica. Vol. 68 (5); 205-209, 2000
8. HOTCHKISS RICHARD, M. D. and Irene Kart Ph. D. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE. January 9, 2003.
9. GUZIK TJ AND KORBUT R. Nitric Oxide and Superoxide in inflammation and immune regulation. JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY. Año 2003. vol. 53. pp: 469-487
10. GHIASSI SABER, MPH at Cols. Methylene Blue Enhancement of resuscitation after refractory Hemorrhagic Shock, The journal of TRAUMA injury, infection, and critical care. Volume 57, Number 3, 2004; 57: 515-521.
11. ADRIANA MIDESCU at Cols. Methylene Blue to a Hipertonic – Hiperoncotic Solution Increases Short – Term survival in experimental cardiac arrest. Crit. Care Med. 2006, vol. 34, No 11.
12. DONALD W. LONDRY. The Pathogenesis of Vasodilatory shock. The New England journal of Medicine. Vol. 345, No 8. august 23, 2001
13. ALVAR NET CASTEL at cols. Sepsis en el paciente critico. Ars medica-2006 Pág.:17-25
14. LEVIN RICARDO Y DEGRANGE MARCELA. Síndrome Vasoplejico en el postoperatorio de Cirugía cardiaca. Rev. CONAREC. Mayo – junio 2006; (22), 84: 78 – 81
15. CARRILLO ESPER F. Tratamiento temprano del Choque Séptico con Azul de Metileno. Rev. Mex. De Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Año 2001; 69:73

