



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA CRÍTICA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA "DR. MARIO SHAPIRO"

**"Abordaje fisiológico del estado ácido base en pacientes críticamente enfermos
después de la infusión de siete diferentes tipos de soluciones balanceadas"**

TABC-17-41

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:
DRA. ANDREA RUGERIO CABRERA

TUTOR PRINCIPAL:
DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA

PROFESORES DEL CURSO:
DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO
DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ
DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016



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.

ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRTICO	3
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
III.	JUSTIFICACIÓN	9
IV.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	10
V.	MATERIAL Y MÉTODO.....	12
VI.	RESULTADOS	17
VII.	DISCUSIÓN.....	20
VIII.	CONCLUSIONES.....	22
IX.	BIBLIOGRAFÍA	23
X.	ANEXO I.....	28

MARCO TEÓRICO

Los mecanismos responsables para el equilibrio del estado ácido-base no están completamente entendidos. Hay controversia respecto al mejor método para su análisis e interpretación. El Anión Gap es el método más utilizado en la práctica clínica para diagnosticar y orientar el manejo de enfermedades críticas. A pesar del uso común del Anión Gap, los datos existentes no proporcionan directrices claras para predecir resultados clínicos.

La diferencia de iones fuertes es una herramienta para la evaluación del equilibrio ácido base del paciente críticamente enfermo por lo que resulta clave recordar aspectos básicos de los modelos fisiológicos a partir de los cuales se inicia este análisis.

En 1908 Lawrence Henderson describe a partir de la reacción de ionización de un ácido débil y de la ley de acción de masas la importancia del sistema ácido carbónico (H_2CO_3) y del bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) en la neutralidad de la sangre(1).

Henderson, desarrolló el concepto de ácido como un dador de protones o hidrogeniones. En 1916, Hasselbalch modificó la ecuación de Henderson a su expresión logarítmica, describiendo de esta forma la conocida ecuación de Henderson-Hasselbalch(2). En 1948 Singer y Hastings proponen el concepto de amortiguador, partiendo del principio de electroneutralidad de las soluciones y de conceptualizar que los aniones se comportan como ácidos(3). Paul Astrup y Ole Siggaard-Andersen en 1960 proponen el término exceso de base (cantidad de ácido o base fuerte requerida para restaurar el pH sanguíneo a valores normales)(4,5). El concepto de anión gap se describe en la década de los 70 como parte del análisis de la acidosis metabólica y su etiología(6). A principios de los 80, Peter Stewart, desarrolló un modelo físico-químico de interacción entre soluciones acuosas que contienen iones y que utilizó para evaluar el estado ácido base

El modelo de Stewart para el análisis de los trastornos ácido-base se fundamenta en dos leyes fisicoquímicas: *Electroneutralidad*, la cual dice que en soluciones acuosas la suma de todos los iones con cargas positivas debe ser igual a la suma de todos los iones con cargas negativas. La otra ley, *Conservación de la Masa*, postula que la cantidad de una sustancia permanece constante a menos que ésta sea adicionada o generada, removida o destruida.³ Según Stewart, las tres variables independientes que controlan las modificaciones del potencial de hidrogeniones (pH) son las siguientes:⁴

- Iones fuertes.
- Ácidos débiles.
- Dióxido de carbono.

La DIF se define como la carga neta de los iones fuertes (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , SO_4^-) y equivale al valor resultante entre la diferencia entre los cationes fuertes y los aniones fuertes. Stewart describe que el Ca^{++} , el Mg^{++} y el SO_4^- se encuentran en cantidades muy pequeñas y por lo tanto pueden desconocerse sin afectar la DIF aceptándose un valor normal de 40-42 mEq/L. De acuerdo con estas condiciones una acidosis metabólica puede ser secundaria a un incremento en los aniones no volátiles (principalmente la hiperfosfatemia) o a una disminución en la DIF (principalmente por un aumento en el lactato, el cloro o en otros aniones fuertes),

Los ácidos débiles son la albúmina y el fosfato, cuyo grado de disociación está relacionado con la temperatura y el pH. Son representados por el símbolo ATOT. La principal limitación de los enfoques tradicionales del equilibrio ácido-base ha sido la pobre

atención prestada a cambios en los ATOT. Éstos podrían no influir en sujetos sanos, pero en pacientes que cursan con aumento o disminución de la albúmina

o el fosfato podrían condicionar acidosis o alcalosis.⁴ El metabolismo aeróbico produce grandes cantidades de dióxido de carbono (CO_2); a su vez, éste es hidratado dentro de los eritrocitos por medio de la anhidrasa carbónica en ácido carbónico (H_2CO_3); esto libera el equivalente de 12,500 mEq de hidrógeno (H^+) por día. El CO_2 existe en cuatro formas: CO_2 , H_2CO_3 , iones bicarbonato (HCO_3^-) e iones carbonato (CO_3^-). El principal mecanismo de excreción es a través de la ventilación alveolar.⁴

Existen seis principales alteraciones del equilibrio

ácido-base:⁴

- 1) Acidosis por el incremento de la presión arterial de CO_2 (PaCO_2).
- 2) Acidosis por disminución de la DIF: hipercloremia, disminución de sodio, incremento del agua libre.
- 3) Acidosis por incremento de los ATOT: hiperfosfatemia, hiperproteinemia.
- 4) Alcalosis por disminución de la PaCO_2 .
- 5) Alcalosis por incremento del DIF: hipocloremia, hiponatremia.
- 6) Alcalosis por disminución de los ATOT: hipofosfatemia, hipoalbuminemia.

La DIF aparente (DIFa) mide la carga neta de los iones, considerando en los aniones solamente al cloro. La DIF efectiva (DIFe) considera además los otros aniones pesados en el organismo y que se presentan de manera importante en estados patológicos.

La diferencia obtenida como resultado se denomina brecha de iones fuertes (GIF), evaluada por primera vez por John Kellum en 1995, que incluye tanto aniones metabolizables (piruvato, acetoacetato, citrato, etc.) como no metabolizables (sulfato, hipurato) que intervienen en la electroneutralidad(11).

Entonces para la evaluación y diagnóstico de los trastornos ácido-base complejos en el paciente críticamente enfermo el método de Stewart resulta fundamental; donde la alcalosis o acidosis respiratoria son aquellas cuya variable afectada es la PCO₂ y su respuesta compensadora se debe a cambios en la DIF sérica. La acidosis metabólica puede ser considerada como un aumento en las condiciones que causan reducción del DIF o incremento de la [ATOT]; a la inversa la alcalosis metabólica se define como un proceso en donde el DIF sérico aumenta o la [ATOT] disminuye.

Respecto a la regulación del DIF los riñones son los más importantes respecto al equilibrio ácido-base. La concentración de iones fuertes en el plasma puede alterarse si está alterada la absorción a nivel tubular del filtrado glomerular o la secreción en el lumen tubular desde el plasma. Sobre esto la administración de un inhibidor de la anhidrasa carbónica durante alcalosis metabólica puede modular el pH plasmático por la influencia de la excreción urinaria de varios iones fuertes. Debido al control del volumen intravascular y la osmolalidad, además del potasio sérico que es importante para la función cardíaca y neuromuscular, el cloro plasmático representa el ion fuerte que el riñón emplea para regular el estado ácido base sin interferir en otros procesos homeostáticos importantes. Además los principios básicos de físico-química implican que un cambio en la concentración de bicarbonato no es causa sino que se limita a un epifenómeno de una alteración ácido-base como la acidosis metabólica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios grupos de investigación han combinado el enfoque del exceso de base con el enfoque de Stewart para el abordaje de la fisiología del estado ácido-base. Para combinar estos enfoques, los grupos examinaron los efectos sobre el exceso de base de dos variables independientes de Stewart: diferencia de iones fuertes y concentración total de ácido débil.⁵ Gilfix y sus colegas obtuvieron cinco ecuaciones para estimar el efecto sobre el exceso de base de la diferencia de iones fuertes y la concentración total de ácido débil. Si bien este enfoque es razonablemente simple, se necesitan programas matemáticos para realizar estas ecuaciones; Balasubramanyan y colegas propusieron el método de Fencl-Stewart para el abordaje de los trastornos ácido-base.^{6,7}

El método de Fencl-Stewart para las alteraciones ácido-base utiliza cinco ecuaciones de complejidad variable para estimar el efecto del exceso de base de los componentes importantes: la diferencia de iones fuertes (sodio y cloro), la concentración total de ácidos débiles (albúmina) y los iones no medidos.⁵ El abordaje de los trastornos ácido-base a través de los métodos tradicionales Henderson-Hasselbalch (descrito en 1916) y Siggaard-Andersen (descrito en 1958) no permite explicar todos los trastornos ácidosbase, particularmente si son mixtos. Esto a pesar del uso de Anión Gap (descrito en 1975 por Emmett y Narins).^{10,11}

Dado que en los paciente críticos, existe más de dos trastornos del estado ácido-base, el abordaje es mejor a través del método de Fencl-Stewart. Dado el uso cada vez mayor de soluciones balanceadas, en el Hospital Centro Médico ABC el uso de soluciones

balanceadas es común en la práctica médica habitual, no siendo así en todos los hospitales. Motivo por el cual el planteamiento del problema fue el abordaje fisiocoquímico tras la infusión de siete diferentes soluciones balanceadas en paciente críticamente enfermos.

JUSTIFICACIÓN

El método de Stewart se ha limitado en la práctica diaria por lo complejo de sus fórmulas y la cantidad de exámenes de laboratorio que implica. Al utilizar el método de Fencl-Stewart simplificado podemos disminuir estas situaciones.

Los pacientes críticamente enfermos presentan más de un trastorno en el estado ácido-base. El uso de soluciones balanceadas ha demostrado mejoría en el equilibrio ácido-base con respecto al uso de solución salina 0.9%.

Dado el uso de diferentes soluciones balanceadas en el Hospital Centro Médico ABC, la evaluación en el estado ácido-base tras la infusión de las diferentes soluciones, nos permitió evaluar el beneficio de éstas en el paciente críticamente enfermo.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo Principal

- Determinar el cambio en el exceso de base en pacientes críticamente enfermos ingresados en el Departamento de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC tras la infusión de siete diferentes tipos de soluciones balanceadas.
- Realizar el abordaje fisicoquímico del estado ácido base de los pacientes críticamente enfermos hospitalizados en el Departamento de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC.

Objetivos Secundarios

- Evaluar la mortalidad asociada al uso de los diferentes tipos de soluciones balanceadas utilizadas en el Departamento de Medicina Crítica del Centro Médico ABC.
- Describir la incidencia de lesión renal aguda con el uso de soluciones balanceadas.
- Describir la incidencia de lesión renal aguda con las concentraciones séricas de cloro.
- Días de estancia en la UTI y días de estancia intrahospitalaria.
- Describir los diferentes trastornos metabólicos presentes en los pacientes críticamente enfermos del Centro Médico ABC.

- Construir un algoritmo para el uso de soluciones balanceadas en paciente críticamente enfermos.

MATERIAL Y MÉTODO

Universo del estudio

Pacientes adultos ingresados al Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro” del Centro Médico ABC.

Límite de espacio

Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro”

Centro Médico American British Cowdray.

Tipo de estudio

Al presente trabajo se le clasificó de la siguiente forma:

- Prospectivo
- Observacional
- Descriptivo

Límite de tiempo

A partir del 1 de enero del 2015 al 31 julio del 2016, comprendiendo el lapso entre la selección del tema de investigación hasta la presentación de resultados.

Grupo de estudio

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes críticamente enfermos.
- Cualquier diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Permanencia menor de 24 horas en la UTI por causas diferentes a defunción.

Criterios de eliminación

- No aplica.

Definiciones Operacionales del Estudio

Diferencia de iones fuertes (DIF): La DIF se define como la carga neta de los iones fuertes (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , SO_4^-) y equivale al valor resultante entre la diferencia entre los cationes fuertes y los aniones fuertes. Normal 40-42 mEq/L.

Diferencia de iones fuerte aparente (DIFa): La DIF aparente (DIFa) mide la carga neta de los iones, considerando en los aniones solamente al cloro. $\text{DIFa} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Mg}^{2+} + \text{Ca}^{2+}) - \text{Cl}^-$ (carga normal + 40)

Brecha de iones fuertes: La diferencia obtenida como resultado se denomina brecha de iones fuertes (GIF), evaluada por primera vez por John Kellum en 1995, que incluye tanto

aniones metabolizables (piruvato, acetoacetato, citrato, etc.) como no metabolizables (sulfato, hipurato) que intervienen en la electroneutralidad

APACHE II.- Escala que cuantifica la gravedad del paciente de manera independiente al diagnóstico. De acuerdo con la puntuación obtenida, resulta factible predecir la evolución clínica de los pacientes. Determina el grado de afectación fisiológica a través de un índice que se obtiene al sumar 33 parámetros clínicos y biológicos. Cada parámetro se valora mediante una escala que oscila entre 0 - 4, según el grado con el que se desvía de valores considerados como normales (Anexo IV).³⁹

Aspectos Éticos

En el presente estudio se mantuvo observancia al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”. De acuerdo con los Artículos 14 a 22, se consideró una Investigación con Riesgo Mínimo en virtud de que se utilizan medicamentos que cuentan con la autorización de la Secretaría de Salud para su comercialización y, además se respetaran las indicaciones, vía de administración y dosis establecidas. Por lo que se requirió de consentimiento informado por escrito del paciente o representante legal (Anexo III). Adicionalmente, se mantuvo la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico. Numeral 5.6.

Por otra parte, se mantuvo observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial:

“Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea

General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”. Principalmente en los numerales 3, 6, 7, 11, 12, 14, 16, así como en el Apartado C: “PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA” en los numerales 31 a 35 (Anexo II).

Procedimiento

Una vez aprobado el protocolo y registrado ante la Unidad de Educación e Investigación Médica del Hospital Centro Médico ABC, se incluyeron los pacientes adultos que Unidad de Terapia Intensiva durante el período del estudio.

Se realizó la recolección de datos a través del sistema electrónico del expediente médico, calculando APACHE II, SOFA inicial. Se evaluó el estado ácido base de los pacientes tras la infusión de siete diferentes tipos de soluciones balanceadas: 1) Hartmann + 17.8 mEq/L bicarbonato de sodio (NaHCO_3) (SID 45.8), 2) Hartmann + 8.9 mEq/L NaHCO_3 (SID 36.9), 3) Hartmann + 15 mEq/L NaHCO_3 (SID 43), 4) Hartmann + 25 mEq/L NaHCO_3 (SID 53), 5) Hartmann (SID 28), 6) solución salina 0.45% + 77 mEq/L NaHCO_3 (SID 75), and 7) dextrose solution 5% + 154 mEq/L NaHCO_3 (SID 154). Posteriormente se realizó el cálculo de la DIFa, DIFe, la brecha de iones fuertes al inicio y a las 24 horas. Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica. De manera posterior al procesamiento estadístico de los datos se elaboró un informe por escrito en relación con los resultados, selección de material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registraron conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de

los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procedió a la redacción del informe técnico definitivo.

Plan de Análisis

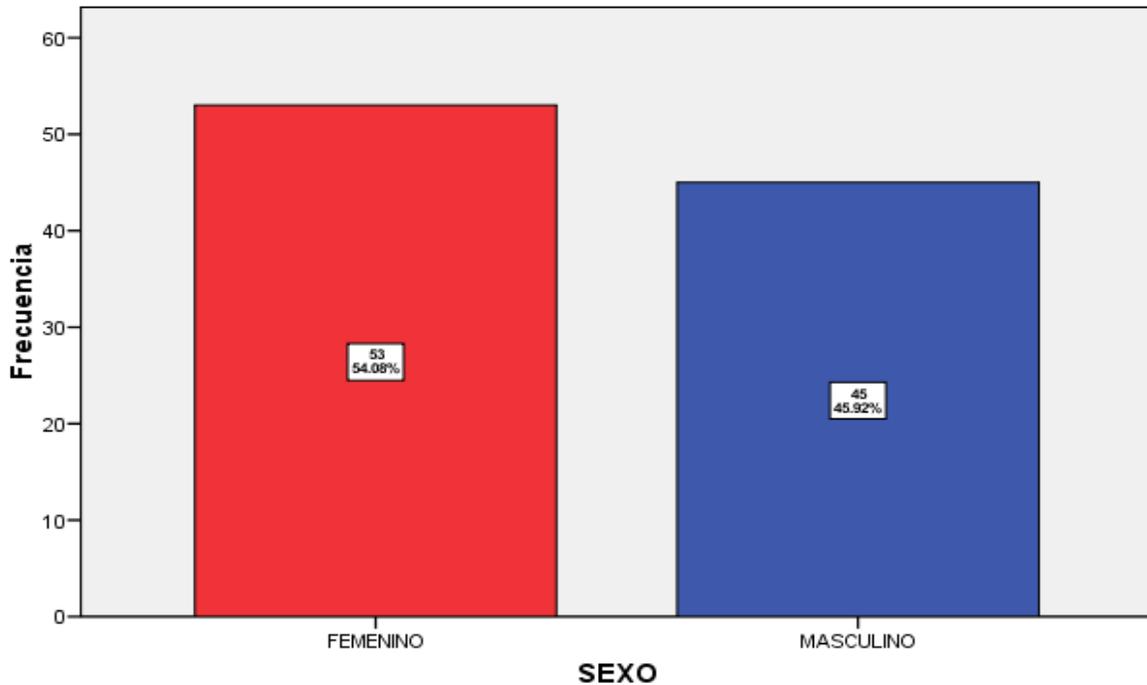
La información recolectada se analizó mediante estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil cuando fue apropiado. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas.

Las pruebas de contraste estadístico se realizaron con t de Student en caso de variables cuantitativas y, en caso de variables nominales se utilizó prueba de Chi^2 y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Generales

Se incluyeron 99 pacientes, de estos 54% eran mujertes, 45% hombres.

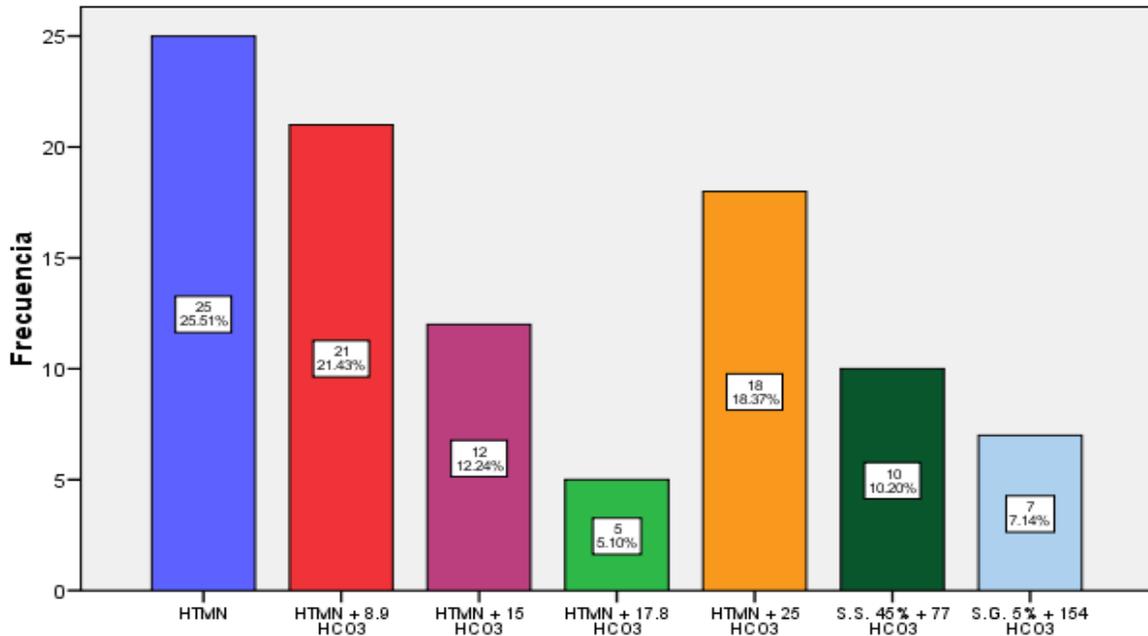


t Student = 1.351, p= 0.18

Gráfica 1. Frecuencia de pacientes por género.

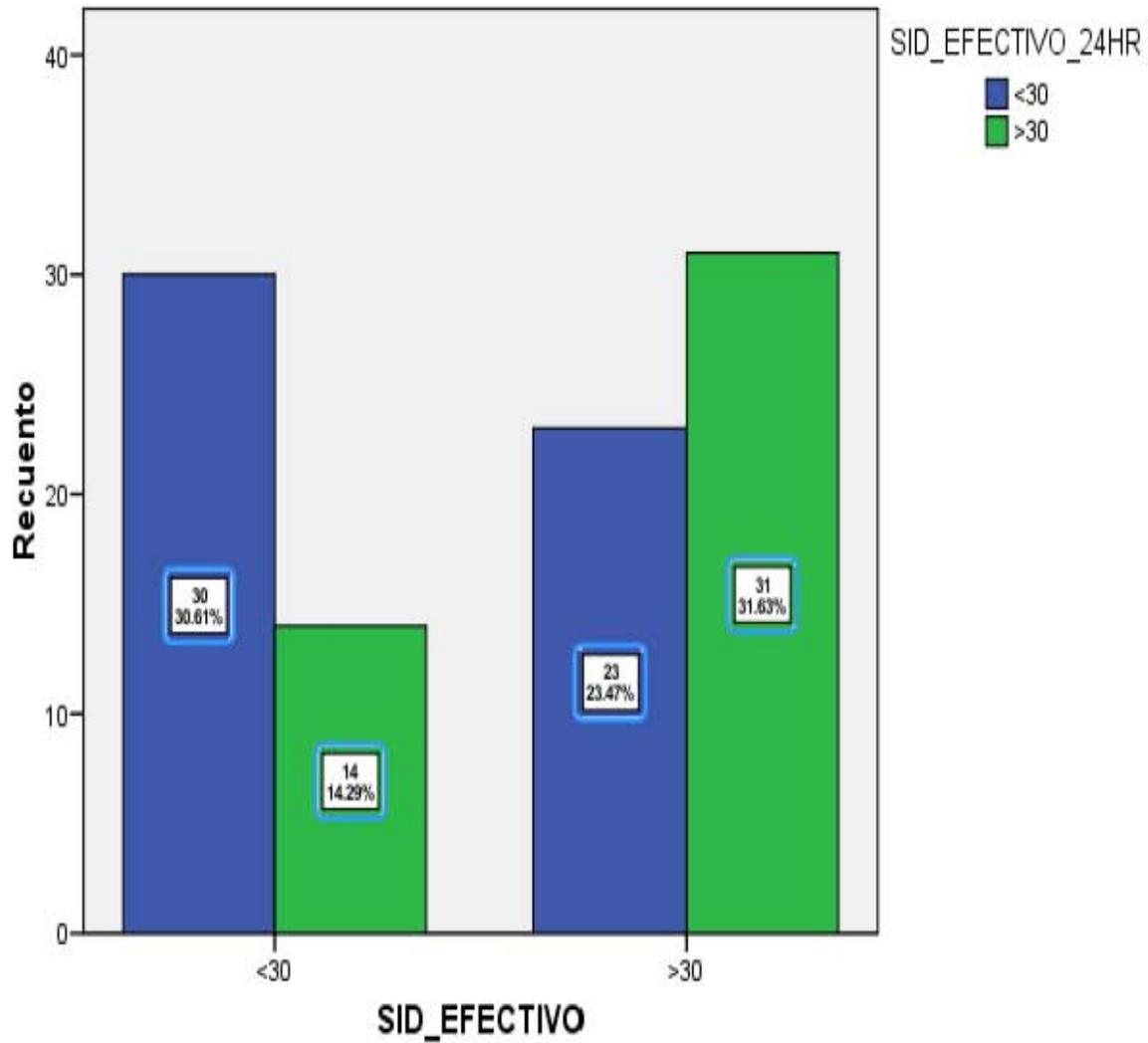
La solución más utilizada fue la solución hartmann (25%), Hartmann + 8.9 mEq/L NaHCO₃ (21%), and Hartmann + 25 mEq/l NaHCO₃ (18%).

SOLUCIONES



Gráfica 2. Frecuencia de soluciones.

La diferencia de iones fuertes efectiva inicial fue en promedio de 30 mEq/L en 30% de los pacientes. Después de la infusión de las diferentes soluciones balanceadas, LA DIFe se mantuvo arriba de 30 ± 8 mEq/L (p 0.01). No se observó alcalosis metabólica o mayores cambios en la DIFa/DIFe.



Medidas simétricas

		Valor	Error t.p. asint. ^a	I aproximada ^b	Stq. aproximada ^c
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.255	.097	2.588	.011 ^c
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.255	.097	2.500	.011 ^c
N de casos válidos		90			

- a. Asumiendo la hipótesis alternativa.
- b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.
- c. Casada en la aproximación normal.

DISCUSIÓN

En un afán de evitar la aparición de acidosis hiperclorémica y sus potenciales efectos adversos, se han desarrollado cristaloides y coloides más similares a la composición del plasma, las denominadas “soluciones balanceadas”. Sin embargo, estas nuevas soluciones en el estado de desarrollo actual aún están lejos de ser realmente fisiológicas.

Las principales modificaciones que presentan las “soluciones balanceadas” son la reducción de las concentraciones de sodio y cloro, y la sustitución del lactato por acetato, malato o gluconato.

El empleo de almidones en solución balanceada pareciera ser una alternativa interesante para evitar la sobrecarga hídrica y la aparición de alteraciones electrolíticas (hipernatremia) y ácido-base (acidosis hiperclorémica). No obstante, en la actualidad existen pocos estudios clínicos evaluando estas nuevas formulaciones. Base y cols³³, estudiaron 81 pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva. Un grupo recibió un almidón balanceado 130/0,4 más lactato de Ringer y el otro grupo un almidón 130/0,4 en solución salina más lactato de Ringer. Los pacientes a quienes se infundió la fórmula balanceada tuvieron significativamente menos hipercloremia y un exceso de base menos negativo. Sin embargo, no se observó diferencia en otras variables clínicas. Boldt y cols³⁴, evaluaron 30 pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor electiva. Un grupo de enfermos recibió fluidos balanceados (almidón + cristaloides) mientras el otro grupo recibió fluidos en solución salina (almidón + solución salina). No existió diferencia

entre los grupos en parámetros hemodinámicos, función renal o coagulación, aunque el exceso de base fue significativamente más negativo en el grupo que recibió fluidos no balanceados. Recientemente, se reportó una menor activación de la respuesta inflamatoria en adultos mayores sometidos a cirugía cardíaca electiva cuando recibieron fluidos balanceados (almidón + cristaloides) en comparación con aquellos que recibieron fluidos no balanceados (almidón + solución salina)³⁵. Sin embargo, no se observaron diferencias en los requerimientos de glóbulos rojos, drogas vasoactivas, duración de la ventilación mecánica, incidencia de falla renal aguda, estadía en la UCI o mortalidad entre los grupos.

Kaplan evaluó en el paciente de trauma con lesiones vasculares mayores la DIF como un predictor de mortalidad, encontrado que se correlacionaba no sólo con la mortalidad sino que se identificó marcador de hipoperfusión y acidosis junto con la GIF⁽¹⁵⁾. Más recientemente Zehtabchi⁽¹⁶⁾ apoya que la DIF puede identificar lesiones mayores en el departamento de urgencias.

CONCLUSIONES

- El uso de soluciones balanceadas disminuye la presencia de acidosis hiperclorémica.
- Disminución de la presencia de lesión renal aguda.
- El abordaje físicoquímico del estado ácido-base en pacientes críticamente enfermos es mejor dado los diferentes trastornos que se presentan.
- El uso de siete diferentes soluciones balanceadas demostró que a las 24 horas de su infusión, existe mejoría en el estado ácido-base.
- No incremento de mortalidad con su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shankar-Hari M, Kruger PS, Di Gangi S, Scales DC, Perkins GD. Statin therapy in critical illness: an international survey of intensive care physicians' opinions, attitudes and practice. *BMC Clinical Pharmacology* 2012, 12:13-19.
2. Ruiz-Bailén M, Pérez-Valenzuela J, Ferrezuelo-Mata A, Obra-Cuadra RJ. Efecto de la administración de las estatinas en la patología crítica no cardiológica. *Med Intensiva*. 2011; 35: 107-16.
3. Jasinska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins. A new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep* 2007, 59: 483–99.
4. Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductasa inhibitors. *Int J Gen Med* 2011; 4: 261–71.
5. Hodgkinson CP, Ye S: Statins inhibit Toll-like receptor 4-mediated lipopolysaccharide signaling and cytokine expression. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 803–13.
6. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, Sheng H, Pearlstein RD, Laskowitz DT, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 2950-6.
7. Pannu R, Christie DK, Barbosa E, Singh I, Singh AK. Post-trauma lipitor treatment prevents endothelial dysfunction, facilitates neuroprotection, and promotes locomotor recovery following spinal cord injury. *J Neurochem* 2007; 101: 182-200.

8. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7: 28-34.
9. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JC, Carrillo-Córdova LD. Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos. *Med Int Mex* 2009; 25: 372-8.
10. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171: 461-8.
11. Frey DE. Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The mystery continues. *Am Surg* 2012; 78: 1-8.
12. Zapata O. Sepsis: La otra cara de la respuesta inmune. *Latreia* 2011; 24: 179-90.
13. Nduka O, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2009; 25: 677–702.
14. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukocyte Biol* 2008; 83: 536-45.
15. Mikkelsen M, Miltiades A, Gaieski D, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670–7.
16. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2009, 35:1255-60.
17. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009, 37: 291–304.

18. Terblanche M, Almog Y, Rosenson R, et al. Statins and sepsis: Multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 358–68.
19. Shyamsundar M, McKeown ST, O’Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1107-14.
20. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 287–94.
21. Asaduzzaman M, et al. Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37:1389–96.
22. Gao F, Linhartova L, Johnston McD, Thickett DR: Statins and sepsis. *BJA* 2008; 100: 288-98.
23. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880-5.
24. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006, 367: 413-8.
25. Donnino M, Howell M, Cocchi M et al. Statin therapy in patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 179-84.
26. Janda S, Young A, FitzGerald J, Etminan M, Swiston J. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: A systemic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2010, 25: 656.e7-656.e22.

27. Yende S, Milbrandt EB, Kellum JA, Kong L, Delude RL, Weissfeld LA, Angus DC. Understanding the potential role of statins in pneumonia and sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39: 1871–8.
28. Patel JM, Snaith C, Thickett DR, Linhartova L, Melody T, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care* 2012, 16: R231.
29. Al Harbi SA, Tamim HM, Arabi YM. Association between statin therapy and outcomes in critically ill patients: a nested cohort study. *BMC Clin Pharmacol* 2011, 11: 12-8.
30. Falagas ME, Makris GC, Matthaiou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 774–85.
31. Kruger P, et al. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 75-9.
32. Kruger PS, Harvard ML, Jones MA, Joyce CJ, Kostner KM, Roberts MS, Venkatesh B. Continuation of statin therapy in patients with presumed infection: a randomized controlled trial. *AM J Respir Crit Care Med* 2011, 183: 774-81.
33. Leung S, Pokharel R, Gong MN. Statins and outcomes in patients with bloodstream infection: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 1064–71.
34. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart C, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Raineri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson T, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL, for the international Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines on the management of severe sepsis and septic shock 2012 *Crit Care Med* 2013, 41: 580-637.

35. Kopterides P, Falagas ME. Statins for sepsis: a critical and updated review. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 325–34.
36. Dobesh PP, Klepser DG, McGuire TR, Morgan CW, Olsen KM. Reduction in mortality associated with statin therapy in patients with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2009, 29: 621-30.
37. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. *Crit Care Med* 2008, 36:1168–74.
38. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781-90.
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13: 818-29.

ANEXO I

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están sub-representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o

jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio.

Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflicto de interés, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las

necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe

pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o

aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Sistema de Evaluación APACHE II

Variables Fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				Puntos
	-4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura - rectal (°C)	≥41°	39 a 40.9°		38.5 a 38.9°	36 a 38.4°	34 a 35.9°	32 a 33.9°	30 a 31.9°	≤29.9°	
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		≤49	
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		≤5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 >0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥500	350 a 499	200 a 349		<200 PO2>70	 PO2 61 a 70		PO2 55 a 60	PO2<55	
pH arterial (Preferido)	≥7.7	7.6 a 7.69		7.5 a 7.59	7.33 a 7.49		7.25 a 7.32	7.15 a 7.24	<7.15	
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51.9		32 a 40.9	22 a 31.9		18 a 21.9	15 a 17.9	<15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119	≤110	
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6.9		5.5 a 5.9	3.5 a 5.4	3 a 3.4	2.5 a 2.9		<2.5	
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥3.5	2 a 3.4	1.5 a 1.9		0.6 a 1.4		<0.6			
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59.9	46 a 49.9	30 a 45.9		20 a 29.9		<20	
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥40		20 a 39.9	15 a 19.9	3 a 14.9		1 a 2.9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

Fuente: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 : 818-29.