

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACÁN

**“LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA, PREVIO A LA
MANIPULACIÓN DE UN FOCO SÉPTICO, PREVIENE
ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS EN EL PACIENTE
QUIRÚRGICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

A N E S T E S I O L O G Í A

P R E S E N T A:

DRA. CLAUDIA GUADALUPE URBINA ARREOLA

ASESORES DE TESIS:

DR. ARNULFO DURÁN MELGOZA

DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA

DRA. MARÍA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO

MORELIA, MICHOACÁN, FEBRERO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA, PREVIO A LA MANIPULACION DE UN FOCO SÉPTICO, PREVIENE ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO”

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Raúl Leal Cantú

3127617

Raulcantu63@live.com

Director del Hospital

Dr. José Luis Zavala Mejía

3172997

drjoseluiszm@gmail.com

Jefe de enseñanza

Dra. María Teresa Silvia Tinoco Zamudio

4433370967

mtstz@hotmail.com

Asesora de tesis

Dra. Ma. Elena Torres Macías

Médico adscrito al servicio de Anestesiología

3146861

Maelenatorres7@hotmail.com

Jefa del servicio de Anestesiología

Dr. Santiago Corona Verduzco

Médico adscrito al servicio de Anestesiología

4432028846

drscv@hotmail.com

Profesor titular del curso

Dr. Arnulfo Durán Melgoza

Médico adscrito al servicio de Anestesiología

4433124822

ardume17@gmail.com

Asesor de tesis

Dra. María Sandra Huape Arreola

4431704408

Tzutzu1@yahoo.com

Asesora de tesis

Dra. Claudia Guadalupe Urbina Arreola

4341027761

Claus_urbin@hotmail.com

Tesista

AGRADECIMIENTOS

A mi hijo Manuel al que tanto amo y que siempre ha sido mi motivo para salir adelante, además de ser mi impulso en los momentos más difíciles de mi vida.

A mis padres que además de apoyarme siempre económicamente en mis estudios, siempre han sido ejemplo de tenacidad y esfuerzo en todos los aspectos de su vida.

A mis hermanos Susy, Jesús y Maru con los que siempre he contado en todo momento y que estuvieron constantemente apoyándome con el cuidado de mi hijo.

A mis profesores y tutores de Posgrado que no solo compartieron sus conocimientos, sino que también fueron ejemplo de trato humano hacia el paciente, en especial al Dr. Arnulfo Durán Melgoza y a la Dra. María Sandra Huape Arreola que además de ser excelentes médicos, también de ellos he aprendido que parte importante del tratamiento de un paciente es el trato digno y humano.

ÍNDICE

1.	RESUMEN	2
2.	INTRODUCCIÓN	3
3.	MARCO TEÓRICO.....	5
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
5.	JUSTIFICACIÓN	38
6.	OBJETIVOS	38
7.	HIPÓTESIS	39
8.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
-	DISEÑO DE ESTUDIO	39
-	POBLACIÓN DE ESTUDIO	39
-	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	41
-	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	42
-	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	42
-	VARIABLES DE ESTUDIO	43
-	UNIDADES DE MEDIDA Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	43
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
10.	RESULTADOS.....	45
11.	DISCUSIÓN	68
12.	CONCLUSIONES.....	70
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
14.	ANEXOS	83

1. RESUMEN.

La sepsis y el choque séptico son causa de una alteración en la respuesta inflamatoria sistémica, desencadenadas por un proceso infeccioso en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con la finalidad de retirar el foco séptico y esto genera repercusiones en la homeostasis, lo que conduce a un aumento en la mortalidad peri operatoria. El objetivo del estudio fue evaluar la metilprednisolona en el mantenimiento de la homeostasis en el paciente quirúrgico administrándola previo a la manipulación del foco séptico, con estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, doble ciego, y aleatorizado. Se seleccionaron 36 pacientes, entre 18 y 80 años de edad, distribuidos en dos grupos. Grupo 1 (18 pacientes) se le administró metilprednisolona a dosis de 3 mg/kg a su ingreso a quirófano. Grupo 2 (18 pacientes) al cual se le administró 5 mL de solución fisiológica al 0.9%, a ambos grupos se estudiaron las constantes vitales (C.V.) y muestreo gasométrico arterial al ingreso del paciente a quirófano antes, de la administración de la metilprednisolona y a las dos horas de la administración. Como resultado se encontró que los pacientes que recibieron metilprednisolona tuvieron mejor control de las C. V. ($p = < 0.05$), y mejor control gasométrico con menor tendencia hacia la acidosis metabólica: pH ($p = 0.01$), PCO_2 ($p = < 0.05$), HCO_3 ($p = 0.04$) y BE ($p = 0.001$). Por lo tanto se concluyó que los pacientes que recibieron metilprednisolona presentaron mayor estabilidad hemodinámica y metabólica.

2. INTRODUCCIÓN.

La respuesta a un proceso infeccioso puede desencadenar de manera progresiva desde una bacteriemia hasta la sepsis, que puede culminar en disfunción orgánica múltiple y muerte, como consecuencia de un balance alterado entre la respuesta pro inflamatoria y antiinflamatoria sistémica, que resultan de la respuesta del sistema inmune ante la presencia de activadores procedentes de microorganismos patógenos o bien porque sus productos desencadenan estímulos celulares y humorales. Pese al desarrollo de nuevas terapéuticas antimicrobianas, la sepsis constituye una de las primeras causas de ingreso a unidades de terapia intensiva y de muerte a nivel mundial.

En la actualidad el manejo del paciente séptico está dirigido al control del agente etiológico, el uso oportuno de antibióticos, reanimación hídrica, control metabólico, modulación inmunoinflamatoria, así como desbridación del foco séptico, que en varias ocasiones se realizará en quirófano bajo anestesia general, lo que implica un reto para el anestesiólogo debido a las alteraciones vitales de uno o más órganos que ponen en peligro su vida, y que a su vez, necesita ser intervenido quirúrgicamente para mejorar su condición y en muchos casos curar la causa que dio origen al mencionado estado. Por lo que es necesario además de un monitoreo cuidadoso, mantener constantes vitales y proporcionar al paciente las condiciones adecuadas. Por lo tanto se presume que el objetivo principal del anestesiólogo frente al paciente con sepsis durante el transanestésico, es prestar atención al volumen intravascular y a la función cardiovascular, ya que la sepsis se

“LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA, PREVIO A LA MANIPULACIÓN DE UN FOCO SÉPTICO, PREVIENE ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO”

asocia a alteraciones que pueden generar hipoperfusión tisular y que a su vez esto desencadena disfunción orgánica múltiple, por lo tanto se considera de suma importancia mantener un adecuado volumen sanguíneo así como una presión arterial suficiente para mantener una apropiada presión de perfusión tisular. Por otro lado el uso de esteroides en unidades de terapia intensiva es habitual para el mantenimiento de la homeostasis del paciente séptico, sin embargo aunque también han sido utilizados en el transanestésico del procedimiento quirúrgico para retirar el foco infeccioso, en nuestro medio no existe información acerca de la efectividad de su uso para el sostenimiento de la homeostasis de estos pacientes.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ANTECEDENTES.

La sepsis se define como una respuesta inflamatoria sistémica asociada a un proceso infeccioso, en la que intervienen mediadores bioquímicos que activan la cascada inflamatoria (1,2), lo que conlleva a presentar daño a la microcirculación, hipoxia tisular global y disfunción orgánica múltiple. Alrededor de 500, 000 casos se presentaron cada año con incrementos anuales del 139% según estadísticas analizadas en los últimos años. De estos sobreviven del 55 al 65%. Del total de pacientes con sepsis el 45% requerirá un procedimiento quirúrgico (3). En México la sepsis constituye el 27.3% de ingresos a unidades de cuidados intensivos, además de ser una de las primeras causas de mortalidad junto con la isquemia miocárdica (4). Como parte del manejo y reto para el anestesiólogo es que muchos de estos pacientes requieren un procedimiento quirúrgico para retirar el foco séptico, mismo que tendrá que realizarse bajo anestesia general, controlar la respuesta sistémica del huésped a la infección que altera la homeostasis a través de una cascada descontrolada de inflamación, inmunosupresión, trastornos de la coagulación, daño a la microcirculación con la consecuente hipoxia tisular global, además de la insuficiencia suprarrenal relativa, que pueden generar eventos y complicaciones que conducen a los pacientes al choque séptico, disfunción orgánica múltiple y muerte (5). Por tal motivo como parte del manejo del paciente séptico en el transanestésico y peri operatorio se han utilizado cortico esteroides para el mantenimiento y control de la homeostasis del paciente. Debido a sus efectos en el sistema inmune, la elevación del cortisol produce mejoría en la

insuficiencia suprarrenal relativa que presentan los pacientes con sepsis, además de aumentar la contractilidad miocárdica, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, fracción de eyección, volumen minuto, flujo asplácnico y renal. Otros de los efectos conocidos de los cortico esteroides son que regulan la síntesis y aumentan la sensibilidad de los receptores adrenérgicos, con lo que mejoran el tono vascular y la tensión arterial (6). Por otro lado el uso de corticoesteroides ha sido controversial para el tratamiento con sepsis o choque séptico, ya que con las dosis farmacológicas que se utilizaban en décadas pasadas se demostró que no aumentaban la supervivencia de los pacientes, y podrían si aumentar la morbimortalidad. En 1990 en la revista Ann Interna Medí autores como Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Betzberg A, publicaron en un estudio doble ciego que a dosis relativamente bajas de esteroides (120-140 mg de hidrocortisona) se reducía la mortalidad en pacientes con sepsis por *Pneumocystis carinii* (7), consiguiente a esto en unidades de terapia intensiva se han utilizado cortico esteroides a dosis bajas (hidrocortisona, fludrocortizona, dexametazona y metilprednisolona) en pacientes sépticos, al igual que durante el peri operatorio, sin embargo no existen en nuestro medio estudios hasta el momento que comprueben su efectividad (8).

3.2 FISIOPATOLOGÍA DE SEPSIS

Una Infección es un fenómeno patológico caracterizado por la presencia de microorganismos en un tejido normalmente estéril (9,10) y que puede generar en forma progresiva desde una bacteriemia, sepsis severa, y choque séptico con disfunción orgánica múltiple (11,12). Dentro de los cambios que se producen en

procesos infecciosos graves se encuentra el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIR) que se define como una respuesta inflamatoria diseminada ante una variedad de insultos clínicos severos, los cuales pueden ser infecciosos o no. El SIR se reconoce por la presencia de los siguientes trastornos (13, 14):

1. Temperatura corporal por encima de 38°C o por debajo de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Hiperventilación, evidenciada por una frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o una presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO₂) menor de 32 mm Hg.
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 o menor de 4.000 células/μL o con 10% de formas inmaduras.

Existen varias definiciones sobre sepsis sin embargo la aceptada por el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine en el consenso 1992 es aquella que la define como una respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección en la que intervienen mediadores bioquímicos que activan la cascada inflamatoria (15,16).

En estudios prospectivos la Sepsis severa fue definida de acuerdo con el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine como sepsis asociada con disfunción orgánica con hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos y que puede incluir acidosis láctica, oliguria y/o alteraciones

agudas en el estado mental. APACHE-II superior a 24 puntos en las 24 horas previas (17).

Al choque séptico se le ha definido como hipotensión inducida por sepsis con tensión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción mayor de 40 mmHg en relación con la basal, en ausencia de otras causas de hipotensión, a pesar de una adecuada reposición hídrica, con anormalidades en la perfusión que puede incluir acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental (18).

Dentro de las complicaciones producidas por la sepsis se encuentra la disfunción orgánica múltiple (DOM) que es producida principalmente por dos factores importantes que son disminución en la perfusión tisular asociado a una deficiencia en el transporte y disponibilidad de oxígeno, entonces la hipoperfusión es un hallazgo común en presencia de gasto cardiaco normal o aumentado lo que genera hipoxia tisular como consecuencia del deterioro hemodinámico (19), sin embargo recientemente también se ha propuesto que la disfunción mitocondrial observada en la sepsis, puede ser un desencadenante importante en el desarrollo de la falla multiorgánica debido a un deterioro en el metabolismo del oxígeno y de la respiración mitocondrial, en órganos sistémicos durante la fase aguda de la sepsis (20). Dentro de los mecanismos descritos que producen falla en la mitocondria se encuentran una disminución de la liberación de piruvato dentro del ciclo del ácido tricarbóxico, producido por la inactivación de la piruvato deshidrogenasa (PHD) lo que produce un exceso de piruvato en la célula y finalmente conduce a la producción de lactato con la consecuente hiperlactacidemia sin que exista necesariamente un fallo en la liberación de

oxígeno. Otro factor que contribuye a esta falla dentro de la mitocondria es la inhibición de enzimas claves para el ciclo de ácido tricarboxílico o en la cadena transportadora de electrones y la activación de la enzima Poly-ADP-ribosa polimerasa-1 (PARP-1) que cataliza la transferencia de ADP- ribosa procedente del NAD⁺ (*nicotina mida adenina di nucleótido en su forma oxidada*) sobre los residuos carboxílicos de glutámico y aspártico de una serie de proteínas nucleares, en estados inflamatorios agudos especies reactivas como el peroxinitrito (ONOO⁻) pueden inducir el rompimiento de la cadena simple en el ADN y activar la enzima PARP-1, lo que puede producir una disminución del contenido de NAD⁺/NADH (*nicotinamida adenina dinucleótido en su forma reducida*) en la célula. El NADH es el principal agente reductor usado para mantener la fosforilación oxidativa, por lo tanto la activación de PARP1 puede provocar dificultad en la célula para utilizar el oxígeno y sostener la síntesis de ATP ^(21,22).

El gasto energético basal de los pacientes con sepsis disminuye de manera importante en la etapa de disfunción orgánica múltiple, estas alteraciones funcionales son secundarias a hipoxia y menor producción energética en la mitocondria. Las disfunciones orgánicas como consecuencia de la sepsis más comunes son la disfunción pulmonar, cardiovascular, renal, hepática, hematológica y del sistema nervioso central ^(23,24). Los parámetros que se utilizan para la detección de disfunción orgánica múltiple varían pues la mayoría de autores utilizan sus propios parámetros sin que existan criterios uniformes que definan cada una de las disfunciones orgánicas que se presentan durante la

“LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA, PREVIO A LA MANIPULACIÓN DE UN FOCO SÉPTICO, PREVIENE ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO”

sepsis. De las escalas más aceptadas para el diagnóstico de disfunción orgánica múltiple está el sistema Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) el cual fue creado en 1994, este es un sistema de medición diario de falla orgánica múltiple de seis disfunciones orgánicas, cada órgano se califica del 0 al 4 y proporciona una puntuación del 0 al 24, puntuación elevadas significan un mal pronóstico (25, 26, 27).

	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO ₂ /FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Renal: creatinina/diuresis	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9< 500 ml/día	≥ 5< 200 ml/día
Hepático: bilirrubina	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12
Cardiovascular: PAM o fármacos	No hipotensión	PAM < 70	Dopa ≤ 5 o Dobutamina	Dopa > 5 o NA ≤ 0,1	Dopa > 15 o NA > 0,1
Hematológico: plaquetas	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
Neurológico: GCS	15	13–14	10–12	6–9	< 6

Cardiovascular: PAM (presión arterial media). Fármacos vasoactivos administrados durante > 1 h; Dopa: dopamina; NA: noradrenalina (dosis en µg/kg/min); Hepático: bilirrubina en mg/dL; Neurológico: GCS (Glasgow Coma Score); Renal: creatinina en mg/dL. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria; Respiratorio: PaO₂/FIO₂ en mmHg. Puntos 3-4 solo se valoran si precisa ventilación mecánica.

Jones A, Trzeciak S, Kline J. The sequential Organ Failure Assessment scores for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. Care Med 2009 May; 37(5):1649-54.

Otras de las escalas y puntajes que se usan en la valoración de la disfunción orgánica múltiple son los elaborados por Michael Law publicado en 1994 y John Marshall publicado en 1995, los cuales utilizan un sistema de puntos que evalúa la Disfunción Orgánica Múltiple en sistemas orgánicos como el respiratorio, renal, hepático, cardiovascular, hematológico, neurológico y endocrino. El sistema de puntos para Disfunción Orgánica Múltiple de Michael Law describe el puntaje individual de cada órgano sumado en cada paciente, calculándose el Índice de Disfunción Orgánica Múltiple (IDOM), que puede llegar desde 0 hasta 24 puntos. La DOM fue definida cuando el IDOM era de 8 puntos o más y que incluye los siguientes criterios (28, 29):

“LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA, PREVIO A LA MANIPULACIÓN DE UN FOCO SÉPTICO, PREVIENE ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO”

SISTEMA DE PUNTOS PARA DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE MICHAEL LAW			
SISTEMA ORGÁNICO	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Respiratorio (ventilación mecánica)	>48 horas	> 72 horas	> 72 horas
Renal (Creatinina mg/dl)	> 1.8	> 2.5	>5.0 hemodiálisis
Hepático (Bilirrubina sérica, Albúmina, Tiempo de protombina).	2.0-4.0 mg/dl < 2.8 mg/dl	4.1-8.0 mg/dl < 2.3mg/dL	> 8.0 mg/dl < 1.9 mg/dl
Cardiovascular (Soporte inotrópico)	Mínima: dopamina < 5 mcg/kg/min	Moderada: dopamina 5-10 mcg/kg/min	Elevada: dopamina >10 mcg/kg/min
Hematológico (Conteo de plaquetas, Conteo de leucocitos)	50-70 x 10 ⁹ mm ³	<50 x 10 ⁹ mm ³ <5000	>25000
Neurológico (Escala de coma de Glasgow)	>14 puntos	8 - 13 puntos	< 8 puntos
Metabolismo (Requerimiento de insulina, triglicéridos)	2 uds/h	2.5 uds/h 250 - 350 mg/dL	> 4 uds/h > 350 mg/dL
VM: ventilación mecánica.	PEEP: Presión positiva al final de la espiración		
FO2: fracción inspirada de oxígeno	SDRA: síndrome de distrés del adulto		

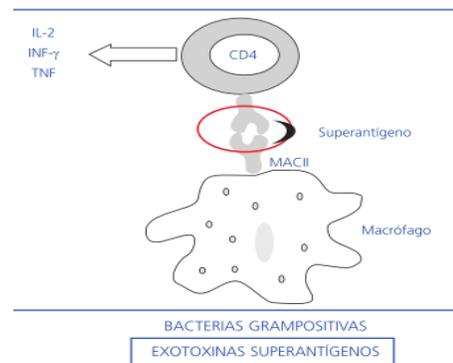
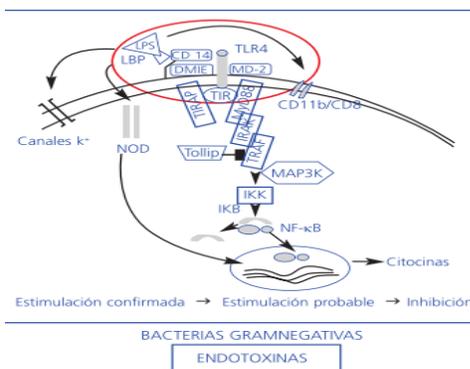
Maribel M, Aleyda H, Marcos D. LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE. UN SÍNDROME DE RELEVANCIA EN NUESTRA PRÁCTICA. ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS. Rev Cub Med Int Emerg 2005; 4(4): 184-216

Por otro lado dentro de la fisiopatología de la sepsis además de estar involucrada una alteración en el eje hipotálamo- hipófisis en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, también entran en juego numerosos mediadores inflamatorios humorales y celulares en la que existen interacciones entre microorganismos y la respuesta inmune, además de la coagulación del huésped con una pérdida de la homeostasis entre mecanismos pro-inflamatorios y antiinflamatorios (30,31). En la sepsis existe una respuesta pro-inflamatoria excesiva y que sobrepasa los mecanismos compensatorios antiinflamatorios, lo genera una respuesta inflamatoria exagerada e “inapropiada” que propicia eventos deletéreos en el enfermo séptico. Las endotoxinas y otras moléculas bacterianas son responsables de despertar una respuesta generalizada que involucra la inmunidad innata además de los sistemas humoral y celular lo que a su vez genera la producción de citoquinas, factores de la coagulación, moléculas de adherencia, sustancias cardiopresoras y proteínas de choque térmico (32,33).

La detección de microorganismos es mediada por una familia de receptores de reconocimiento expresados sobre la superficie de células de inmunidad innata denominados Toll-Like-Recetors (TLR), estos son receptores de señalización transmembrana, que reconocen modelos moleculares asociados a patógenos que incluyen endotoxinas, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipopeptidos, flagelinas, RNA y DNA viral. Se ha encontrado que estos Toll-like-receptor juegan un rol muy importante tanto positivo como negativo en la regulación de la respuesta inmune durante la sepsis (34,35). En modelos experimentales y en humanos se ha estudiado la infección producida por bacterias Gram negativas, en donde se ha encontrado como factor de mayor virulencia a la endotoxina que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria el cual es un lipopolisacárido (LPS) que se libera con lisis bacteriana. En modelos animales se ha observado que la respuesta a la liberación de este LPS es liberar un reactante hepático de fase aguda denominado proteína fijadora de polisacárido (LPB) con concentraciones sérica de 2 – 20 µg/mL, pero que puede incrementarse hasta 100µg/mL (36,37). El lipopolisacárido LPS y el reactante de fase aguda LPB forman un complejo cuyo receptor es una molécula denominada CD 14, que es un antígeno de diferenciación presente en los monocitos y macrófagos. Los complejos CD14-LPS liberan el LPB para permitir la unión al dominio extracelular del receptor de reconocimiento Toll-Like-Receptor 4 (TLR-4), A través de los receptor Toll – Like se fijan a un dominio intracelular denominado (TIR) que envía señales intracelulares para al final permitir la liberación del núcleo NK-kB, la traslación, transcripción y producción citocinas pro inflamatorias, que se inicia con la

liberación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1 α y IL-1 β), además de producir la transcripción de otras moléculas . Actualmente se ha encontrado que el lipopolisacarido LPS durante la sepsis induce una interacción con la proteína de diferenciación mieloide-2 (MD-2) y Toll-like receptor 4 (TLR4) que han sido uno de los blancos para modular adecuadamente esta respuesta inmunológica durante un proceso séptico (38,39). Existen otros receptores de la pared celular que reconocen a los LPS denominadas MSR (macrophage scavenger receptor), canales de potasio y receptores CD11/CD18 (40).

Por otro lado se ha demostrado que las bacterias Gram positivas producen sepsis por dos mecanismos uno consiste en la producción de exotoxina que se unen a la molécula de MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad clase II) de células presentadoras de antígeno y a cadenas $V\beta$ de receptores de células T que producen cantidades masivas de citoquinas pro inflamatorias y el segundo es la estimulación innata través de mecanismos que involucra receptores de reconocimiento Toll-Like-Receptor 4 y Toll-Like-Receptor 2 que son los más frecuentes (41,42).



C. ORTIZ L, GARNACHO M. Conocimientos actuales de la fisiopatología de la sepsis. Med Intensiva. 2005; 29 (3):135-41

Las citocinas antiinflamatorias involucradas en el mecanismo de la sepsis son las interleucinas (IL) IL-4, IL-10, IL-6, IL8, IL-13, el factor estimulante de colonia granulocito–macrófago (FÉC.-GM) y el interferón alfa (IFN-alfa). Estudios recientes han demostrado que el factor de necrosis tumoral es la citocina responsable de choque séptico, el TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) actúa sobre dos subtipos de receptores que median la producción de la respuesta inflamatoria a través de sus efectos sobre la regulación térmica, además de su efecto sobre la resistencia y permeabilidad vascular, alteración en la función cardiaca y estado inotrópico del corazón, en la medula ósea con aumento en leucocitos, y numerosas enzimas como lacto deshidrogenasa y lipoproteínlipasa que modifican el consumo de energía a través de los tejidos, además de ser un inductor de la liberación de citocinas como la IL1, IL2, IL6 que junto con la IL12 y el F γ (factor γ) constituyen citoquinas pro inflamatorias (43,44).

Muchos de los efectos de las citocinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario, y los derivados de la lipooxigenasa. Estudios recientes han demostrados que la IL-1 y el TNF- α estimulan la liberación de otras citocinas que desencadena un efecto cascada y de amplificación (45). Un factor importante puede consistir en la producción local de IL-8 por los fibroblastos, células endoteliales y células mononucleares en la sangre periférica; esta citocina cumple la función de reclutar y activar leucocitos polimorfo nucleares que ulteriormente pueden provocar lesiones tisulares con disfunción de distintos órganos, lo cual sugiere que la IL-8 desempeña una función amplificadora de la IL-1 o el TNF- α producidos en

el sitio de la inflamación. También tiene lugar la activación de las cascadas del complemento, la coagulación y las quininas, las cuales desempeñan un papel importante en el estado séptico (46). Por otro lado en los pacientes con sepsis se han encontrado hallazgos relacionados con inmunosupresión que incluyen pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales. Las actividades de las células *TCD4* están programadas por la secreción de citocinas, cuyos efectos son antagónicos. Ellas pueden secretar citocinas con propiedades antiinflamatorias (célula helper tipo 1 [Th1]), que incluyen el $TNF\alpha$, interferón δ y la IL-2 o citoquinas pro inflamatorias (célula helper tipo 2 [Th2]) como por ejemplo, IL-4 e IL-10. Por otro lado en el paciente con sepsis se ha encontrado un fenómeno de anergia en el cual se presenta una disminución de la función de Th1 e incremento en la producción de Th2 lo que propicia una disminución en la respuesta contra patógenos. El endotelio es el blanco principal del proceso séptico, debido a que son las primeras células que entran en contacto con las bacterias y que perpetúan la liberación de mediadores inflamatorios así como la liberación de óxido nítrico un factor muy importante en el desarrollo de sepsis sintetizado por la enzima óxido nítrico sintetasa que a su vez es estimulada su liberación por el macrófagos y neutrófilos (47,48, 49).

3.2.1 DESREGULACIÓN EN LA COAGULACIÓN EN LA SEPSIS.

La coagulación intravascular diseminada es frecuente en el paciente séptico, y se caracteriza por depósitos de fibrina y micro trombos que ocluyen la

microcirculación ⁽⁵⁰⁾. Recientemente se ha demostrado que el sistema de coagulación es activado por productos bacterianos (endotoxinas o LPS) y mediadores inflamatorios ⁽⁵¹⁾, las endotoxinas tienen la facultad de cambiar las propiedades del endotelio vascular de un estado profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y pro coagulante. La coagulopatía microvascular es parte de la respuesta a la sepsis. Durante la sepsis severa se presenta trombocitopenia, degradación de fibrina o dímero-D. El factor tisular que normalmente no se encuentra liberado por un endotelio que no ha sido lesionado durante la sepsis puede ser activado por la presencia de citocinas pro-inflamatorias, monocitos y macrófagos además de bloquear la vía anticoagulante de proteína C. La liberación del factor tisular induce la liberación de plaquetas y granulocitos además de producirse una intensa liberación de inhibidor del activador del plasminógeno. Por otro lado se ha demostrado que las plaquetas juegan un rol importante en la sepsis al ser activadas por endotoxinas o citoquinas pro-inflamatorias, estas plaquetas tienen la habilidad de formar clones que perpetúan el daño al endotelio vascular, esto induce a un aumento en la adhesión plaquetaria y la liberación de multímeros de factor Von Willebrand. Los leucocitos activados producen liberación de elastasas que son proteolíticas y que producen destrucción de antitrombina III y trombosmodulina ⁽⁵²⁾. También se ha observado que mediadores específicos causan desaparición de la trombosmodulina de la superficie celular, además de que en la sepsis existe un aumento de la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos (P-selectinas, E-selectinas) en la superficie endotelial y en plaquetas. El factor tisular se expresa en los monocitos y

se une al factor VIIa formando un complejo TF-VIIa que convierte el factor X a factor Xa. Posteriormente este complejo con el factor Va genera trombina a partir de protrombina. Otro evento que sucede en la sepsis es que se forma poco APC y aún el que ha sido formado no funciona por los bajos niveles de proteína S. No se activa el factor Va y la activación de complejos de protrombina se encuentran estabilizados (53, 54). Recientemente se ha encontrado en el 1% de la población alteraciones o polimorfismo de genes que controlan la respuesta a microorganismos en pacientes con sepsis y choque séptico. Dentro de este polimorfismo se encuentran alteraciones en la proteína ligadora de la endotoxina, receptor CD14, factor de necrosis tumoral beta (TNF- β), TNF- α , interleucina 1 alfa (IL-1 α), IL-1 β IL-1, IL-6 e IL-10. (55, 56).

3.2.2 FISIOPATOLOGÍA HEMODINÁMICA.

El endotelio vascular es el blanco principal de los eventos producidos en la sepsis, las células endoteliales que entran en contacto con las bacterias circulantes perpetúan la expresión de liberadores inflamatorios y por lo tanto el órgano diana afectado en su mayoría dentro de la fisiopatología de la sepsis es la microcirculación que genera lo que se denomina choque distributivo, el cual se encuentra caracterizado por una distribución anormal del gasto cardiaco, además de vasodilatación arterial, aumento en la permeabilidad capilar y en la capacitancia venosa, que nos da como resultado una disminución en el retorno venoso al corazón, con la consecuente hipotensión y alteraciones en la contractilidad miocárdica, que a su vez por influencia de citocinas coadyuvan a una depresión en

el miocardio (57). Tiene un papel preponderante junto con los factores antes mencionados la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (NOSi) que junto con una depleción de los depósitos de vasopresina en la neurohipófisis intensifican el efecto vasodilatador. Otros de los efectos producidos por la disfunción en la microcirculación es el desvío de la sangre del compartimento arterial al venoso, provocando hipoxia secundaria. La consecuencia del incremento de este corto circuito arteriovenoso es que la PO₂ (presión arterial de oxígeno) de la microcirculación es menor que la venosa, y su manifestación sistémica es un déficit en la extracción de oxígeno tisular, lo que explica la alta saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) característica de la sepsis (58,59).

Los efectos en la microcirculación junto con la mala distribución del flujo capilar por vasodilatación y efectos de los cortocircuitos arteriovenosos así como el cese del flujo capilar tisular produce un desequilibrio entre las necesidades tisulares de oxígeno y el aporte capilar que van a terminar por producir daño multiorgánico. También dentro de la fisiopatología de la sepsis se presenta una respuesta temprana y una tardía, la primera se caracteriza por un intento de adaptación, en el cual existe un aumento de catecolaminas y que genera lo que se denomina estado hiperdinámico, en el que se encuentra un aumento en el consumo de oxígeno con una capacidad normal para extraerlo de las células, además de producirse un incremento en el gasto cardiaco con pérdida de las resistencias vasculares periféricas y con una inadecuada distribución del flujo sanguíneo en la microcirculación, así como un incremento del corto circuito arteriovenoso, la hipoperfusión es un hallazgo común, aun en presencia de gasto cardíaco normal o

aumentado, estos fenómenos fisiopatológicos se expresan en forma clínica como taquicardia, hipertermia o bien normo termia, disminución de la presión arterial diastólica así como llenado capilar normal (60). La respuesta tardía representada por el choque hipodinámico se caracteriza por un gasto cardiaco bajo, con la presencia de pulso débil o filiforme, palidez, hipotermia, cianosis distal y disminución del llenado capilar además de hipoperfusión que se le atribuye a una mala distribución de flujo sanguíneo y por un incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno que producen disfunción en la respiración mitocondrial con disminución de los niveles de ATP, este fenómeno tiene una relación directa con la hipoxia generada en los tejidos por una disminución en el consumo de oxígeno (V_{O_2} ; niveles normales se sitúan entre 110-160 ml/min/M²) que al no poder ser "consumido" en forma eficiente o adecuada hace ingresar al organismo en metabolismo anaeróbico con un aumento en la producción de ácido láctico (lactacidemia) y que genera lo que conocemos como deuda de oxígeno con la consecuente disfunción orgánica múltiple que caracterizan a la sepsis grave. En el choque séptico hipodinámico el V_{O_2} es inferior al necesario, aunque sea similar al normal, debido a una disminución del transporte de oxígeno por hipovolemia, falla cardiaca (61,62). La saturación venosa de oxígeno refleja el equilibrio entre la liberación global de oxígeno (DO_2) y el consumo global de oxígeno (V_{O_2}). En el paciente con sepsis la saturación venosa central de oxígeno ($ScvO_2$), así como la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2), que reflejan la saturación de hemoglobina en sangre en la vena cava superior y la arteria pulmonar proximal respectivamente, se encuentran alteradas en estos pacientes

debido una mala distribución de oxígeno a los tejidos que se relaciona con una disminución de flujo sanguíneo en la microvasculatura. Los valores de $ScvO_2$ y SvO_2 , deben mantenerse mayores al 65%, una alteración en estos parámetros se han relacionado con la presencia de complicaciones, además de tener un valor pronóstico (63). La ecuación de Fick nos permite medir el contenido venoso de oxígeno el cual está determinado por el contenido de oxígeno arterial, el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco:

$$CO = \frac{CaO_2 - CvO_2}{VO_2} \quad \text{y} \quad CvO_2 = CaO_2 - \frac{VO_2}{CO}$$

Donde CO se refiere al gasto cardíaco, CaO_2 se refiere al contenido arterial de oxígeno, CvO_2 se refiere al contenido venoso de oxígeno y VO_2 al consumo de oxígeno.

Cuando existe un deficiente suministro de oxígeno para satisfacer las necesidades metabólicas, el resultado como mecanismo compensatorio es el aumento de extracción de oxígeno de los tejidos con la consecuente disminución del contenido de oxígeno en la sangre venosa.

Por otro lado la liberación de oxígeno (DO_2) está determinada por el gasto cardíaco y el contenido arterial de oxígeno que se puede determinar por medio de la siguiente ecuación, donde el coeficiente de solubilidad para el oxígeno a $37^{\circ}C$ es 0.02.

$$DO_2 = CO \times [(Sa_2 \times Hb \times 1.34) + (0.02 \times Pa_2)]$$

Donde DO_2 se refiere a la liberación de oxígeno y CO el gasto cardiaco.

Una adecuada liberación de oxígeno depende de que tanto la función respiratoria como cardiaca sean normales.

Entonces si el consumo de oxígeno, la concentración de hemoglobina y la saturación arterial permanecen constantes, cambios en el Svo_2 son directamente proporcionales al gasto cardiaco (64,65).

Dentro de los conceptos actuales en la fisiopatología de la sepsis además de estar involucrado el sistema inmune también se ha propuesto un síndrome asociado al choque séptico con insuficiencia adrenal relativa y como consecuencia una deficiencia de cortisol por una inadecuada producción del mismo, adicionado a una disminución en la afinidad de receptores celulares a glucocorticoides lo que reduce aún más su acción a nivel celular (66), esta propuesta se basa en varios estudios de investigación donde el diagnóstico de la insuficiencia adrenal oculta demuestra que los niveles de cortisol y su aumento después de la prueba de estimulación con corticotropina 250 μg (incremento de cortisol menor o igual de 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y/o cortisol libre inferior a 15 $\mu\text{g}/\text{dL}$), justifica el tratamiento con esteroides a dosis bajas (67). Algunos estudios con hidrocortisona basados en el test de estimulación adrenocorticotrópica relacionan concentraciones de cortisol libre < 22nmol/L y cortisol total <275nmol/L como insuficiencia adrenal absoluta, niveles de cortisol libre entre 22 a 55nmol/L y niveles de cortisol total 275 a 500 nmol/L fueron definidos como insuficiencia adrenal relativa. Estos estudios además demuestran que existe una asociación entre la insuficiencia adrenal y niveles de

cortisol relacionados con la mortalidad en el paciente séptico (68,69). Por otro lado a su vez el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se encuentra activado a través de mecanismos neurales y sistémicos en la sepsis, donde citoquinas circulantes como el factor de necrosis tumoral, la interleukina-1 y la interleukina-6 activan el eje hipotalámico-hipofisario (70).

3.3 MANEJO ANESTÉSICO DEL PACIENTE CON SEPSIS

3.3.1 PREPARACIÓN PREOPERATORIA:

Es necesario en el periodo preoperatorio optimizar la condición del paciente para minimizar complicaciones durante el peri operatorio, por lo que la reanimación de estos pacientes va dirigida a mejorar el suministro de oxígeno, gasto cardíaco y presión sanguínea antes de su ingreso a quirófano. Debe tomarse en cuenta el estado de volumen intravascular, así como la función cardiovascular, además de la corrección de anomalías fisiológicas, tales como hipoxemia e hipotensión (71). La hipoperfusión tisular producida por la sepsis es un factor desencadenante de la disfunción orgánica múltiple por lo que es imperativo proporcionar un apoyo hemodinámico adecuado y prevenir el daño irreversible de la función orgánica, entonces es recomendable mantener un volumen intravascular y una presión arterial que sea capaz sostener una adecuada perfusión órganos. La optimización hemodinámica puede requerir desde el preoperatorio una reanimación de volumen efectiva, uso de agentes vasopresores, agentes inotrópicos y transfusiones. También es necesario presentar especial atención a complicaciones de la sepsis como son la anemia, hipovolemia, coagulopatía, trastornos electrolíticos y

acidosis. Otro aspecto a tomar en cuenta en el preoperatorio es el control de la infección, por lo que además de la desbridación del tejido necrótico e infectado que se realizará durante el perioperatorio es importante el inicio oportuno de la antibioticoterapia, en la cual se deben considerar para una terapia eficaz fármacos que penetren de forma efectiva al foco infeccioso, que inhiban del crecimiento bacteriano y una cobertura amplia a mayor número de gérmenes (72).

3.3.2 MANEJO PERIOPERATORIO:

Dentro del manejo perioperatorio es recomendable considerar que el estado hemodinámico de la sepsis grave se caracteriza por la presencia de choque hipovolémico, choque cardiogénico y distributivo, que fueron consecuencia de la pérdida capilar y aumento de la capacitancia venosa con una disminución del retorno venoso al corazón, además de la depresión miocárdica producida por el efecto de las citocinas por lo que hay que tener en cuenta que el paciente a su ingreso a quirófano este pudiera presentar disminución del volumen intravascular y de la fracción de eyección. La corrección de la perfusión adecuada comienza con el suministro de oxígeno y la reanimación hídrica temprana en donde se sugiere iniciar con cristaloides del tipo de Ringer lactato, soluciones isotónicas (solución fisiológica 0.9%) o coloides, las primeras seis horas de reanimación de los pacientes sépticos, las llamadas “horas doradas” son cruciales y pueden coincidir con el momento de cirugía emergente, el objetivo es llegar a los valores críticos de valoración clínica que son presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg, presión arterial media de 65mmHg, la producción de orina del 0.5 ml/kg/hora, saturación

venosa central de oxígeno de $> 70\%$ (73,74). Los pacientes que no reciben una adecuada reanimación tienden a tener un bajo gasto cardíaco, debido una precarga baja del ventrículo izquierdo, causada por la hipovolemia, el aumento de la capacitancia venosa y una alta resistencia vascular pulmonar. Una adecuada reanimación hídrica también ha demostrado modificar el patrón hemodinámico ya que esta mejora el líquido intravascular aumentando el retorno venoso, sin embargo hay que considerar que la restauración de la presión arterial y el gasto cardíaco no siempre mejoran los signos de hipoperfusión tisular del tejido, ya que la vasodilatación existente a nivel sistémico puede estar relacionado con un desbalance del flujo sanguíneo a nivel regional, alteración de la circulación microvascular, así como incapacidad celular para utilizar el oxígeno. Si pese a la reposición hídrica la presión arterial media se encuentra por debajo de 65mmHg se adiciona vasopresores del tipo de la dopamina o norepinefrina. En caso de encontrar una saturación venosa central de oxígeno ($ScvO_2$) menor del 70% se recomienda el uso de dobutamina a dosis de $2,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con incrementos cada 30 minutos de $2,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con un límite de $20/\text{kg}/\text{min}$ (75,76).

Durante la inducción anestésica se debe considerar que los pacientes con sepsis que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos se encuentran en inestabilidad cardiovascular, con alteración en el volumen intravascular, pérdida sanguínea, aumento del espacio extravascular, hipoalbuminemia y con aumento de los niveles de Alfa-1-glicoproteína ácida debido a los efectos de la sepsis que pueden influir en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico ya que el paciente en estas condiciones presenta mayor susceptibilidad a las drogas

anestésicas por lo que el control de las variables hemodinámicas y respiratorias son aspectos que deberán tomarse en cuenta desde el ingreso a la sala de quirófano (75). Al inicio de la inducción anestésica hay que considerar que la mayoría de los pacientes presentan síndrome de distrés respiratorio con infiltrados pulmonares bilaterales, por lo que es recomendable realizar una secuencia rápida con la desnitrogenización de los pulmones administrando oxígeno con mascarilla y FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) al 100% por tres minutos antes de la inducción. De los fármacos recomendados para relajación muscular se encuentran la succinilcolina o rocuronio, evitando de preferencia aquellos relajantes que producen liberación de histamina, también debe considerarse que la succinilcolina puede producir incremento del potasio lo que esto debe tomarse en cuenta en pacientes que presenten falla renal, en el caso del rocuronio se ha visto que no modifica la estabilidad hemodinámica incluso en pacientes con alto riesgo cardiovascular pero puede aumentar la frecuencia cardíaca por lo que debe de tenerse precaución en pacientes que presenten insuficiencia renal o hepática, por otro lado el vecuronio y el atracurio han demostrado estabilidad cardiocirculatoria. Se sugiere fármacos inductores que produzcan mínima vasodilatación como la ketamina que ha demostrado poca probabilidad para disminuir la resistencia vascular sistémica además de preservar el impulso simpático eleva el gasto cardíaco, disminuyendo la constricción arteriolar y la hipoxia tisular (76). Comparada con otros agentes anestésicos, la ketamina se asocia a una menor evidencia histológica de hipoxia tisular, de necrosis intestinal y a un menor aumento de la concentración de lactato, no obstante cuando se administra en pacientes cuyo

sistema simpático ya está estimulado al máximo la ketamina puede actuar como depresor miocárdico y disminuir el gasto cardíaco, en cuando las benzodiacepinas el midazolam es una de las mejores opciones ya que puede utilizarse para inducir la anestesia en pacientes hemodinámicamente inestables. Administrado en forma aislada, produce venodilatación y un moderado efecto inótropo negativo. El uso opioides como el fentanilo, alfentanilo y remifentanil se han recomendado como inductores anestésicos así como en el mantenimiento anestésico, ya que se ha demostrado que tienen efectos mínimos sobre la contractilidad miocárdica y resistencia vascular sistémica además de que los opiáceos pueden mejorar el balance de oxígeno sistémico mediante la reducción del consumo de oxígeno. En cuanto el uso del etomidato se realizó un meta análisis que comparó el efecto de dosis única de etomidato con otros agentes inductores donde se concluyó en resultados que los niveles de cortisol fueros 50% menores que en los no expuestos y que la supresión adrenal continuo de 12 a 24 horas después de la administración, más sin embargo no hubo diferencia estadística significativa en cuanto los días de permanencia en UCI, o días en ventilación mecánica valorado con Apache II y MPM II (Modelo de probabilidad de mortalidad II) (77). En cuanto el mantenimiento anestésico el uso de agentes inhalados debido a que en su mayoría causan vasodilatación y disminución de la contractilidad miocárdica deben de ser utilizados con precaución, el uso de halotano y enflurano ha demostrado producir depresión del rendimiento cardíaco dosis-dependiente, el isoflorano causa reducción de la resistencia vascular periférica y menor reducción del gasto cardíaco y con menor depresión miocárdica

que otros halogenados (78). El desflorano y sevoflorano producen hipotensión por depresión miocárdica. En cuanto el óxido nitroso se ha encontrado que puede comprometer el transporte de oxígeno debido a sus efectos vasoconstrictores y a la concentración más baja de oxígeno inspirado asociado a su uso. Por otro lado es importante considerar a la hora de utilizar agentes anestésicos inhalados que el MAC (concentración alveolar mínima) disminuye en el paciente con sepsis grave, además que la captación de los inhalatorios estaría alterada en el caso SDRA o neumopatías (79).

Durante la cirugía la estabilidad hemodinámica del paciente puede verse comprometida por pérdida sanguínea o bien por liberación de endotoxinas, por lo que puede ser necesaria la transfusión sanguínea, además de que en la reposición hídrica se debe continuar utilizando como control el uso de la PVC (8–12 cm H₂O) o presión de oclusión de la arteria pulmonar, pero debe tomarse en consideración que los valores de esta pueden alterarse con el incremento de la presión intra-torácica e intra-abdominal. También durante el transanestésico deben de registrarse cambios en el gasto cardíaco con dispositivos como catéter de la arteria pulmonar, doppler esofágico, pletimografía de impedancia o bien ecocardiografía trans-torácica o trans-esofágica o bien realizar mediciones seriadas de la saturación venosa mixta de oxígeno. Los parámetros cardiovasculares que deben registrarse a lo largo del procedimiento quirúrgico son la frecuencia cardíaca, presión de llenado cardíaco y presión arterial sistémica, para evaluar la adecuada liberación de oxígeno puede realizarse determinando el

lactato ($< 2\text{mmol/litro}$) y la saturación venosa mixta de oxígeno la cual debe ser menor al $< 70\%$ (80).

En cuanto a la ventilación mecánica debe considerarse que puede verse comprometida la oxigenación por el edema agudo pulmonar no cardiogénico y que es causado por el aumento de la permeabilidad capilar en la sepsis, por lo que el manejo de la hipoxemia durante el transanestésico debe realizarse con un aumento de la concentración inspirada de oxígeno así como incrementar el PEEP (presión positiva al final de la espiración) gradualmente, dichos incrementos deben realizarse con precaución, si todavía hay hipoxia a pesar de aumentar el FIO_2 , el PEEP recomendado es el necesario para mantener el reclutamiento alveolar y evitar el colapso al final de la espiración y mejorar la ventilación alveolar, pacientes con una relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ se benefician de una PEEP elevada, disminuyendo además la mortalidad en un 10% al compararla con pacientes con PEEP baja (81,82). En unidades de terapia intensiva se utiliza la modalidad ventilación ciclada por volumen o ventilación controlada por presión con presiones transpulmonares que no excedan $30 - 35 \text{ cmH}_2\text{O}$. Se recomienda una fracción inspirada de oxígeno elevada para mantener una adecuada oxigenación pero a su vez se sugiere administrar bajos volúmenes corriente de 6ml/kg , con una presión meseta de $<30 \text{ cmH}_2\text{O}$ para minimizar el impacto de la ventilación con presión positiva en el tejido pulmonar, retorno venoso y gasto cardiaco. El concepto de hipercapnia permisiva se ha sugerido para minimizar el daño en el tejido pulmonar en estos pacientes pero debe evitarse en aquellos que presenten acidosis metabólica o presión intracraneana elevada (83,84).

3.3.3 ESTEROIDES EN EL MANEJO DE LA SEPSIS.

Como parte del manejo de la sepsis durante el perioperatorio y transanestésico, al igual que en las unidades de terapia intensiva se ha implementado el uso de cortico esteroides, ya que en estudios de experimentación prospectivos se han hecho evidentes sus beneficios a dosis bajas de los mismos. El estrés anestésico y quirúrgico constituye una agresión al paciente que desencadena cambios bioquímicos, funcionales y morfológicos, el principal esteroide responsable de estos cambios es el cortisol secretado por la corteza suprarrenal y que se libera posterior al estímulo en la zona fasciculada por la hormona corticotropina (ACTH), la concentración plasmática matutina basal de cortisol es de 5 – 20 µg/dL y por la tarde puede ser menor de 5 µg/dL, este glucocorticoide a nivel sanguíneo se encuentra unido a una proteína denominada globulina transportadora de cortico esteroides (CBG) en un 90%, la cual es un α -2-globulina sintetizada por el hígado y el 10% se fija a la albumina, al llegar a la célula atraviesa la membrana celular por difusión pasiva, en el citoplasma se une a un receptor específico que se encuentra a su vez unido a proteínas denominadas Hsp90 y Hsp70 (proteínas de choque térmico) junto con otro grupo molecular proteico, este receptor citoplasmático al unirse al cortisol se desprende de estas moléculas quedando unidos solo el denominado complejo receptor-corticoide que al ser transferido al núcleo interactúa con secuencias específicas de DNA, que tienen como efecto promover la transcripción y el procesamiento de RNA mensajero (mRNA) donde se activará la expresión de proteínas anti-inflamatorias, si se mantiene en el citoplasma este complejo receptor - corticoide, se reprimirá la expresión de

proteínas pro-inflamatorias (impidiendo la translocación de otros factores de transcripción del citosol al núcleo) (85, 86). En ausencia de la forma activada del receptor de glucocorticoides, otros factores de transcripción tales como NF-kB o AP-1 (proteína activadora 1) son capaces de transactivar sus genes diana (86). Sin embargo, una vez activado el receptor de glucocorticoides puede formar complejos con estos y otros factores de transcripción, impidiéndoles su unión a sus genes diana y así, reprimiendo la expresión de estos genes. Los efectos de estos factores de transcripción NF-kB y AP – 1 juegan un papel importante en la regulación del sistema inmune, en la respuesta al estrés, la diferenciación y activación de las células inmunes. Por otro lado existen señales que pueden activar NF-kB y AP-1, entre estas se encuentran el efecto de citocinas inflamatorias como Interleucina-1 beta (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lipopolisacáridos bacteriano y la expresión de antígenos virales (87).

Dentro de los estímulos que producen la liberación de la hormona corticotropina (ACTH) y cortisol están el efecto de las citocinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α , la IL -6, IL – 1 y la IL-2 que al liberadas a la circulación ante el estímulo de lipopolisacaridos bacterianos provocan la liberación de hormona secretora de corticotropina (CRH) y de vasopresina, que a su vez provoca la liberación de ACTH y cortisol. En estudios de investigación se ha observado que posterior a la inyección intraperitoneal o intravenosa de LPS bacteriano, provoca una elevación de la síntesis de IL-1 β y de RNAm de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) en la hipófisis anterior, en la glándula pineal y varias regiones cerebrales, además de la liberación de citocinas

“LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA, PREVIO A LA MANIPULACIÓN DE UN FOCO SÉPTICO, PREVIENE ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO”

antiinflamatorias, como el antagonista del receptor IL-1, la IL-10 y IL-13 y que pueden interactuar en el hipotálamo y en la hipófisis con la respuesta de citocinas pro inflamatorias. La corteza suprarrenal humana pueden producir IL-6 y TNF- α , y pueden expresar receptores de la IL-6 y TNF- α , lo que sugiere la existencia de una regulación autocrina o paracrina de la función de la glándula suprarrenal, a su vez la liberación de IL-6 aumenta la liberación de cortisol, aldosterona y de deshidroepiandrosterona, y el FNT- α aumenta la liberación de cortisol. Por consiguiente una de las funciones importantes de los glucocorticoides estriba en regular la síntesis de la mayoría de las cadenas inflamatorias y son moduladores del sistema inmunitario cuyos efectos son (88):

Efectos de los glucocorticoides sobre componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria

TIPO DE CÉLULA	FACTOR	COMENTARIOS
Macrófagos y monocitos	Ácido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos) Citocinas, entre ellas: interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)	Mediados por inhibición a través de glucocorticoides de ciclooxigenasa 2 y fosfolipasa A ₂ . La producción y liberación quedan bloqueadas. Las citocinas ejercen múltiples efectos sobre la inflamación (p. ej., activación de células T, estimulación de la proliferación de fibroblastos).
Células endoteliales	Reactivos de fase aguda Molécula de adherencia de leucocito endotelial 1 (ELAM-1) y molécula de adherencia intracelular 1 (ICAM-1)	Incluyen el tercer componente del complemento. ELAM-1 e ICAM-1 son moléculas de adherencia intracelular críticas para la localización de leucocitos.
	Reactivos de fase aguda Citocinas (p. ej., IL-1)	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.
Basófilos	Derivados del ácido araquidónico Histamina, leucotrieno C ₄	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides bloquean la liberación dependiente de IgE.
Fibroblastos	Metabolitos del ácido araquidónico	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides también suprimen la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducidas por factor del crecimiento.
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF, interferón γ)	Igual que la anterior, para macrófagos y monocitos.

ELAM-1, molécula de adherencia de leucocito endotelial 1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule-1*); ICAM-1, molécula de adherencia intracelular 1 (*intracellular adhesion molecule-1*).

Berbal PS, Keith LP. Corticotropina; Esteroides de la Corteza Suprarrenal y sus Análogos Sintéticos; Inhibidores de la Síntesis Y Efectos de las Hormonas Suprarrenales. En: Laurence L, Brunton John S, Keit L. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Goodman & Gilman. 12ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.1600.

Por otro lado los glucocorticoides producen efectos en el metabolismo de hidratos de carbono, proteína y lípidos, mantienen el equilibrio de líquidos y electrolitos, son parte importante de la preservación de la función normal de sistemas cardiovascular, inmune, renal, músculo estriado, óseo, endocrino y

sistema nervioso. También mantienen la homeostasis dentro del organismo ante el estrés, estímulos nocivos y cambios ambientales (89).

A nivel cardiovascular los glucocorticoides ejercen efectos en capilares, arteriolas y miocardio, producen cambios en la presión arterial al aumentar la excreción de sodio, incrementan la reactividad vascular a otras sustancias vaso activas como la noradrenalina y angiotensina II entre otras, además de acrecentar la expresión de receptores adrenérgicos en la pared vascular, producen inhibición de la iNOS y de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) con que lo pudieran producir elevación de la presión arterial (90).

Debido a los efectos de los glucocorticoides endógenos y a la fisiopatología de la sepsis en la que están involucradas alteraciones en la modulación del sistema inmune además de la insuficiencia adrenal relativa desde los años cincuenta se ha contemplado el uso de esteroides exógenos, más sin embargo en un inicio fue muy controversial ya que en 1960 la hidrocortisona fue administrada e investigada en estudios prospectivos en los cuales no se encontraron resultados concluyentes con las dosis administradas (91), en 1963 aparecieron los primeros estudios prospectivos aleatorios sobre la administración de esteroides en pacientes sépticos, pero se usaron dosis muy elevadas de metilprednisolona de 1 a 2 gramos por día y dosis de hidrocortisona mayores a 500mg en 24 horas, lo cual genero el desarrollo de inmunosupresión y un aumento del proceso infeccioso lo que cuestiono su uso (92). En 1970 dosis bajas de glucocorticoides fueron usadas en el paciente con sepsis y choque séptico sin embargo no fue hasta estudios prospectivos y randomizados realizados por Scheler sobre la administración de

esteroides en el paciente séptico con dosis de 30mg/kg de metilprednisolona, y dexametazona a 3mg/kg que se demostró una reducción de la mortalidad de 38.4% a 10.5%, en forma posterior en 1980 estas dosis fueron evaluadas con resultados negativos (93). Cronin y colaboradores demostraron en 8 grupos de estudios un incremento en la mortalidad en pacientes con el uso de altas dosis de esteroides en pacientes sépticos, este aumento se atribuyó a la inmunosupresión producida a por los esteroides lo que contribuyó al desuso de esteroides en los años de 1980 y 1990, en años posteriores Briegel y colaboradores en un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado realizado en 1999 administraron hidrocortisona a dosis de 100mg seguido de infusión continua de 0.18mg/kg/hora durante seis días con un reducción de dosis de 0.08mg/kg/hora si mejoraba el estado de choque, como resultados reportaron que el grupo que recibió hidrocortisona mejoró la presión arterial media además de las resistencias vasculares sistémicas lo que sugirió que la administración de dosis bajas de cortico esteroide mejoró la insuficiencia adrenal relativa reportada en la sepsis (94), aunado a que el esteroide fue capaz de regular la síntesis y funcionamiento de las catecolaminas y sus receptores, los cuales controlan el tono vascular y la perfusión orgánica. Por otro lado se propuso que las citoquinas pro inflamatorias que se liberan en la sepsis alteran la respuesta esteroidea y producen efectos deletéreos como disfunción de catecolaminas e hipotensión refractaria junto con una desregulación de los receptores de catecolaminas con la consecuente utilización prolongada de catecolaminas exógenas y esto pudo revertirse con la administración de bajas dosis de esteroides (95). En la actualidad dentro de los

principales fármacos que se usan en la terapia esteroidea para el paciente séptico esta la hidrocortisona que a dosis de 50 a 100mg ha demostrado disminuir el uso de aminos (noradrenalina y epinefrina) para el control de la presión arterial, con un máximo de dosis de 300mg por día, las guías de la Surviving Sepsis Campaign recomiendan el uso de hidrocortisona a dosis de 200mg por día (96, 97). Por otro lado estudios prospectivos con dexametazona han demostrado disminución en el uso de drogas vasopresoras debido a una potencialización de las mismas que permite el mantenimiento de resistencias vasculares periféricas y como consecuencia control de la presión arterial a dosis bajas de 0.1 mg/kg con pocos efectos a esta dosis en la reabsorción de sodio, así como de efecto mineralocorticoide y de no intervenir en el balance hídrico con hipervolemia o disturbios con el sodio (98, 99).

En la actualidad los fármacos esteroides utilizados en la sepsis son la hidrocortisona, dexametazona, fludocortisona y metilprednisolona. Dentro de la farmacología de estos fármacos la hidrocortisona es un cortico esteroide con actividad glucocorticoide y con actividad mineralocorticoide, tiene potencia similar a la cortisona y del doble de la prednisona, a dosis intravenosa su efecto máximo se observa de 1 a 2 horas, tiene un semivida plasmática de 90 minutos (60 – 120 min), con una semivida biológica de 8 a 12 horas, se distribuye en su mayoría en músculo, hígado, piel, intestino y riñones, se difunde a través de la barrera hematoencefálica, placentaria y galactosanguínea, su volumen de distribución es de 0.4 a 0.7 L/kg, se liga reversiblemente a proteínas en un 90 al 95% (80% transcortina y 10- 15% a la albumina), se metaboliza en su mayor grado en el

hígado dando lugar a la tetrahydrocorticortisona y a tetrahydrocortisol que se eliminan en forma de conjugados con sulfatos y ácido glucurónico, también se metaboliza en el riñón pero en forma mínima, su eliminación en su mayoría es renal, tiene un aclaramiento plasmático de 209-294 ml/min, su excreción se presenta a las 12 horas de su administración (100 - 101). Por otro lado la dexametazona es un glucocorticoide con mínima actividad mineralocorticoide, con propiedades antiinflamatorias de 25 a 50 veces mayor que la hidrocortisona y 16 veces la de la prednisolona, tiene un volumen de distribución de 0.75 l/kg, su metabolismo principal es a nivel hepático, aunque también una menor parte se realiza el metabolismo en piel y a nivel renal, se liga a las proteínas plasmáticas en un 68% (se liga a la albumina pero no a la transcortina), con un vida media de 3 a 4 horas, con una vida media biológica de 36 a 54 horas y su eliminación es por vía renal (102, 103,104). La fludrocortisona es otro fármaco que se utilizado a dosis bajas en el manejo de la sepsis, se han sugerido dosis de 50 µg en comprimidos una vez por día, su absorción es rápida y completa (mayor que 95 %), su unión a proteínas plasmáticas es elevada, su metabolismo es hepático y renal. La vida media plasmática es 30 min y la vida media biológica de 18 a 36 h. La duración de su acción es 1-2 días y se elimina por los riñones la mayor parte como un metabolito inactivo (105, 106).

Dentro de la terapia con cortico esteroide en pacientes con sepsis se ha utilizado a la metilprednisolona que es un potente glucocorticoide con poco efecto mineralocorticoide. Su potencia antiinflamatoria es cinco veces mayor que la de

hidrocortisona, en cuanto su equivalencia 4 mg de metilprednisolona equivale en actividad antiinflamatoria a cerca de 5 mg de prednisolona (107,108).

Tras la administración parenteral de metilprednisolona, los efectos máximos se obtienen en un término aproximado de 1 a 2 horas. Su biodisponibilidad posterior a su administración es del 80-99%, su vida media biológica es de 18 a 36 horas. El fármaco se distribuye rápidamente en músculo, hígado, piel, intestinos y riñones, atraviesa la barrera placentaria y se distribuye hacia la leche materna. La metilprednisolona es metabolizada a nivel hepático donde genera dos metabolitos de glucurónido y sulfato inactivos, los cuales junto con pequeñas cantidades del medicamento no metabolizado se excretan por los riñones, una mínima cantidad se excreta por en las heces. La metilprednisolona produce concentraciones tisulares altas y rápidas porque no se une a la seroalbúmina y al complejo proteico de almacenamiento (transcortina), como la hidrocortisona, 80% de la metilprednisolona circulante se encuentra unida a proteínas (109, 110). En un inicio se usaron dosis elevadas de metilprednisolona que consistían de 30 a 120mg/kg sin embargo estas dosis no mostraron resultados favorables debido a que se demostró inmunosupresión, dosis bajas de este esteroide de 1- 3mg/kg/día demostraron un efecto similar en estudios comparativos y prospectivos con la hidrocortisona a dosis de 100 a 300mg por día (111, 112), por otro lado Salto y et al demostraron que el uso de metilprednisolona mejoró el estado hemodinámico por restaurar el número de receptores beta, además se ha investigado que la administración de esteroide a dosis bajas produce una activación de 1KB- α (Inhibidor de factor nuclear kappa), el cual produce una inhibición del NF-KB

(factor nuclear kappa) que a su vez se relaciona con una inhibición de la iNOS, incremento en la sensibilidad a receptores adrenérgicos y disminución de la transcripción de citoquinas pro inflamatorias (113, 114, 115).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La metilprednisolona es un fármaco que al igual que otros esteroides (hidrocortisona, fludrocortizona y dexametazona) se han utilizado en dosis bajas para el manejo de pacientes con sepsis grave y choque séptico en unidades de terapia intensiva, ya que estos han demostrado disminuir la mortalidad al modular el sistema inmune, además de mejorar la insuficiencia suprarrenal relativa con la que cursan estos pacientes. En el perioperatorio y transanestésico se han utilizado en individuos con sepsis previo a la manipulación del foco séptico, ya que es un momento crítico debido a los efectos producidos por la respuesta inmune que puede alterar la homeostasis del paciente, con efectos directos en la presión arterial sistémica donde se produce un descenso que en muchas ocasiones puede ser difícil o imposible de revertir, lo que con la presencia de acidosis metabólica pueden aumentar el riesgo de mortalidad del paciente, más sin embargo su eficacia no ha sido probada hasta el momento. Por lo que se hace la siguiente pregunta: ¿La metilprednisolona puede prevenir el desequilibrio homeostático del paciente séptico previo a la manipulación del foco séptico, en pacientes bajo anestesia general en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”?

5. JUSTIFICACIÓN.

La sepsis es un problema de salud mundial que constituye la primera causa de mortalidad en unidades de cuidados intensivos (UTI). De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Sepsis, esta entidad representa 27.3 % de los ingresos a las unidades de terapia intensiva en México por año, de estos un 45% de estos pacientes requerirá un procedimiento quirúrgico. En la sepsis grave la insuficiencia adrenal está estimada en alrededor de un 50%, así como su mortalidad en el día 28 de tratamiento es de cerca de un 75%. La elevada incidencia, costos y mortalidad de sepsis en las UTI de México, hacen de la sepsis un problema emergente de salud pública en México.

6. OBJETIVOS:

6.1. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la utilidad de la metilprednisolona en el mantenimiento de la homeostasis en el paciente quirúrgico administrado previo a la manipulación del foco séptico.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

a) Conocer el efecto farmacológico de la metilprednisolona sobre la variación de las constantes vitales: presión arterial sistólica y diastólica, y de la frecuencia cardiaca, administrando el fármaco previo a la manipulación quirúrgica del foco séptico durante el transanestésico.

b) Conocer el efecto de la metilprednisolona en la perfusión tisular mediante el monitoreo gasométrico arterial en el peri operatorio.

7. HIPÓTESIS.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La metilprednisolona previene el desequilibrio homeostático en el paciente quirúrgico si se administra previo a la manipulación del foco séptico.

8.0 MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

El diseño de estudio que se realizó en el presente trabajo fue experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, doble ciego y aleatorizado.

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Previa autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de la Ciudad de Morelia, Michoacán, y firma del consentimiento informado del paciente o familiar se seleccionaron pacientes del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de la Ciudad de Morelia, Michoacán, los cuales fueron pacientes sépticos que cumplieron con dos criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más la presencia de un proceso infeccioso, estos se

ubicaron en uno de los dos grupos mencionados; pacientes sépticos de ambos sexos que recibieron procedimiento quirúrgico y que no se les administró esteroide (se les administró 5mL de solución fisiológica al 0.9%), pacientes sépticos que requirieron procedimiento quirúrgico y que recibieron esteroide (metilprednisolona). Se seleccionaron pacientes que necesitaron anestesia general, para lo cual se realizó inducción anestésica con midazolam 100 mcg/kg (microgramos por kilogramo por dosis), fentanil 5 mcg/kg y vecuronio 0.1 mg/kg, el mantenimiento anestésico se realizó con midazolam 30mcg/ kg por dosis cada 60 minutos solo si lo requirió el paciente, fentanil en bolos de 1 mcg/kg cada 30 minutos, vecuronio con bolos de 2 mg cada 40 minutos, a todos los pacientes se les realizó monitoreo con presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno por oximetría de pulso cada 5 minutos, además de registro gasométrico arterial al ingreso del paciente a quirófano antes de la administración de la metilprednisolona o placebo y a las dos horas de la administración de los mismos, los parámetros gasométricos que se utilizaron para el estudio fueron: potencial de hidrógeno (pH), presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), bicarbonato (HCO₃), saturación de oxígeno (SO₂), exceso de base (BE) y lactato que ayudo a determinar si el paciente se mantuvo en anaerobiosis, se les realizó ventilación mecánica bajo los siguientes parámetros: volumen tidal 6mL/kg (mililitros por kilogramo de peso) , frecuencia respiratoria a 10 respiraciones por minuto, presión positiva a 20cmH₂O y FiO₂: 100%.

Se seleccionó un número de muestra de 36 pacientes, 18 pacientes para grupo experimental y 18 pacientes para grupo placebo, esto se determinó en base a resultados anteriores obtenidos en unidades de Terapia Intensiva.

GRUPOS DE TRATAMIENTO.

Se administró en dos grupos dosis siguientes:

- Grupo 1 (experimental): Administración de Metilprednisolona a dosis de 3 mg/kg al ingreso del paciente a quirófano.
- Grupo 2 (placebo): Sin administración de esteroides (paciente que durante la periodo experimental no se les administró esteroide y se le administro placebo).

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, sépticos que cumplieron con criterios para respuesta inflamatoria sistémica, además de presentar foco séptico y que se les realizó manipulación quirúrgica, en edades que comprenden entre los 15 a 80 años de edad y que realizaron firma del consentimiento informado.

8.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

A su vez se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, pediátricos, embarazadas, pacientes con insuficiencia renal o bien con insuficiencia hepática, pacientes con administración previa de esteroides y con tratamiento inmunosupresor. Pacientes en los cuales no se obtuvo firma de consentimiento informado.

8.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Se eliminaron del estudio pacientes que presentaron choque hipovolémico por sangrado mayor al permisible o bien cualquier otro tipo de choque que no sea distributivo, pacientes que presentaron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica aguda pero que durante el procedimiento quirúrgico se adjudicó a otra patología como oncológica o bien que no coincidió con un foco séptico. Pacientes que tenían firma de consentimiento informado.

8.6 VARIABLES DE ESTUDIO Y CLASIFICACIÓN:

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	UNIDADES DE MEDIDA
Sexo	Cualitativa dicotómica	Femenino o Masculino
Edad	Cuantitativa	Años cumplidos
F. C.	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto
P. A. S.	Cuantitativa discreta	mm Hg
P. A. D.	Cuantitativa discreta	mm Hg
P. A. M.	Cuantitativa discreta	mm Hg
Saturación de. O ₂	Cuantitativa continua	porcentaje de O ₂ en la Hb.
PH	Cuantitativa discreta	Escalar del 0 al 10.
PCO ₂	Cuantitativa discreta.	mm Hg
HCO ₃	Cuantitativa discreta	mMol/L
(EB)	Cuantitativa discreta	mEq./L
Lactato	Cualitativa discreta	mMol/L

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó para determinación de tamaño de muestra la siguiente fórmula:

$$n = 2 \left[\frac{(2\alpha - 2\beta)\delta}{|\mu_1 - \mu_2|} \right]^2$$

Se realizó estadística descriptiva, reportándose promedio y desviación estándar.

Para la comparación entre dosis o entre grupos, se realizó la prueba T de Student para variables cuantitativas y ANOVA considerando como significancia estadística $p < 0.05$, estadística no paramétrica kruz kall-wallis.

10. RESULTADOS.

En el Departamento de Anestesiología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de la ciudad de Morelia, Michoacán en el periodo comprendido del primero de abril del 2011 al primero de abril del 2012 se reclutaron 36 pacientes que presentaban criterios de diagnóstico para sepsis severa, los cuales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos:

Grupo 1 (experimental): 18 pacientes a quienes se les administró metilprednisolona intravenosa a dosis de 3mg por kilogramo de peso a su ingreso a la sala de quirófano y que se les realizó toma de gasometría arterial posterior a la inducción anestésica y una segunda toma de gasometría arterial a las dos horas de la administración de la metilprednisolona, además del registro de la presión arterial sistémica y frecuencia cardíaca cada cinco minutos durante el transanestésico.

Grupo 2 (control): 18 pacientes a quienes se les administro placebo a su ingreso a la sala de quirófano y que se les realizó toma de gasometría arterial posterior a la inducción anestésica y una segunda toma de gasometría arterial a las dos horas de la administración de la metilprednisolona, además del registro de la presión arterial sistémica y frecuencia cardíaca cada cinco minutos durante el transanestésico.

La edad mínima de los pacientes del grupo 1 (experimental) fue de 29 años, con una edad máxima de 85 años de edad, una edad media de 54.6 y una desviación estándar de para edades del grupo experimental de 14.2.

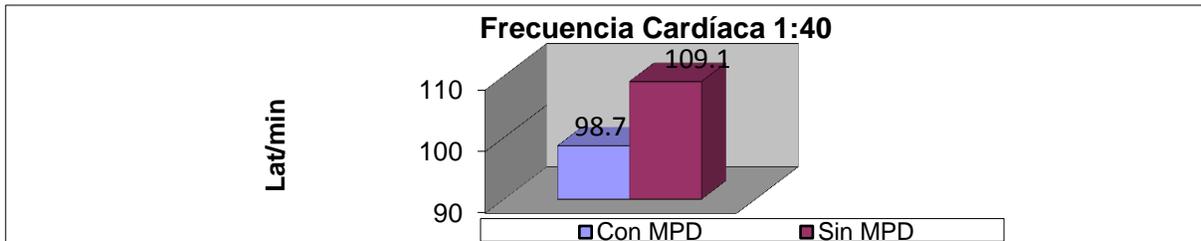
La edad mínima de los pacientes del grupo 2 (control) fue de 18 años, con una edad máxima de 83 años, una edad media de 54.6 y una desviación estándar para edades del grupo control de 20.1.

TABLA 1. Edad media y desviación estándar de pacientes con a anestesia general con y sin administración de metilprednisolona, 2011 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Edad de pacientes grupo 1	18 años	83 años	54.6	20.1
Edad de pacientes grupo 2	29 años	85 años	54.6	14.2
Sexo en porcentaje de pacientes con y sin administración de metilprednisolona				
	FEMENINO	MASCULINO		
Sexo de pacientes grupo 1	38.8% (7)	61.1% (11)		
Sexo de pacientes grupo 2	33.3% (6)	66.6 % (12)		

Fuente base de datos.

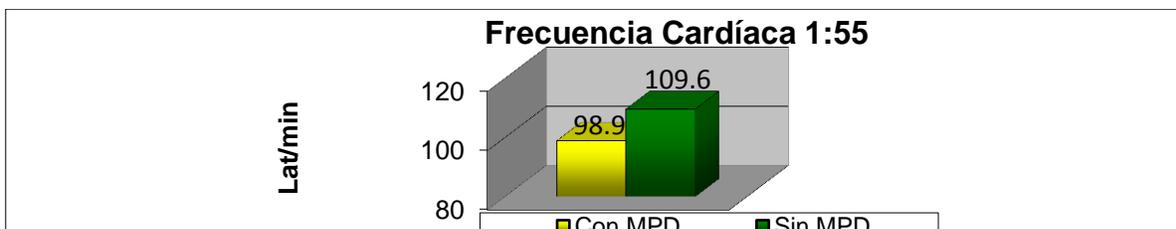
GRAFICA 1. MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA POR MINUTO A LA HORA Y 40 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPRENISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se realizó registro de frecuencia cardiaca cada 5 minutos, donde se comparan ambos grupos de estudio. Los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la frecuencia cardiaca con una media de 98.7 latidos por minuto, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron un aumento de la frecuencia cardiaca con una media de 109.1 latidos por minuto y tendencia a la taquicardia, con significancia estadística de $p < 0.04$.

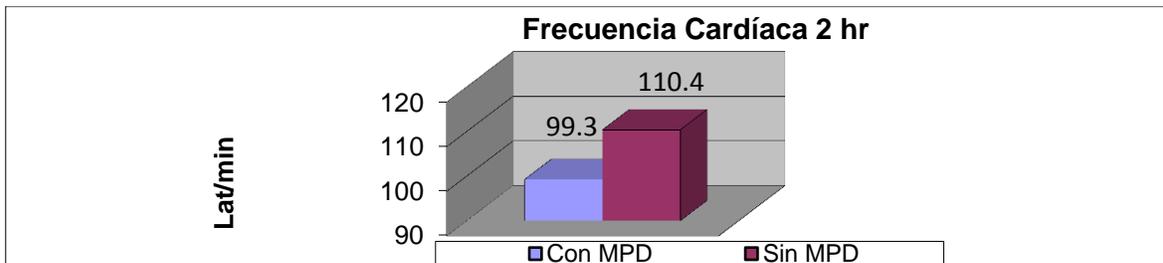
GRAFICA 2. MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA POR MINUTO A LA HORA Y 55 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPRENISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la frecuencia cardiaca con una media de 98.9 latidos por minuto, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron un aumento de la frecuencia cardiaca con una media de 109.6 latidos por minuto y tendencia a la taquicardia, con significancia estadística de $p < 0.02$.

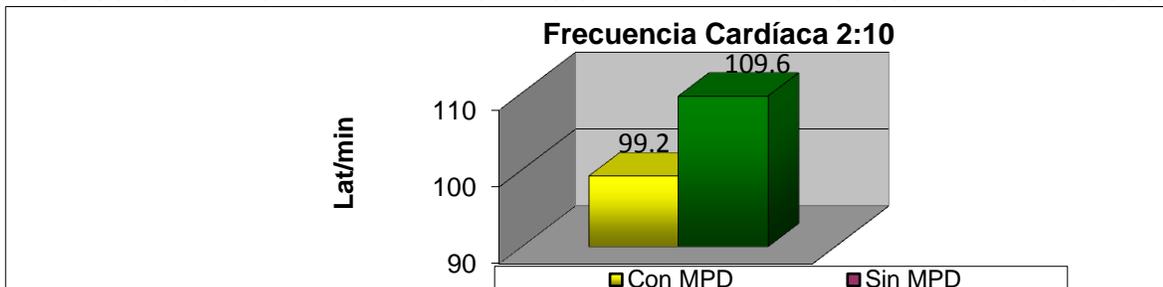
GRAFICA 3. MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA POR MINUTO A LAS DOS HORAS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la frecuencia cardiaca con una media de 99.3 latidos por minuto, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron un aumento de la frecuencia cardiaca con una media de 110.4 latidos por minuto y tendencia a la taquicardia, con una significancia estadística de $p < 0.02$.

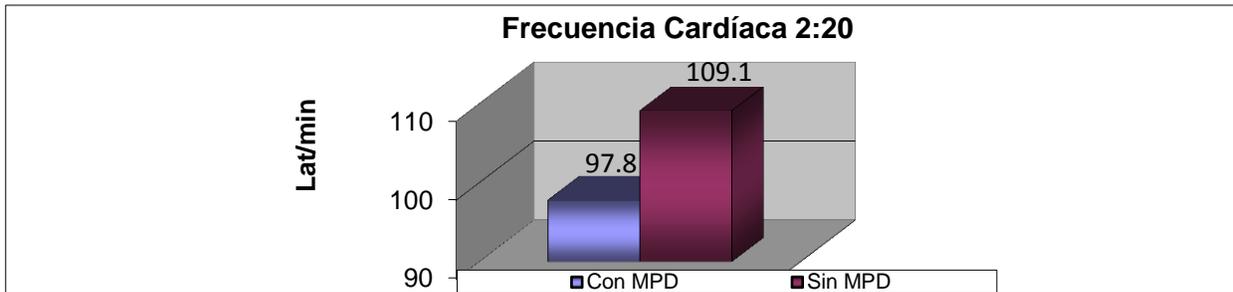
GRAFICA 4. MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA POR MINUTO A LAS DOS HORA Y 10 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la frecuencia cardiaca con una media de 99.2 latidos por minuto, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron un aumento de la frecuencia cardiaca con una media de 109.6 latidos por minuto y tendencia a la taquicardia, con significancia estadística de $p < 0.02$.

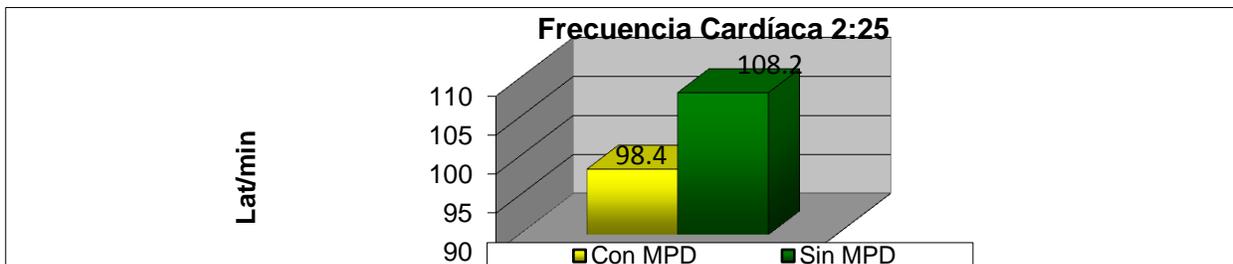
GRAFICA 5. MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA POR MINUTO A LAS DOS HORAS Y 20 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPRENISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la frecuencia cardíaca con una media de 97.8 latidos por minuto, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron un aumento de la frecuencia cardíaca con una media de 109.1 latidos por minuto y tendencia a la taquicardia, con significancia estadística de $p < 0.02$.

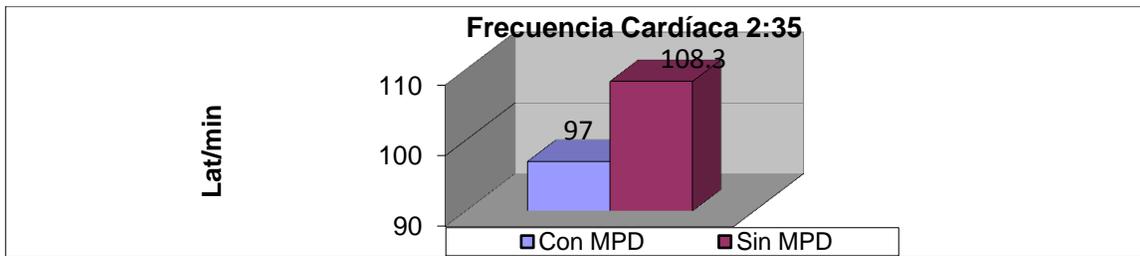
GRAFICA 6. MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA POR MINUTO A LAS DOS HORAS Y 25 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPRENISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la frecuencia cardíaca con una media de 98.4 latidos por minuto, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron un aumento de la frecuencia cardíaca con una media de 108.2 latidos por minuto y tendencia a la taquicardia, con significancia estadística de $p < 0.04$.

GRAFICA 7. MEDIA DE FRECUENCIA CARDIACA POR MINUTO A LAS DOS HORAS Y 35 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la frecuencia cardiaca con una media de 97.0 latidos por minuto, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron un aumento de la frecuencia cardiaca con una media de 108.3 latidos por minuto y tendencia a la taquicardia, con una significancia estadística de $p < 0.04$.

TABLA 2. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) CADA 5 MINUTOS PACIENTES CON Y SIN ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA

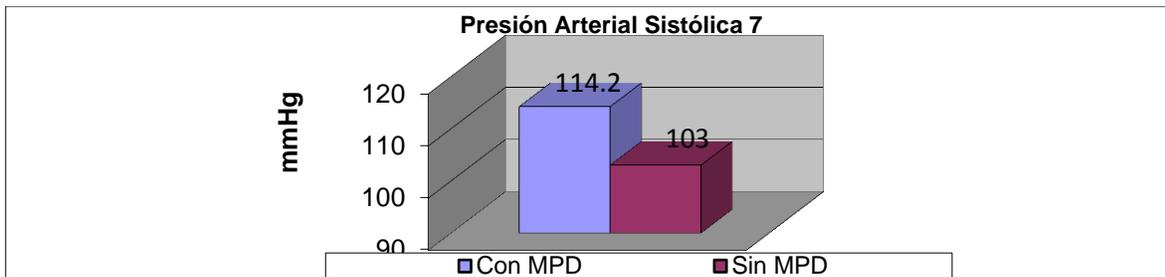
GRUPOS		ESTADÍSTICO	
PAS (PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA)	GRUPOS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
PAS1 (5 minutos)	1	117.7	19.3
	2	110.1	17.4
PAS2 (10 minutos)	1	117.0	17.9
	2	108.4	15.3
PAS3 (15 minutos)	1	111.2	15.8
	2	104.7	16.1
PAS4 (20 minutos)	1	110.8	15.3
	2	103.2	15.2
PAS5 (25 minutos)	1	109.6	13.6
	2	101.8	15.0
PAS6 (30 minutos)	1	112.6	10.5
	2	102.4	16.4
PAS7 (35 minutos)	1	114.2	12.3
	2	103.0	17.8
PAS8 (40 minutos)	1	110.9	13.4
	2	100.9	19.8
PAS9 (45 minutos)	1	111.5	14.4
	2	101.2	17.5
PAS10 (50 minutos)	1	113.7	13.1
	2	101.6	18.0
PAS11 (55 minutos)	1	113.3	18.0
	2	101.0	18.0
PAS12 (60 minutos)	1	112.5	18.0
	2	99.5	18.0
PAS13 (65 minutos)	1	112.2	18.0
	2	101.6	18.0
PAS14 (70 minutos)	1	112.3	18.0
	2	101.9	18.0
PAS15 (75 minutos)	1	111.6	18.0
	2	100.5	18.0
PAS16 (80 minutos)	1	109.5	18.0
	2	100.8	18.0
PAS17 (85 minutos)	1	108.3	18.0
	2	98.6	18.0
PAS18 (90 minutos)	1	109.0	18.0
	2	98.3	18.0

Fuente base de datos.

Se muestra los valores de las presiones arteriales sistólicas (en mmHg) de ambos grupos de estudio, pacientes con administración de metilprednisolona y pacientes sin administración de metilprednisolona, en la cual se puede observar la media y la desviación estándar con registros cada 5 minutos, donde PAS 1 es a los 5 minutos, PAS 2 a los 10 minutos y así sucesivamente hasta PAS 18 que

corresponde a los 90 minutos. En el caso de estas presiones se observa que los valores de la desviación estándar se encuentran alejados de la media, lo que indica mayor cantidad en la variación en lo que respecta a presiones arteriales sistólicas. Se puede ver que en los registros de PAS 1,2,3,4,5,6,8,9, 16, 17 no existió significancia estadística, más sin embargo en las PAS 7,10,11,12,13,14,15 y 18 si se encuentra significancia estadística.

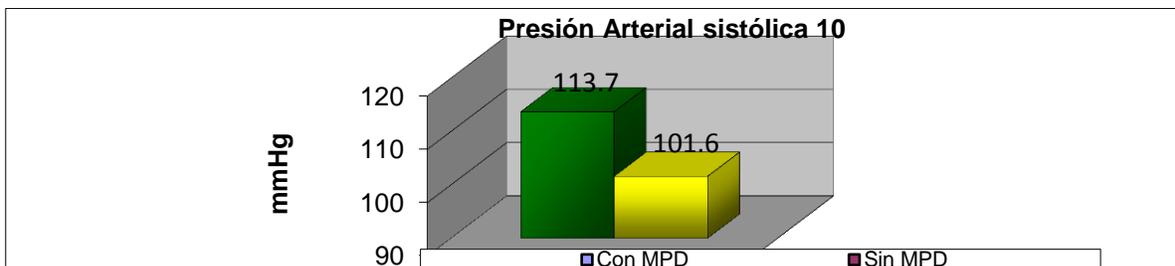
GRAFICA 8. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 35 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que la media de la presión arterial sistólica (PAS) en mmHg en los pacientes con metilprednisolona (MPD) fue de 114.2 mmHg y que presentaron mayor estabilidad, a diferencia de los pacientes sin administración de metilprednisolona que presentaron mayor descenso de la PAS con una media de 103 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.03$.

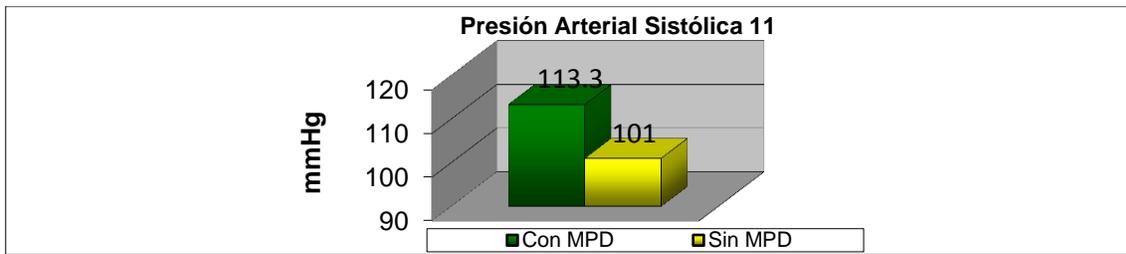
GRAFICA 9. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 50 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron una media de presión arterial sistólica de 113.7 mmHg con estabilidad de la misma, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial con una media de 101.6 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.03$.

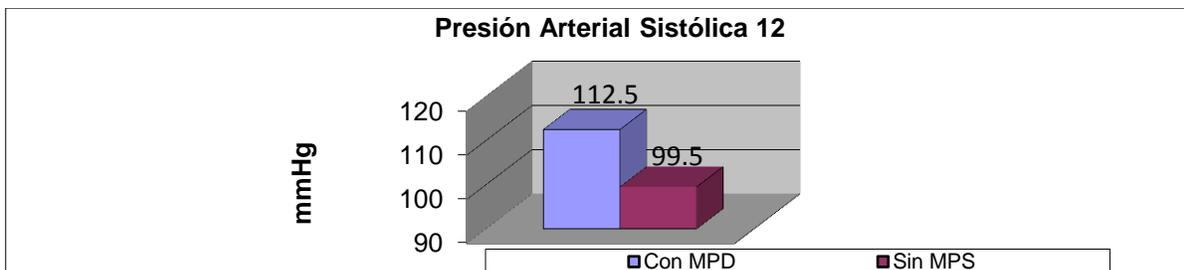
GRAFICA 10. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 55 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron una media de presión arterial sistólica de 113.3 mmHg con estabilidad de la misma, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial con una media de 101.0 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.02$.

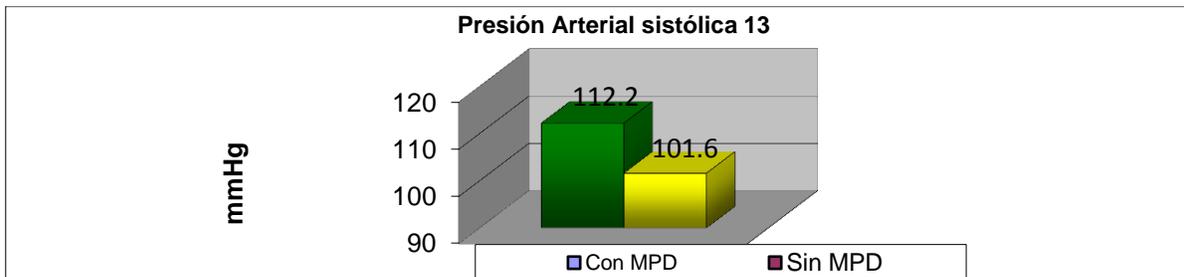
GRAFICA 11. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 60 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron una media de presión arterial sistólica de 112.5 mmHg con estabilidad de la misma, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial sistólica con una media de 99.5 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.02$.

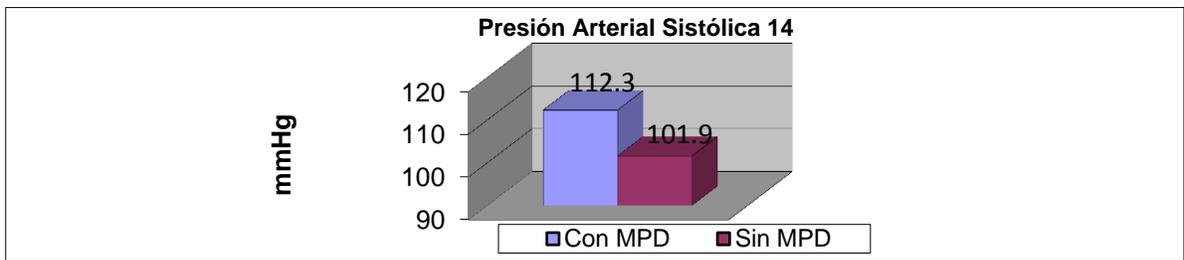
GRAFICA 12. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 65 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron una media de presión arterial sistólica de 112.2 mmHg con estabilidad de la misma, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial con 101.6 mmHg, con una significancia estadística de $p < 0.03$.

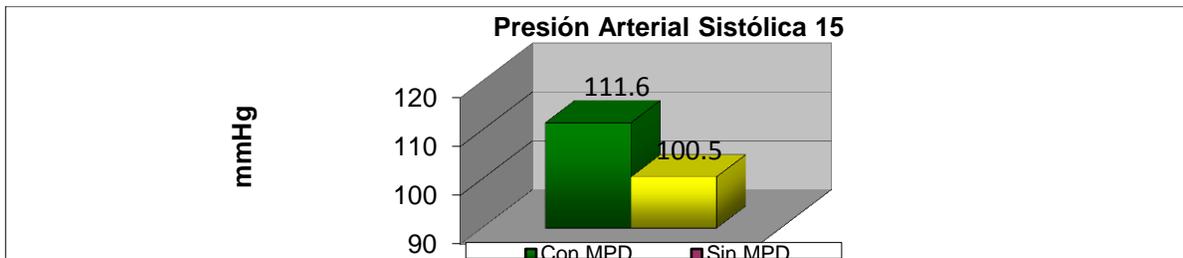
GRAFICA 13. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 70 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial sistólica con una media de 112.3 mmHg con estabilidad de la misma, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial con 101.6 mmHg, con una significancia estadística de $p < 0.03$.

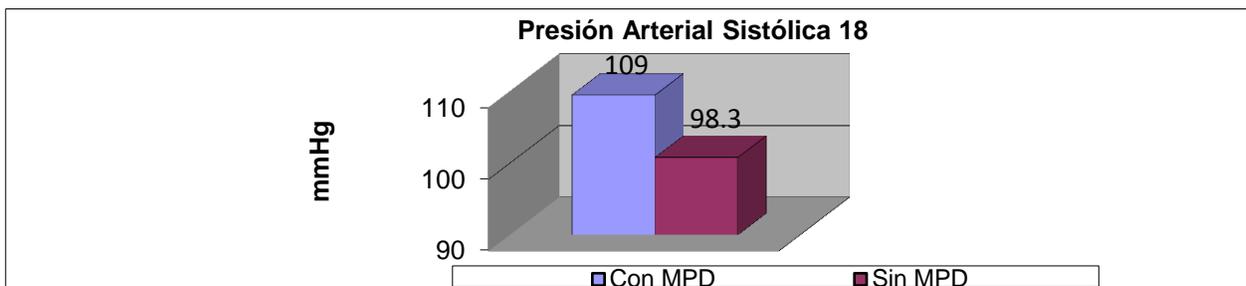
GRAFICA 14. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 75 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron una media de presión arterial sistólica de 111.6 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial sistólica con 100.5 mmHg, con una significancia estadística de $p < 0.02$.

GRAFICA 15. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA A LOS 90 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron una media de presión arterial sistólica de 109 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial sistólica con 98.3 mmHg, con una significancia estadística de $p < 0.05$.

TABLA 3. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD) CADA 5 MINUTOS PACIENTES CON Y SIN ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA.

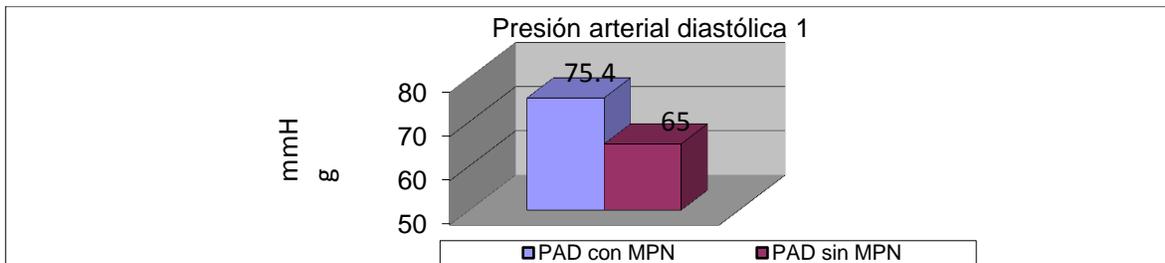
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)	GRUPOS ESTADÍSTICOS		
	GRUPOS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
PAD1 (5 minutos)	1	73.0	16.1
	2	64.5	12.3
PAD2 (10 minutos)	1	73.0	16.3
	2	64.5	10.6
PAD3 (15 minutos)	1	72.6	16.3
	2	63.4	9.5
PAD4 (20 minutos)	1	69.2	14.9
	2	62.4	8.8
PAD5 (25 minutos)	1	68.3	14.9
	2	62.2	8.3
PAD6 (30 minutos)	1	67.3	11.9
	2	61.9	8.3
PAD7 (35 minutos)	1	70.3	11.1
	2	62.7	8.5
PAD8 (40 minutos)	1	69.6	11.4
	2	61.3	9.2
PAD9 (45 minutos)	1	69.8	11.2
	2	60.0	11.3
PAD10 (50 minutos)	1	69.9	12.0
	2	60.5	12.5
PAD11 (55 minutos)	1	71.0	11.9
	2	60.0	13.1
PAD12 (60 minutos)	1	70.4	11.3
	2	60.0	13.1
PAD13 (65 minutos)	1	70.0	12.6
	2	60.0	10.6
PAD14 (70 minutos)	1	68.4	14.1
	2	57.4	9.2
PAD15 (75 minutos)	1	68.4	13.7
	2	58.4	10.3
PAD16 (80 minutos)	1	68.4	13.5
	2	59.2	10.6
PAD17 (85 minutos)	1	70.9	17.7
	2	59.7	11.9
PAD18 (90 minutos)	1	72.8	16.4
	2	60.2	9.8
PAD19 (95 minutos)	1	73.0	15.4
	2	59.7	9.5

Fuente base de datos.

Se muestran los valores de las presiones arteriales diastólicas de ambos grupos de estudio, pacientes con administración de metilprednisolona y pacientes sin administración de metilprednisolona, en la cual se puede observar la media y la desviación estándar con registros cada 5 minutos. En el caso de estas presiones se observa que los valores de la desviación estándar se encuentran alejados de la media, lo que indica mayor cantidad en la variación. En las PAD (presiones

arteriales diastólicas) 1,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18 y 19 existió significancia estadística, para la comparación de pacientes con administración de metilpredinolona y pacientes sin la administración de metilprednisolona.

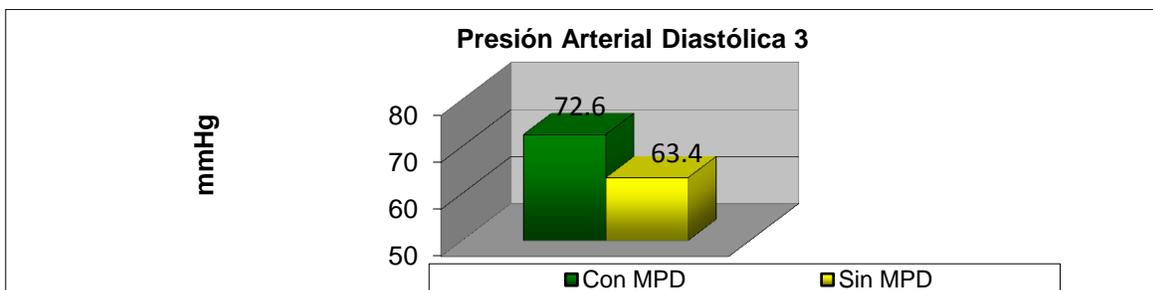
GRAFICA 16. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 5 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 74.5 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 65 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.05$.

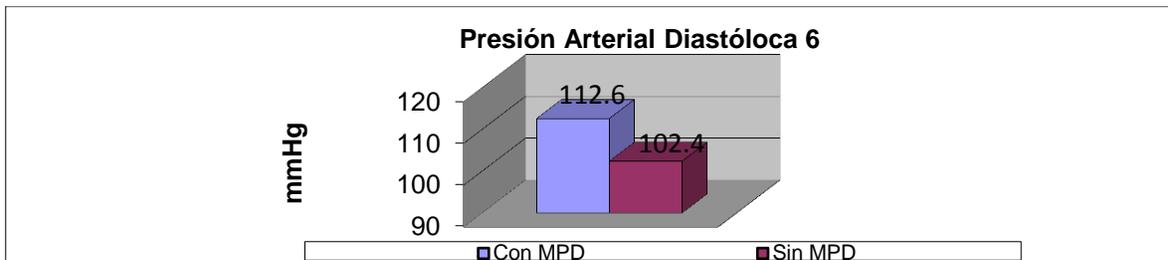
GRAFICA 17. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 15 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 74.5 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 65 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.05$.

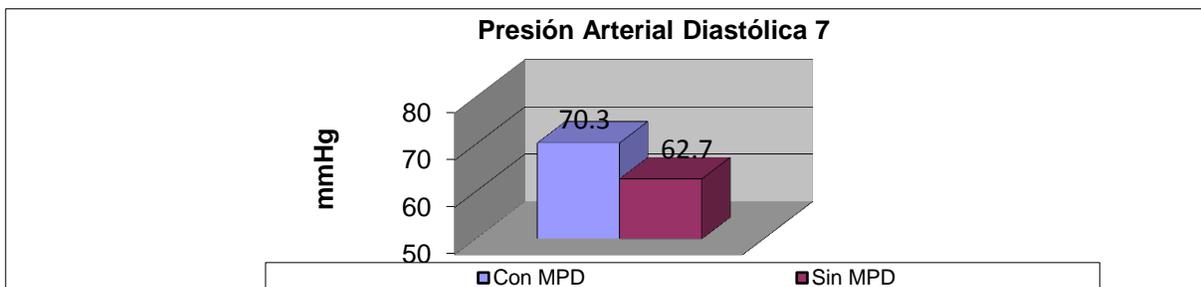
GRAFICA 18. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 30 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 112.6 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con 102.4 mmHg, con una significancia estadística de $p < 0.03$.

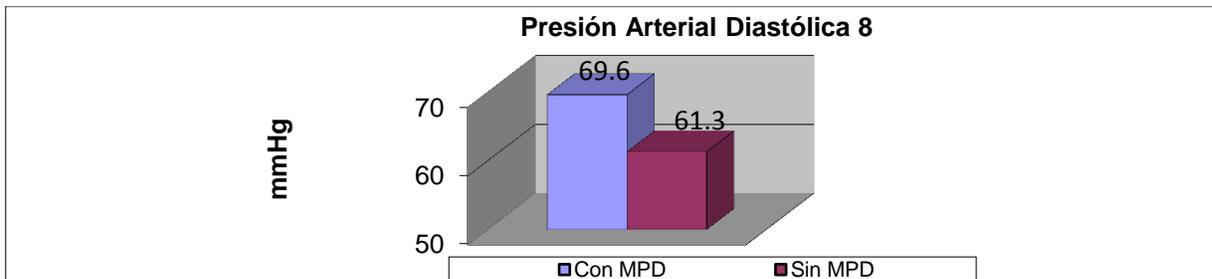
GRAFICA 19. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 35 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 70.3 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con 62.7 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.03$.

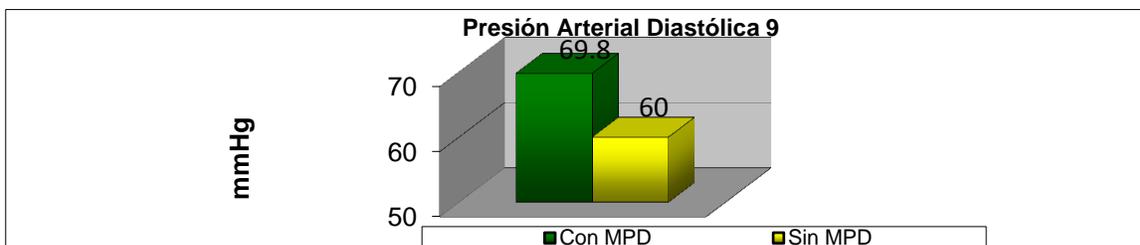
GRAFICA 20. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 40 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 69.6 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 61.3 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.02$.

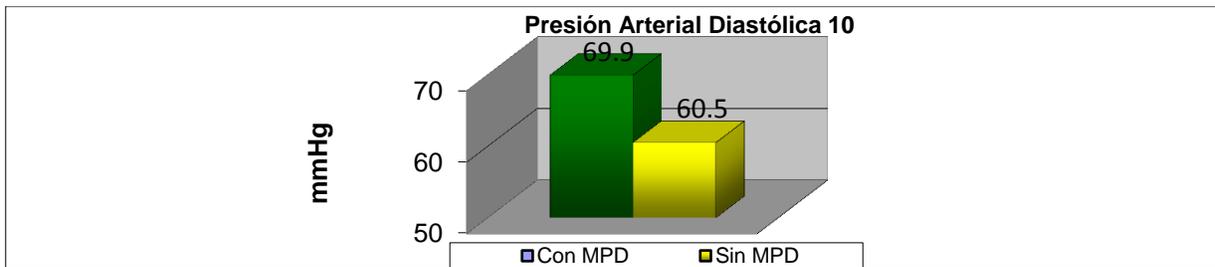
GRAFICA 21. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 45 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 69.8 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 60.3 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.01$.

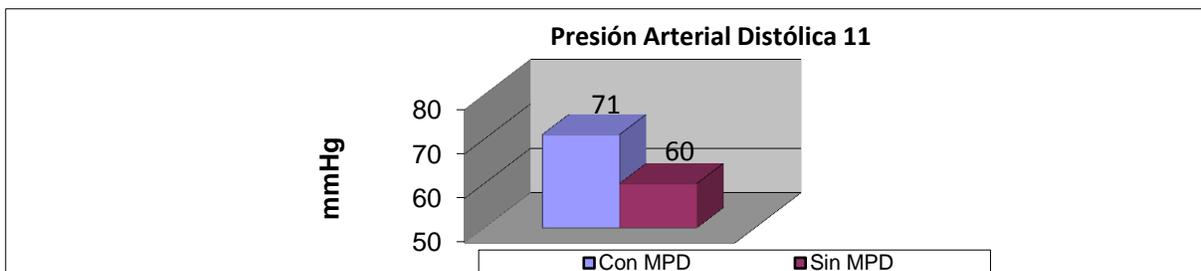
GRAFICA 22. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 50 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 69.9 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 60.5 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.03$.

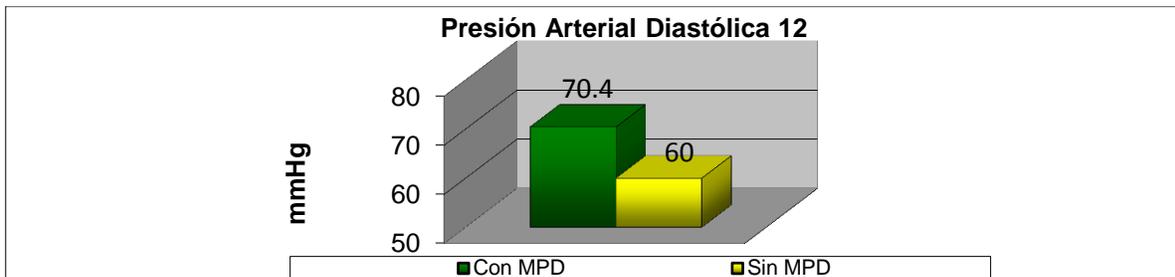
GRAFICA 23. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 55 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 71 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 60.0 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.01$.

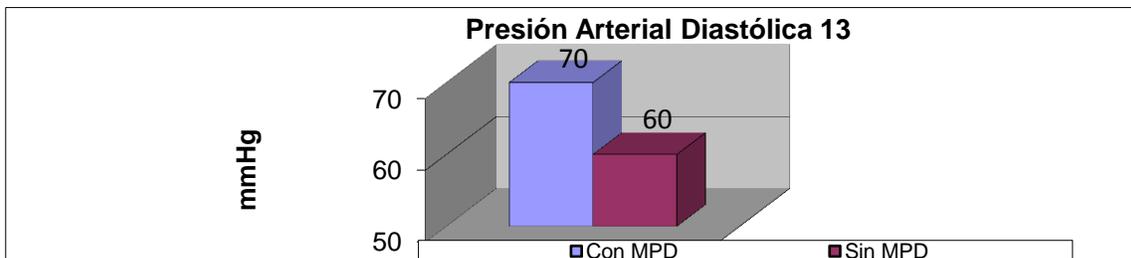
GRAFICA 24. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 60 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 70.4 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 60.0 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.01$.

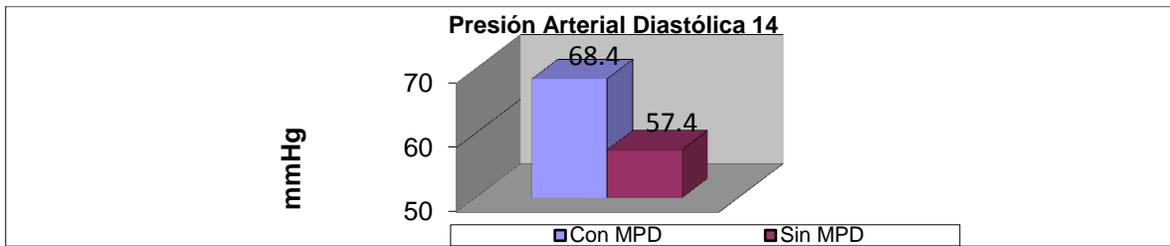
GRAFICA 25. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 65 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 70.0 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 60.0 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.03$.

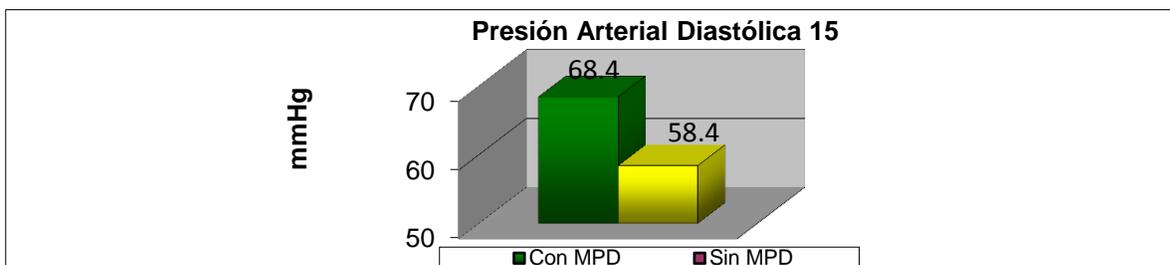
GRAFICA 26. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 70 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 68.4 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 57.4 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.01$.

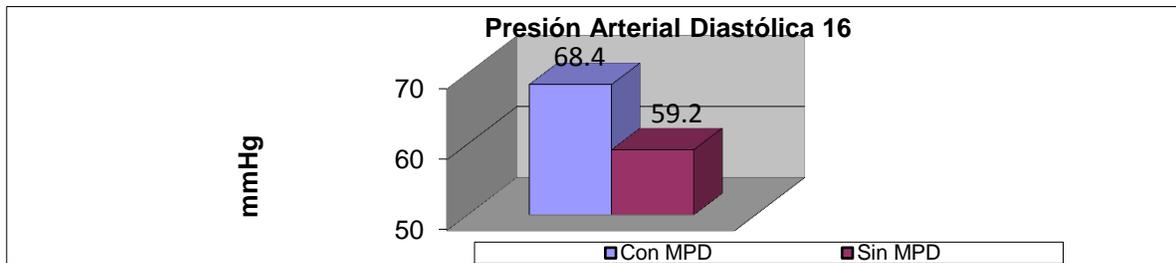
GRAFICA 27. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 75 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 68.4 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 58.4 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.02$.

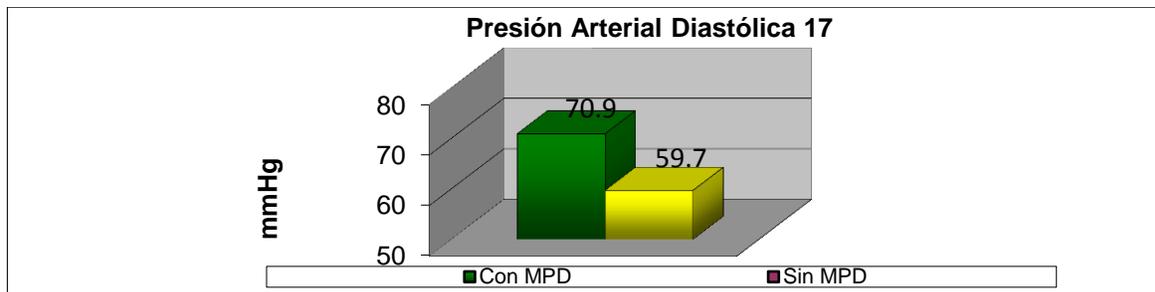
GRAFICA 28. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 75 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 68.4 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 59.2 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.03$.

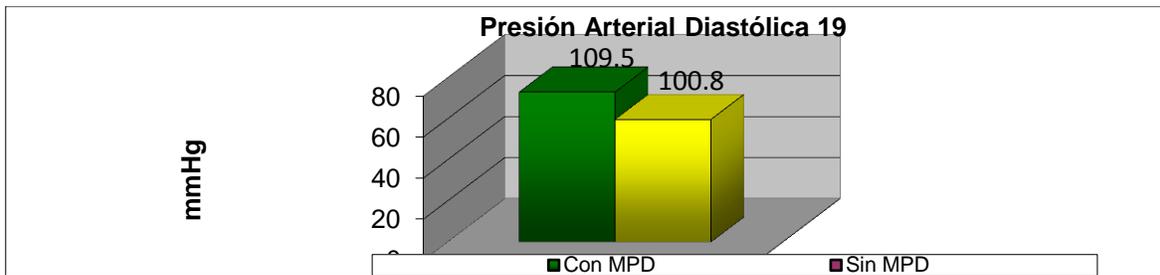
GRAFICA 29. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 85 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 70.9 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial diastólica con una media de 59.7 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.04$.

GRAFICA 30. MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA A LOS 85 MINUTOS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA AMBOS GRUPOS



Fuente base de datos.

Se puede observar que en los pacientes con administración de metilprednisolona presentaron mayor estabilidad de la presión arterial diastólica con una media de 109.5 mmHg, a diferencia de los pacientes sin metilprednisolona que presentaron descenso de la presión arterial con una media de 100.8 mmHg y con una significancia estadística de $p < 0.05$.

TABLA 4. MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR EN GASOMETRÍA A LAS DOS HORAS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA METILPREDNISOLONA EN AMBOS GRUPOS

	GRUPO	MEDIA	SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA	DESVIACION ESTÁNDAR
PH	1	7.38	0.01	0.1
	2	7.30	0.01	0.1
PCO2 (presión parcial de dióxido de carbono)	1	35.71	0.15	9.1
	2	32.97	0.15	6.7
LACTATO	1	2.09	0.08	1.5
	2	3.01	0.08	2.7
HCO3 (bicarbonato)	1	21.65	0.00	4.8
	2	17.72	0.00	6.3
BEE (exceso de bases)	1	- 4.81	0.00	3.8
	2	- 9.11	0.00	6.2
SATO2 (saturación de oxígeno)	1	96.58	0.55	7.7
	2	95.66	0.56	5.3

Fuente base de datos.

Se muestra los valores de gasometría de ambos grupos de estudio posterior a dos horas de la administración de metilprednisolona o placebo, en la cual se puede observar la media y la desviación estándar. Los valores de la desviación estándar se encuentran alejados de la media, lo que indica mayor cantidad en la variación. Puede observarse en la media que el pH, HCO₃ y BE en los pacientes que se les administro metilprednisolona (grupo 1) se encuentran con mayor estabilidad a diferencia de los pacientes que no se les administro metilprednisolona (grupo 2).

11. DISCUSIÓN.

El uso de esteroides es frecuente en unidades de terapia intensiva ya que existe evidencia científica que apoya su uso en el paciente con choque séptico, debido a que dentro de la fisiopatología de ésta se ha encontrado un déficit de cortisol, resultando en una insuficiencia adrenal aguda o funcional (116). Dentro del ramo de la anestesiología durante el transanestésico el uso de esteroides es frecuente durante procedimientos quirúrgicos en pacientes sépticos, con la finalidad de prevenir que, al liberarse mediadores inflamatorios o bien, por la insuficiencia suprarrenal relativa con la que cursan estos pacientes, se produzca hipotensión arterial sistémica que culmine en un choque refractario, así como inestabilidad hemodinámica y alteraciones gasométricas que en grados extremos pueden llevar al paciente a la muerte inclusive durante el transoperatorio (117,118). En el presente estudio se evaluó la utilidad de la metilprednisolona en el mantenimiento de la homeostasis en el paciente quirúrgico administrado previo a la manipulación del foco séptico (119), se obtuvo como resultado una escasa variación de la presión arterial diastólica en el grupo experimental, con una significancia estadística en 15 pacientes ($p < 0.05$), a diferencia del grupo placebo que presentó un descenso de la presión arterial diastólica. En el caso de las presiones arteriales sistólicas (PAS) en el grupo experimental con la administración de metilprednisolona se presentó también escasa variación de las mismas, además de que también existió significancia estadística en 9 pacientes ($p < 0.05$), a diferencia del grupo placebo que presentó un descenso en cifras tensionales en PAS, en cuanto la frecuencia cardíaca los pacientes del grupo experimental presentaron mayor estabilidad, con diferencia estadística en 7 pacientes ($p < 0.05$), a diferencia del grupo placebo que tuvieron tendencia a un aumento en la frecuencia cardíaca. En cuanto a los parámetros gasométricos existió diferencia estadística posterior a la administración de metilprednisolona en el grupo experimental a diferencia del grupo placebo en el pH ($p = 0.01$), el HCO_3 ($p = 0.04$), y BEE (0.01), en cuanto el pH hubo menor tendencia hacia la acidez en los pacientes del grupo experimental con la administración de metilprednisolona a diferencia del grupo placebo en el

existió mayor tendencia hacia la acidez, en cuanto el HCO_3 en el grupo experimental existió mayor estabilidad posterior a la administración de metilprednisolona a diferencia del grupo placebo en el que presentaron un descenso en las cifras de HCO_3 , en el BEE el grupo experimental posterior a la administración de metilprednisolona presentó mayor estabilidad en comparación al grupo placebo, más sin embargo en cuanto el lactato se observó diferencia entre los pacientes del grupo experimental que presentaron menor elevación en las cifras del mismo a diferencia del el grupo placebo que tuvo mayor tendencia a la elevación del lactato, no obstante esta diferencia no presento significancia estadística.

12. CONCLUSIONES.

- 1) Se cumplieron los objetivos planteados ya que se demostró que la metilprednisolona es útil en el mantenimiento de la homeostasis en el paciente quirúrgico administrado previo a la administración de foco séptico.
- 2) Se demostró que a los pacientes que se les administró metilprednisolona (grupo 1) o experimental presentaron menor variación de la presión arterial sistólica, pero aún más significativo fue el control y la estabilidad de la presión arterial diastólica (con una significancia estadística de $p = < 0.05$), a diferencia de los pacientes del grupo control (grupo 2) que no se les administró la metilprednisolona que presentaron mayor descenso de la presión arterial tanto sistólica como diastólica.
- 3) Se cumplió el objetivo específico sobre el efecto de la metilprednisolona en el control gasométrico, ya que los pacientes del grupo experimental (grupo 1) que se les administró metilprednisolona presentaron menor tendencia hacia la acidosis metabólica a diferencia del grupo control o pacientes que no se les administró metilprednisolona, con una mayor estabilidad de parámetros gasométricos en pH, HCO_3 y BE en los pacientes del grupo experimental en los cuales se presentó una significancia estadística con una $p = < 0.05$.

Por otro lado a pesar de que las concentraciones de lactato en el grupo experimental se modificaron hacia la estabilización no hubo significancia estadística comparado con el grupo control o placebo.

RECOMENDACIONES.

Pese a que en el grupo experimental (grupo 1) presentó mayor estabilidad del lactato, este no presentó significancia estadística cuando se le comparó con el grupo control (grupo 2) o placebo, sería recomendable prolongar el estudio por más tiempo para aumentar el número de muestra, o bien también se recomendaría que la toma de muestra de gasometría arterial posterior a la administración de metilprednisolona se realizara en un tiempo mayor a dos horas como se realizó en el presente estudio, esto con la finalidad de obtener resultados que representen significancia estadística, ya que el lactato es un importante marcador de sepsis severa y que en la actualidad su elevación mayor a $\geq 4\text{mmol/L}$ se ha asociado a mayor mortalidad.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Alfredo C, Guadalupe LH. Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Med. Int Mex* 2008; 24(1):38-42.
2. Raúl CE, Roberto CR. Sepsis un reto para el internista. *Med Int Mex.* 2005; 21:206-22.
3. Silvia BZ, Dariel ES, Viviana MP. Infección nosocomial. Un problema de salud a nivel mundial. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015; 62 (1): 33-39.
4. Luis AG., Orlando R, Oscar PE, Carlos A Altamirano- Arcos. Abdominal Sepsis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev Mex de Cirugía del Aparato Digestivo.* 2015; 4(3): 110-117.
5. Jazmín GT, Isis EM. Sepsis y Anestesia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, Vol. 37. 2014 Abril-Junio; (1): 345-S348.
6. Jean L V. The International Sepsis Forum's frontiers in sepsis: high cardiac output should be maintained in severe sepsis. *Critical Care* 2003; (7):276-278.
7. Raúl CE, Roberto CR. Sepsis Conceptos actuales. *Rev Fac Med UNAM.* 2005 Enero- Febrero; 48 (1): Enero-Febrero, 2005.
8. Ferney AR, Adriana IH, Susana CO, Fabian AJ. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of sepsis in adults' emergency room. *ACTA MED COLOMB.* 2008; 33 (3).
9. Eduardo PH. Curso sepsis grave. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva.* 2004 octubre; 4 (10).
10. Lilly CM. The Process trial a new era of sepsis management. *N Engl J Med.* May 2014; 1 (18):1750-1.
11. Joseph MK. Evidence-Based Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *The Journal of Lancaster General Hospital.* 2006 1; (2).
12. Jean-Louis V, Marc V, Ahmed Z. Sepsis: Current Tate of play. *Crit Care & Shock.* 2004; 7: 1 – 4.

13. Montaner JS, Lawson LM, Levity N. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderate severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired Immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1990; 113:14-20.
14. Brit L, Jamie S, Alex K. THE CONTROVERSIES OF CORTICOSTEROIDS IN SEPSIS. *Medical Center / Parkland Memorial Hospital.* 2016 October; 10.
15. Vincent, Jean-Louis, Garlic, Herwig. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Critical Care Medicine.* 2004 november; 32 (11): 451- 454.
16. Steven DB, Miguel AP. Systemic Inflammatory Response Syndrome *Critical Care.* 2009 jul; 28.
17. Phillip D, Ismail C. Septic Shock *Critical Care.* Aug 2009; 12.
18. Domingos DC, Joaquim EV, Fabio EM. Lactate as a predictor of mortality and multiple organ failure in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2007 nov; 57 (6).
19. Ortiz L, Garnacho M. Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis. *Med Intensiva.* 2005; 29(3):135-41.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: *Crit Care Med.* 2008 Apr; 36 (4):1394-6.
21. David P, Elena MC, Antonio B, Rosario M, Antonio C. Baseline Cortisol Levels, Total Proteins, and Eosinophil Count as Predictors of Hemodynamic Response to Steroid Treatment in Septic Shock. *J Trauma.* 2009; 66:1060–1064.
22. Stephani B, Sari K, Ville P, Pukka L, Mar jut V, Eskom R. Free Cortisol in Sepsis and Septic Shock. 2008 june;106 (6).
23. Jair MR, Andrés DB, David VF. SEPSIS. *Med Int Méx* 2014; 30:159-175.
24. Bochum PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ.* 2003; 326:262-6.
25. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. 2014 Jan; 5 (1):66-72.

26. Víctor M. Víctor, Juan V. Esplugues, Antonio Hernández-Mijares and Milagros Rocha. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis: A Potential Therapy with Mitochondria-Targeted Antioxidants. *Infectaas Disorders - Drug Targets*. 2014; 14 (3).
27. Greco NA, M Sixma, H Courtneidge, M Duchene, F Tam, RJ Unwin and M Singer. Mitochondrial dysfunction contributes to sepsis-induced acute kidney injury. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2014; 2 (1): 18.
28. Neil M, Aleksandra L, Arthur S. Jan O Friedrich and Warren L Lee. Is nosocomial infection really the major cause of death in sepsis, *Critical Care*. 2014; 18: 540.
29. Maribel M, Aleida, Marcos D. La disfunción orgánica múltiple. Un síndrome de relevancia en nuestra práctica. Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias*. 2005; 4(4).
30. G. Firman. Score para Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA). 2009 nov; 5:16.
31. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypo perfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009 May; 37 (5):1649-54.
32. Carlos L. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE. *Medicina Intensiva*. 2006 enero.
33. Nazyeli Janitzin Hernández Arriaga, Dalila Huerta Vargas, Lizbeth Castellanos De la Cruz, José Juan Lozano Nuevo, Saúl Huerta Ramírez, César Iván Elizalde Barrera, Alberto Melchor López. Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex*. 2012; 28 (3):234-239.
34. Ishii KJ, Akira S. Toll-like Receptors and Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2004 Oct; 6(5):361-366
35. Arancibia S, Beltrán C, Aguirre I, Silva P, Peralta AL, Malinarich F, Hermoso M. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses. *Biol Res*. 2007 nov; 40(2):97-112.
36. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005 Jan; 17(1):1-14.

37. Jonathan C. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002 december; 420: 885-891.
38. Jung K, Lee J, Kim H, Kim H, Park B, Hwang S, Lee J, Kim S, Koh G. Toll-like receptor 4 decoy, TOY, attenuates gram-negative bacterial sepsis. *PLoS One*. 2009 Oct ; 4(10):7403.
39. Derek C, Tom V. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013. 369:840-851.
40. Leaver SK, Finney SJ, Burke-Gaffne, Evans T. Sepsis since the discovery of Toll-like receptors: disease concepts and therapeutic opportunities. *Crit Care Med*. 2007 May; 35(5):1404-10.
41. Raúl CE, Jorge CC, Luis CC. Estatinas y sepsis: de las bases moleculares a los estudios clínicos. *Med Int Mex* 2009; 25(5):372-8.
42. Astrid F, Hans-Diete. Stability of Tumor Necrosis Factor α , Interleukin 6, and Interleukin 8 in Blood Samples of Patients with Systemic Immune Activation. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Nov; 132(11):1802-6.
43. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005; 29:169–175.
44. Jair MR, Andrés DB, David VF. Sepsis. *Med Int Méx* 2014; 30:159-175.
45. Daniela S, Ignacio M, Mónica C, César E, Ricardo F, Claudio CV, Oscar C, Pablo T, Felipe S. Endotoxin-induced vascular endothelial cell migration is dependent on TLR4/NF- κ B pathway, NAD (P) H oxidase activation, and transient receptor potential melastatin 7 calcium channel activity. *J Biochem Cell Biol*. 2014 Oct; 55:11-23.
46. Fortin CF, McDonald PP, Fülöp T, Lesur O. Sepsis, leukocytes and nitric oxide (NO): an intricate affair. *Shock*. 2009 Sep; 25.
47. Henry G, María R, Fabián J. Key immunological characteristics in the pathophysiology of sepsis. *infect*. 2014.
48. H. Kumar, T. Kawai, S. Akira. Pathogen recognition by the innate immune system *Int Rev Immunol*. 2011; 30:16–34.

49. S. Velásquez, J. Matute, L. Gámez, Enríquez, I. Gómez, F. Toro. Characterization of nCD64 expression in neutrophils and levels of s-TREM-1 and HMGB-1 in patients with suspected infection admitted in an emergency department. *Biomedica*. 2013; 33: 643–652.
50. L. Bo, F. Wang, J. Zhu, J. Li, X. Deng. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: A meta-analysis. *Crit Care*. 2011.
51. Mayer S, Yasir AQ, Paul K. Definitions and Pathophysiology of Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014 february; 11.
52. Steven M. The current understanding of sepsis and research priorities for the future. *Virulence*. 2014 January; 5 (1):1-3.
53. Levi M, Schultz M. The inflammation–coagulation axis as an important intermediate pathway in acute lung injury. *Crit Care*. 2008; 12(2):144.
54. Levi M, Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109: 2698–2704.
55. Marcel S, Willem JW, Marcel L, Tom V. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008; 83: 536-545.
56. Derek C, Tom VD. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013; 369:840-851.
57. Hiroyasu I, Takeshi N, Akira M, Yoshihiko N, Yuhei I, Junichi T, Takehiro U. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Critical Care*. 2014; 18:19.
58. Namath A, Patterson AJ. Genetic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011 Mar; 23 (1):181-202.
59. Haiyan W, Yesheng W, Yi Z, Yueqiu Q, Bin X, Gang Q, Jun L, Donghai H. The association of polymorphisms of TLR4 *and* CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC Medical Genetics*. 2014; 15:123.
60. Daniel B, Katia D, Yasser S, Gustavo O, Diamantino S, Sabino S, Jean V. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome. *Critical Care Medicine*. 2013 March; 41 (3).

61. Hernandez G, Bruhn A, Ince C. Microcirculation in sepsis: new perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Mar; 11 (2):161-9.
62. Tyagi A, Sethi AK, Girotra G, Mohta M. The Microcirculation in Sepsis. *Indian J Anaesth*. 2009; 53:281-93.
63. Víctor VM, Espulgues JV, Hernández-Mijares, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2009 Aug; 9(4):376-89.
64. An Oei, M Kok, A Karakus and H Endeman. Tissue oxygenation in patients with severe sepsis. *Critical Care* 2014.
65. Dimitris V, Charalampos P, Sabino S, Daniel B, Jean V. High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Critical Care*. 2011.
66. Walleye, Keith R. ttherapy. “American journal of respiratory and critical care medicine. 2011; 514-520.
67. Shepherd SJ, Parse RM. Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care. Anesthesiology. 2009 Sep; 111 (3):649-56.
68. Odalis P, Eduardo R. Initial central venous saturation of oxygen as predictive factor of mortality in patients with sepsis. *Revista de Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes*. 2012; 21 (2).
69. S. R. Bornstein. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *The New England journal of Medicine*. 2009; 360: 2328-39.
70. Virginia M, Olivier L. Adrenal Insufficiency in Septic Shock. *Clinics in Chest Medicine*. 2009 March; 30 (1): 17–27.
71. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland D, King D, Lansang M, Fisher C. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1995 Aug; 23(8):1430-9.
72. Asare K. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the critically ill patient. *Pharmacotherapy*. 2007 Nov; 27(11):1512-28.

73. Christian E, Hans B, Andrea M, Hugo V, Michael E, Matthias L, Daniel L, Martin W. METHYLPREDNISOLONE REVERSES VASOPRESSIN HYPO RESPONSIVENESS IN OVINE ENDOTOXEMIA. SHOCK. 2007; 27 (3): 281 y 288.
74. D. Elissa, E. Carton, D. Buggy. Anesthetic management of patients with severe sepsis. Br J Anaesth published online. 2010 December; 3.
75. Amir b, Ahsan j, Kim I, JASON HOOVER AND ALAN KAYESEPTIC SHOCK: REVIEW AND ANESTHETIC CONSIDERATIONS. M.E.J. ANESTH. 2007: 19 (1).
76. Fernando SB, Getúlio R. SBA recommendations for anesthetic management of septic patient. Rev. Bras. Anesthesiol. 2013 sept/oct; .63 (5).
77. Douglas, Aaron, Wurm E, Pickett P, Steven H. Recent Advances in Perioperative Anesthetic Management Update in the Perioperative Support of Patients with Septic Shock and the Effect on Outcomes. Current Pharmaceutical Design. 2012 December; 18 (38): 6298-6307.
78. Ashish K. Krzysztof L. Septic shock and anesthesia: Much ado about nothing?. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2014; 30:481-3.
79. Eliot F. Anesthetic Care of Septic Patients. 2014; 32 (1): 191–203.
80. Isis E. Sepsis y anestesia: importancia de un óptimo manejo perioperatorio. 2012 abril – junio; 35 (1): 215-218.
81. D. Eissa, E. Carton, D. Buggy. Anaesthetic management of patients with severe sepsis. British Journal of Anaesthesia. 2010; 105 (6): 734–43.
82. María B. Terapias de soporte en la sepsis severa. Surviving Sepsis Campaign. Anestesia R. Julio 2013.
83. Yazmín G, Isis E. Sepsis y anestesia. Revista Mexicana de Anestesiología. 2014 abril-junio; 37 (1).
84. Pestaña-Lagunas. ANESTESIA EN EL PACIENTE SÉPTICO CON DISTRÉS RESPIRATORIO. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario “La Paz”. Madrid.
85. Myburgh JA, Chapman MJ, Szekely SM, Osborne GA. Crisis management during anaesthesia: sepsis. Qual Saf Health Care. 2005 jun; 14 (3): 22.

86. Fuller BM, Mohr NM, Graetz TJ, Lynch IP, Dettmer M, Cullison K, Coney T, Gogineni S, Gregory R. The impact of cardiac dysfunction on acute respiratory distress syndrome and mortality in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock: An observational study. *J Crit Care*. 2014 Aug.
87. Fuller B, Mohr N, Dettmer M, Kennedy S, Cullison K, Bavolek R, Rathert N, McCammon C: Mechanical ventilation and acute lung injury in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: an observational study. *Acad Emerg Med*. 2013 jul; 20 (7):659-69.
88. Peeters R, Hagendorf A, Vanhorebeek I, et al. Tissue mRNA expression of the glucocorticoid receptor and its splice variants in fatal critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71:145.
89. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2009; 35:2151.
90. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*. 2013; 368:1477.
91. Luisa G, Romina B, Edgardo M. Sepsis. as a stressor: association with serum levels of cortisol, C reactive protein and interleukin 1 β . *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2009 jul/sep; 43;3.
92. Bendel S, Karlsson S, Pettilä V, Loisa P, Varpula M, Ruokonen E; Finn sepsis Study Group.. Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2008 Jun; 106 (6):1813-9.
93. Jorge B. Esteroides en sepsis y choque séptico. Un encuentro con ritos del pasado. *Revista de la Asociación Mexicana de, Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2002 mar - abr; 14 (2): 58-62.
94. Bone R, Fisher C, Clemmer T, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987; 317:653-658.
95. Sprung C, Caralis PV, Marcial EG. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: A prospective controlled study. *N Engl J Med*. 1984; 311:1137-1143.

96. Mansart A, Bollaert P, Seguin C, Levy B, Longrois D, Mallie J. Hemodynamic effects of early versus late glucocorticosteroid administration in experimental septic shock. *Shock*. 2003; 19:38 - 44.
97. Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, Ioakeimidou A, Kalpakou GT, Papanicolaou MN, Pistiki AC, Mpalla MC, Paraschos MD. Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. *Crit Care Med*. 2014 Jul; 42(7):1651-7.
98. Chrysostomos S, Katsenos, Anastasia N, Efterpi N, Aikaterini L, Georgia T, et al. Early Administration of Hydrocortisone Replacement After the Advent of Septic Shock. *Crit Care Med*. 2014; 42(7):1651-1657.
99. James S, Candace S, Rafael B. Early Hydrocortisone Administration Improves Outcome In Surgical Critical Care Patients With Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 3123
100. Effect Of Low Dose Hydrocortisone On Duration Of Vasopressor Therapy In Septic Shock Effect Of Low Dose Hydrocortisone On Duration Of Vasopressor Therapy In Septic Shock. *NJIRM*. 2014; 5 (1): 17- 20.
101. Katlynd M, Alley J, Sara R. Timothy G. Buchman, Craig M. Coppersmith. Prescribing Patterns of Hydrocortisone in Septic Shock. *Crit Care Med*. 2013; 41 (10):2310-2317.
102. Regt J. Steroids in critically ill-patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome: A limited review of current knowledge. *J Transl Intern Med*. 2014; 2:73-5.
103. Charles L, Djillali A, Didier K. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *Nengljmed.www*. 2008 January.
104. Katsenos CS, Antonopoulos AN, Apostolidou EN, Ioakeimidou A, Kalpakou GT, Papanicolaou MN, Et al. Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. *Crit Care Med*. 2014 Jul; 42 (7):1651-7.
105. Yu TJ, Liu YC, Yu CC, Tseng JC, Hua CC, Wu HP. Comparing hydrocortisone and methylprednisolone in patients with septic shock. *Advances in Therapy*. July 2009; 26 (7): 728-735.

106. Domingos Di, Joaquim E, Fabio E. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. Sao Paulo Med J. 2007; 125 (4):237-41.
107. Andrew D, Neil S. Adrenocortical Insufficiency in critical illness. Intensive Care Manual. Seventh Edition. 2013; 661-665.
108. Tania C, S pencet. Low-Dose Corticoid steroids to Treat Septic Shock: A Critical. Critical Care Nurse. 2011; 31 (6).
109. Bruno L, Erwin D, Pascale L, Fabrice L, Eric B. Low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, on vascular responsiveness to phenylephrine in healthy volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013 february; 75 (2): 423–430.
110. Saito T, Fuse A, Gallagher E, Cutler S, Taka nashi M, Yamada K, Carlson C, Carney E, Abou-Sayf F, Ogawa R. The effect of methylprednisolone on myocardial beta-adrenergic receptors and cardiovascular function in shock patients. Shock. 1996; 5 (4):241 y 246.
111. Teng-J. Yu-Chih Liu · Chung-Chieh Yu · Jo-Chi Tseng · Chung-Ching Hua · Huang-Pin Wu Comparing Hydrocortisone and Methylprednisolone in Patients with Septic Shock. Adv Ther. 2009; 26 (7):728-735.
112. Umberto M, Emmel G, Amado XF, Edwin T, Muhammad Z, Stephanie JC, Mary G, Reba U. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS *Results of a Randomized Controlled Trial. Chest. 2007; 131: 954-963.
113. Andre C, Jun Feng S. Low-dose steroids for septic shock and severe sepsis: the use of Bayesian statistics to resolve clinical trial controversies. Intensive Care Med. 2011 January.
114. Ertmer C, Bone HG, Morelli A, Erren M, Lange M, Traber DL, Westphal M. Methylprednisolone reverses vasopressin hyporesponsiveness in ovine endotoxemia. 2007 Mar; 27(3):281-8.
115. C. Khilnani, Vijay H. Management of Severe Sepsis: Role of “Bundles”. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2009; 51:27-36.
116. Arie B, Johan G, Nienke M, Bert B. Should we abandon corticosteroids during septic shock? No. Current Opinion in Critical Care. 2008; 14:384–389.

117. Görenek L, Coşkun O, Eyigün CP, Senses Z, Ide T, Kiliç S. The effect of methylprednisolone on treatment in rats with induced sepsis. *Clin Exp Med*. 2009 Mar; 9 (1):45-50.
118. Muhammad Z, Stephanie JC, Mary G, Reba G, Umberto M, Emmel G, Amado XF, Edwin T. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS Results of a Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2007; 131:954-963.
119. Koichi Y, Naoka M. Sepsis Pathophysiology and Anesthetic Consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2015; 15 (1): 57–69.

14. ANEXOS:

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFERNADO

SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

Morelia Mich., a _____ de _____ de _____.
Nombre(s) y Apellidos: _____ . Edad: _____
Diagnóstico: _____

Acepto participar voluntariamente en el estudio clínico titulado “ LA ADMINISTRACIÓN DE METILPREDNISOLONA PREVIO A LA MANIPULACIÓN DE UN FOCO SÉPTICO PREVIENE ALTERACIONES EN LA HOMEOSTASIS EN EL PACIENTE QUIRÚRGICO”. Declaro que se me ha explicado los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados del estudio, efectos adversos del fármaco utilizado como son retención de líquidos y de sodio, pérdida de potasio, debilidad muscular y miopatía esteroidea, aumento de glucemia, diabetes por esteroides, cambios en las fracciones de lípidos séricos, trastornos de la secreción de hormonas sexuales, aumento de la congestión pulmonar e hipertensión en pacientes con insuficiencia cardíaca, vasculitis, aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral), leucocitosis, además de reacciones alérgicas que pueden ser de leves a graves.

Entiendo que el anestesiólogo empleará todos los medios a su alcance buscando seguridad para mí durante el acto anestésico. Dado que los pacientes que se incluyen en el presente estudio se encuentran en estado crítico se le informa que se deberá realizar el procedimiento quirúrgico para retirar el foco séptico bajo anestesia general, lo que proporciona al paciente un estado reversible de pérdida de conciencia, analgesia y relajación muscular. Se administrarán fármacos que deprimen la respiración por lo que será necesaria la colocación de un tubo en la tráquea para conectarlo a un aparato que mantiene la respiración del paciente durante la intervención.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento si así lo considero, sin que ello afecte la atención médica que recibo del hospital. El investigador principal me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pueda hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

CONSIENTO EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN.

Nombre y firma del paciente:

Nombre del médico que informó:

Testigo

Testigo

ANEXO 2

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Este proyecto de investigación se realizó bajo las normas que rigen la investigación clínica de Estado, en base a la ley general de salud, las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki, entre otros, con la aprobación de los comités de investigación y de ética de esta institución.

Reglamentos de la ley general de salud

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea objeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y a la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases.

1. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Se fundamentará en la experimentación previa, realizada en animales, en laboratorios o en otros lechos científicos.
3. Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
5. Contará con el consentimiento informado y por escrito, del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
6. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
7. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.
8. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud, y en su caso de la secretaría.

Declaración de Helsinki

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario, y mientras existía necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante.

ANEXO 3

HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ANESTESIOLOGÍA
FICHA DE EVALUACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS																																			
NOMBRE DE PACIENTE																																			
EDAD																																			
SEXO																																			
PESO																																			
TALLA																																			
DIAGNOSTICO																																			
MINUTOS		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	155	160		
PAM																																			
FC																																			
FR																																			
SATURACIÓN DE O2																																			
PCO2																																			
PARÁMETROS VENTILATORIOS																																			
VOLUMEN CORRIENTE																																			
FRECUENCIA RESPIRATORIA																																			
PRESIÓN POSITIVA																																			
PEEP																																			
GASOMETRÍA 1		ARTERIAL				GASOMETRÍA 2																													
HORA						HORA																													
pH						pH																													
pCO2						pCO2																													
pO2						pO2																													
Glu						glu																													
Lactato						Lactato																													
Hto						Hto																													
HCO3						HCO3																													
Beecf						Beecf																													
SO2						SO2																													
PRESIÓN VENOSA CENTRAL						1hra	2hrs	3hrs	4 hr																										
GASTO URINARIO POR HORA																																			
LÍQUIDOS ADMINISTRADOS																																			
SOL. HARTMAN																																			
SOL. FISIOLÓGICA																																			
PAQUETES GLOBULARES																																			
PLASMA FRESCO CONGELADO																																			
CONTROL TOTAL DE LÍQUIDOS																																			
BALANCE DE LÍQUIDOS																																			