

Dexametasona

Dr Philip Keane^{1†}, Dr Surpreet Grewal¹

¹Anaesthetic Fellow, Hereford Hospital, Hereford, UK
Supervising Consultant: Dr Julian Chilvers, Hereford Hospital, Hereford, UK

Edited by: Dr Fran Smith

†Corresponding author e-mail: Philip.keane@doctors.org.uk

Traducido por: Dra. Sandra Flores de Izquierdo, Directora del Programa de la Maestría de Anestesia, Directora del programa de Simulación y Del Centro Internacional de la AHA de la Universidad Rafael Landívar, Guatemala.

Publicado 19 de Abril de 2022



PUNTOS CLAVE

- La dexametasona es un corticosteroide sintético que actúa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal para producir una serie de efectos sistémicos.
- En comparación con otros esteroides exógenos, como la hidrocortisona, la dexametasona es relativamente potente y de acción prolongada, con una actividad mineralocorticoide insignificante.
- Los efectos secundarios de la dexametasona son los mismos que los de otros corticosteroides y son más comunes con el uso prolongado y dosis más altas.
- La dexametasona se puede utilizar para medicar a las personas con insuficiencia suprarrenal intraoperatoria y para prevenir una crisis suprarrenal aguda.

INTRODUCCIÓN

Recientemente ha habido un aumento del interés en el fármaco glucocorticoide dexametasona con su uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19, además de su uso histórico como antiemético en pacientes quirúrgicos. En este artículo, explicamos la farmacocinética del medicamento, así como sus indicaciones y efectos secundarios, no solo en la anestesia sino también en otros aspectos de la medicina.

FISIOLOGÍA DE LOS CORTICOSTEROIDES

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es un mecanismo de retroalimentación negativa que controla y regula la liberación de cortisol (Figura). La hormona liberadora de corticotropina (CRH) se produce en el hipotálamo. Su liberación se desencadena por la estimulación de varios centros del cerebro en respuesta al estrés fisiológico y emocional o naturalmente como parte del ritmo circadiano. CRH desencadena la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria anterior. La ACTH actúa sobre las glándulas suprarrenales para estimular la liberación de cortisol de la zona fasciculada. El cortisol luego retroalimentará la hipófisis anterior y el hipotálamo para regular la baja la liberación de ACTH y CRH.

El cortisol viaja en gran medida unido a la globulina fijadora de cortisol y a la albúmina. Debido a que más del 90% está unido a proteínas, su vida media es relativamente larga, hasta 90 minutos. El cortisol es crucial para mantener la homeostasis a través del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas y tiene otros efectos generalizados en todo el cuerpo (Tabla 1). La liberación de cortisol está controlada por un ritmo circadiano diurno y ultradiano, con niveles más altos en la madrugada. Los niveles normales son 20-25 mg/d.

DEXAMETASONA

La dexametasona (9a-fluoro-16a-metilprednisolona) es un corticosteroide sintético de acción prolongada con una actividad mineralocorticoide insignificante. Se caracteriza por el átomo de flúor en C9 en el anillo de esteroides. Es 25 veces más potente que la hidrocortisona. Debido a su acción intracelular, los efectos farmacológicos pueden persistir incluso después de que las concentraciones plasmáticas disminuyan. Estos efectos pueden tardar hasta 8 horas en manifestarse, y pueden durar más de 36 horas..

An online test is available for self-directed continuous medical education (CME). It is estimated to take 1 hour to complete. Please record time spent and report this to your accrediting body if you wish to claim CME points. A certificate will be awarded upon passing the test. Please refer to the accreditation policy [here](#).

[TAKE ONLINE TEST](#)

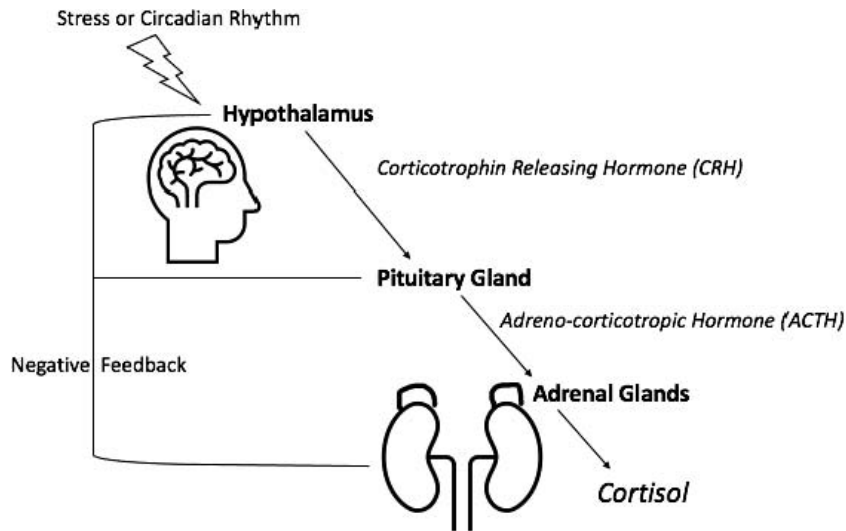


Figura. Representación esquemática del eje suprarrenal hipotalámico hipofisario.

Propiedades farmacocinéticas

Vías de administración y absorción

La dexametasona está disponible como preparación oral con un 80% de biodisponibilidad. También se puede administrar por vía tópica, intravenosa o intramuscular. Está altamente unido a proteínas.

Efectos sistémicos de los esteroides
Metabólicos
Gluconeogénesis
Antagonismo de la
Insulina
Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia
Lipólisis
Reduce la síntesis de proteínas y aumenta el catabolismo
Agua y Electrolitos
Aumenta la tasa de filtración glomerular
Inhibe la hormona antidiurética
Pérdida de potasio
Reduce la absorción de calcio
Aumenta la excreción renal de calcio
Cardiovascular
Mantenimiento de la presión arterial (Sensibiliza a las arteriolas a las catecolaminas y angiotensina)
Hematológico/inmunológico
Reduce los linfocitos y eosinófilos
Aumenta neutrófilos y plaquetas
Suprime la respuesta inflamatoria
Disminuye la permeabilidad capilar
Hueso y músculo
Mantiene la contractilidad muscular normal
Disminuye la formación ósea
Reduce la síntesis de vitamina D
Gastrointestinal
Aumenta la producción de ácido gástrico y pepsina
Neurológico
Modula las emociones y la vigilia

Tabla 1. Efectos generales de los esteroides en cada sistema del cuerpo

Incidencia incrementada en niños

Traumatismo y aumento de la manipulación de las vías respiratorias
Enfermedad preexistente de las vías respiratorias
Intubaciones prolongadas (>24 h)
Tubo endotraqueal grande Presión alta del manguito

Tabla 2. Factores de riesgo para la obstrucción de las vías respiratorias después de la intubación

Distribución

La dexametasona se distribuye rápidamente a través de todos los tejidos. Atraviesa la placenta y entra en la leche materna. La administración repetida y prolongada se asocia con un mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino.¹

Metabolismo y excreción

La dexametasona, al igual que otros corticosteroides, sufre un metabolismo extenso en el hígado por enzimas microsomales. Se conjuga además con el ácido glucurónico y los sulfatos, que se excretan por vía renal como metabolitos inactivos.

Mecanismo de acción

Los esteroides reducen la inflamación y son inmunosupresores. Atraviesan la membrana celular y se unen a un receptor de glucocorticoides. El complejo se mueve hacia el núcleo celular, donde suprime y estimulará la transcripción. Esto conduce a una reducción de los mediadores proinflamatorios como eosinófilos, mastocitos, macrófagos, interleucinas y fosfolipasa A2. Existe una regulación al alza de los mediadores antiinflamatorios, que en última instancia reduce la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

INDICACIONES: USOS ANESTÉSICOS DE LA DEXAMETASONA

Post-extubación de la Obstrucción de las vías respiratorias

La intubación endotraqueal puede causar edema laríngeo y ulceración de la mucosa como resultado de la presión local y la isquemia. La obstrucción de las vías respiratorias post-extubación (PEAO) es una complicación grave con una incidencia del 6-37%, con hasta el 17% de los pacientes que requieren re-intubación.² A menudo se presenta como estridor después de la extubación. Existen varios factores de riesgo para PEAQ, como se destaca en la Tabla 2. En comparación con un placebo, se ha demostrado que 4 dosis de dexametasona 5 mg por vía intravenosa (IV) cada 6 horas antes de la extubación aumentan los volúmenes de fugas del manguito y reducen la incidencia de estridor y re-intubación sin características adversas.² Otros esteroides, como la metilprednisolona, han demostrado un efecto similar.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Las náuseas y vómitos postoperatorios (PONV) son un efecto secundario anestésico común que afecta a un tercio de los pacientes. Puede retrasar la recuperación, prolongar la estancia hospitalaria y provocar consecuencias graves, como neumonía por aspiración y dehiscencia de la herida. El uso de dexametasona intraoperatoria está bien establecido para reducir la incidencia y la gravedad de PONV³⁻⁵ Las dosis recomendadas son de 4-8 mg en adultos y 0,15 mg/kg en niños. La evidencia muestra que es tan efectivo como el ondansetrón y marginalmente mejor que la ciclizina y el droperidol.^{3,4}

El mecanismo detrás de este efecto es poco conocido, pero es probable que sea multifactorial. Se postula que el efecto se debe a una combinación de reducción de la producción de mediadores inflamatorios y eméticos como las prostaglandinas, la serotonina intestinal y la 5-HT neural. Existe un efecto analgésico leve potencial que puede ser ahorrador de opioides, pero la importancia clínica de esto sigue siendo cuestionable.

Ha habido informes de casos de pacientes despiertos que informan sensaciones perineales desagradables e inusuales cuando se les administra dexametasona intravenosa. Por lo tanto, es una práctica común administrarlo después de la inducción de la anestesia general.⁵

Adjuntos Perineurales

Se ha demostrado que la dexametasona reduce el tiempo de inicio y aumenta la duración de la analgesia cuando se administra junto con un anestésico local durante la anestesia regional.⁶ Esto puede ser el resultado de la reducción del flujo sanguíneo regional y la inflamación, lo que ralentiza la absorción anestésica local. La excitabilidad de la membrana de las fibras C nociceptoras puede reducirse con la dexametasona.

Al comparar la dexametasona IV y perineural, la analgesia se prolongó en el grupo perineural, así como el bloqueo sensorial y motor. Sin embargo, los requerimientos de opiáceos postoperatorios se mantuvieron sin cambios.⁶ No se ha dilucidado ninguna dosis óptima. El riesgo de toxicidad neuronal sigue sin estar claro y, por lo tanto, su uso requiere más investigación.⁶

INDICACIONES: USOS NO-ANESTESICOS

SARS-CoV-2: 'COVID-19'

El SARS-CoV-2 puede progresar a neumonía por COVID-19. La tasa de mortalidad de los ingresados en el hospital es del 26%, que aumenta hasta el 37% si se requiere ventilación invasiva.⁷ El proceso patológico es inmunomediado y caracterizado por daño alveolar e infiltrados inflamatorios. El SARS-CoV-2 inhibe el transporte de la histona desacetilasa (HDAC2) a los núcleos de las células. HDAC2 media la liberación de citoquinas inflamatorias en las células. La dexametasona activa HDAC2 y contrarresta directamente esta acción.

El ensayo RECOVERY analizó si la dexametasona reduciría la mortalidad a los 28 días en virtud de su actividad antiinflamatoria. El estudio concluyó que un ciclo de 10 días de 6 mg diarios proporciona un beneficio significativo en la supervivencia en pacientes que requieren soporte respiratorio. El beneficio fue mayor en aquellos que requirieron ventilación mecánica invasiva, ya que la mortalidad absoluta a los 28 días ajustada por edad se redujo en un 12,3%⁷ Hubo un efecto más modesto en aquellos que solo requirieron suplementos de oxígeno, con una reducción del 4,2%⁷

Además, la dexametasona acortó las estancias hospitalarias (mediana de 12 frente a 13 días de duración) y redujo la necesidad de ventilación invasiva, particularmente en aquellos que requirieron oxigenoterapia.⁷ Los pacientes sintomáticos durante más de 7 días antes de recibir dexametasona parecieron beneficiarse más. Sin embargo, existe la posibilidad de daño en pacientes que no requieren oxigenoterapia.

Estos hallazgos pueden reflejar la fisiopatología de la neumonía por COVID-19, por la cual la replicación viral es más alta al principio de la enfermedad antes de pasar a una fase de disfunción inmunológica. Por lo tanto, la dexametasona puede aumentar la replicación viral si se administra demasiado pronto, pero combatir la respuesta proinflamatoria en la neumonía grave por COVID-19.⁷

Laringotraqueobronquitis Aguda: 'Crup'

Crup es una enfermedad respiratoria viral común, que afecta a niños de 6 meses a 3 años en las estaciones más frías. Por lo general, no requiere ingreso hospitalario y los síntomas se resuelven en 48 horas; sin embargo, puede ocurrir obstrucción de las vías respiratorias superiores y paro respiratorio.⁸

Se ha demostrado que la dexametasona a una dosis de 150 1g/kg por vía oral, intramuscular o intravenosa reduce las tasas de estancia hospitalaria y readmisión. No hay diferencias en la eficacia entre las vías de administración.⁹ El efecto clínico se hace evidente 6 horas después de la administración. La budesonida nebulizada 2 mg es una alternativa, ya que se ha demostrado que ambas reducen las tasas de estancia hospitalaria y reingreso

Es crucial excluir las causas alternativas de obstrucción de las vías respiratorias superiores, como la epiglotitis, la uvulitis, la amigdalitis grave, la traqueítis bacteriana y la inhalación de cuerpos extraños. El uso de dexametasona no está indicado en ninguna de estas condiciones.⁸

Meningitis bacteriana

La terapia antibiótica causa lisis celular bacteriana dentro del líquido cefalorraquídeo, y la respuesta inflamatoria posterior causa interrupción en el tejido neural afectado. La dexametasona disminuye esta respuesta. La primera dosis de dexametasona debe administrarse antes de la primera dosis de antibióticos; sin embargo, es aceptable administrarlo dentro de las 4 horas. No hay ningún beneficio en el inicio de la dexametasona más de 12 horas después de la primera dosis de antibiótico. El tratamiento con dexametasona debe interrumpirse si se desarrolla septicemia meningocócica.¹⁰

Se ha demostrado que las dosis altas de dexametasona (0,15 mg/kg en niños, 10 mg en adultos, 4 veces al día) mejoran los resultados y reducen la mortalidad en un 10%⁰ Se ha demostrado que las dosis altas de dexametasona (0,15 mg/kg en niños, 10 mg en adultos, 4 veces al día) mejoran los resultados y reducen la mortalidad en un 10%¹⁰ en pacientes con Streptococcus pneumoniae. No hay ningún beneficio de resultado con el uso de dexametasona si Neisseria meningitidis es el organismo causante.¹⁰

Oncología

La dexametasona se usa ampliamente en oncología y cuidados paliativos, ya que combate muchos síntomas de enfermedades terminales y cáncer (Tabla 3).¹¹

Se han planteado preocupaciones sobre el potencial de la dexametasona para dificultar la apoptosis de las células cancerosas al amortiguar la respuesta inmune y, por lo tanto, aumentar el riesgo de recurrencia tumoral. Sin embargo, la evidencia clínica que apoya esta teoría es contradictoria y de alcance limitado.^{12,13} A medida que está presente, no existen recomendaciones consensuadas con respecto al uso y la seguridad de la dexametasona perioperatoria en pacientes con cáncer.

Síndrome de lisis tumoral

Los informes de casos de síndrome de lisis tumoral han implicado a la dexametasona como agente causal del síndrome de lisis tumoral (TLS), lo que ha provocado la muerte de 2 personas ^{14,15} Esta emergencia oncológica se caracteriza por una liberación significativa de sustancias nocivas, como potasio, fosfato y ácido úrico, de la lisis rápida de células cancerosas. Esto puede resultar en trastornos metabólicos graves, sobre todo.

Indication	Dose (in 24 h), mg
Anorexia	2-4
Antiemesis	2-4
Dolor de huesos	4-8
Dolor de cápsula de hígado	4-8
Aumento en presión intracraneal	8-16
Obstrucción de la vena cava superior	16
Compresión de columna vertebral	16

Table 3. Indicaciones dentro de la oncología y los cuidados paliativos y dosis diarias sugeridas de dexametasona ¹¹

hiperpotasemia e hipocalcemia y las secuelas clínicas asociadas como disritmias, vómitos, tetania, síncope y muerte. TLS se asocia más comúnmente con agentes citotóxicos y con aquellos que sufren de linfomas de alto grado y leucemia linfoblástica aguda. El TLS inducido por dexametasona parece ser un fenómeno raro, pero su uso en aquellos pacientes con cánceres sospechosos o conocidos de alto riesgo debe considerarse cuidadosamente.

PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de la dexametasona son comunes a todos los corticosteroides (Tabla 4). ¹ Estos se hacen cada vez más evidentes con dosis más altas y ciclos prolongados.

Debido a la naturaleza potencial de salvar vidas de los corticosteroides, no hay contraindicaciones absolutas. Sin embargo, dado su perfil de efectos secundarios, es importante ser cauteloso en los siguientes escenarios:

Reacciones Psiquiátricas

La dexametasona está relacionada con efectos secundarios neuropsiquiátricos que incluyen euforia, hipomanía, manía, psicosis, deterioro cognitivo o depresión. Si bien se cree que la fisiopatología es multifactorial, se plantea la hipótesis de que es el resultado de un aumento de los niveles de dopamina.⁵ Hay una incidencia del 28% de reacciones leves-moderadas y una incidencia del 5-10% de reacciones graves.¹⁶ Las dosis más altas aumentan la incidencia, pero no tienen relación con el inicio, la gravedad o la duración de los síntomas.¹⁶ No se han identificado otros factores de riesgo. Se informa que la mayoría de los casos comienzan dentro de las primeras 2 semanas de iniciar el tratamiento, y los síntomas generalmente se resuelven al reducir o suspender el tratamiento.¹⁶ Un trastorno psiquiátrico preexistente no aumenta el riesgo de una reacción aguda, pero esta cohorte de pacientes debe ser asesorada adecuadamente.

Vacunas

La administración de vacunas vivas está contraindicada para los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras, ya que la respuesta esperada de anticuerpos puede no ser estimulada.¹ Esto resultaría en una falta de inmunización y potencialmente una reacción grave al organismo vivo.

Infecciones

El aumento de la susceptibilidad y la gravedad de las infecciones agudas se asocia con la inmunosupresión de esteroides.¹ Por ejemplo, la varicela o el sarampión pueden presentarse con una enfermedad fulminante. Además, las infecciones fúngicas pueden agravarse y reactivarse la tuberculosis latente.¹ No se ha encontrado que una dosis única de dexametasona intraoperatoria aumente significativamente la infección postoperatoria.³

Hiperglicemia

La hiperglicemia perioperatoria, por cualquier causa, se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Esto ha planteado justificadamente preocupaciones sobre el uso de dexametasona intraoperatoria, especialmente en aquellos con diabetes mellitus preexistente.

Metabólica y Endocrina	Hiperglicemia, Hirsutismo, Ciclo Menstrual Irregularidades, Aumento de
Cardiovascular	Peso Hipertensión
Gastrointestinal	Incremento en Apetito, enfermedad de ulcera péptica , retención de líquidos, hipocalcemia
Renal y electrolitos	

Tabla 4. Efectos Adversos de Corticoesteroides

Sin embargo, un estudio reciente y grande ha demostrado que, si bien la hiperglicemia postoperatoria es más probable en pacientes que reciben una sola dosis intraoperatoria, esto se resuelve en 24 horas.¹⁷ Además, se ha demostrado que una sola dosis de dexametasona acorta la duración de la estancia hospitalaria y mejora la mortalidad de 90 días tanto en pacientes con diabetes como en aquellos sin diabetes.¹⁷ Otro gran ensayo sin inferioridad encontró que una sola dosis de dexametasona intraoperatoria no fue inferior a un grupo placebo. para las infecciones del sitio quirúrgico dentro de los 30 días posteriores a las operaciones no quirúrgicas y no cardíacas.¹⁸ En general, se recomienda una monitorización más cercana de la glucosa en sangre postoperatoria en aquellos que han recibido dexametasona, especialmente si tienen diabetes preexistente.¹⁷

Reemplazo de Esteroides Intraoperatorio y Postoperatorio

El estrés quirúrgico y la enfermedad pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda en las personas con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal primaria es una disfunción de las glándulas suprarrenales, y la insuficiencia secundaria es una disfunción de la liberación central de ACTH o CRH. La causa más común de insuficiencia suprarrenal secundaria es el uso de esteroides exógenos. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria requieren reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides durante el período perioperatorio, por lo que la hidrocortisona es adecuada, mientras que la dexametasona, con una actividad mineralocorticoide insignificante, no lo es. Sin embargo, la dexametasona se puede utilizar para el reemplazo intraoperatorio de pacientes que están tomando 5 mg o más de prednisona.¹⁹

CONCLUSIÓN

La dexametasona es un medicamento versátil con indicaciones en muchas especialidades médicas. Recientemente, ha cobrado prominencia con evidencia de su efectividad en el tratamiento de casos graves de neumonía por COVID-19. Aunque generalmente se considera un medicamento seguro, con un uso generalizado, se debe tener cuidado en ciertos grupos de pacientes para evitar posibles reacciones adversas.

REFERENCIAS

1. British National Formulary. <https://bnf.nice.org.uk/drug/dexamethasone.html>
2. Lee CH, Peng MJ, Wu CL. Dexamethasone to prevent postextubation airway obstruction in adults: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Crit Care*. 2007;11(4):R72.
3. Kakodkar PS. Routine use of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting: the case for. *Anaesthesia*. 2013;68(9):889-891.
4. Gan Tong J et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Anal*. 2014;118(1):85-113.
5. Bartlett R, Hartle AJ. Routine use of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting: the case against. *Anaesthesia*. 2013;68(9):892-896.
6. Heesen M, Klimek M, Imberger G, Hoeks SE, Rossaint R, Straube S. Co-administration of dexamethasone with peripheral nerve block: intravenous vs perineural application: systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial-sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2018;120(2):12e227.
7. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
8. Davies I, Jenkins I. Paediatric airway infections. *BJA Educ*. 2017;17(10):341-345.
9. Johnson DW. Croup. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014:0321.

10. De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1549-1556.
11. Palliative drugs. https://www.palliativedrugs.com/download/090331_GUIDELINES_FOR_USE_OF_STEROIDS_IN_CANCER_PATIENTS.pdf
12. Kim MH, Kim DW, Park S, et al. Single dose of dexamethasone is not associated with postoperative recurrence and mortality in breast cancer patients: a propensity-matched cohort study. *BMC Cancer.* 2018;19(1):251. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5451-5>
13. Singh PP, Lemanu DP, Taylor MHG, Hill AG. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2014;113(suppl 1):i68-i73.
14. McDonnell C, Barlow R, Campisi P, Grant R, Malkin D. Fatal peri-operative acute tumour lysis syndrome precipitated by dexamethasone. *Anaesthesia.* 2008;63(6):652-655.
15. Malik IA, Abubakar S, Alam F, Khan A. Dexamethasone-induced tumor lysis syndrome in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *South Med J.* 1994;87:409.
16. Kenna HA, Poon AW, de Los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(6):549-560.
17. Herbst R, Telford OT, Hunting J, et al. The effects of perioperative dexamethasone on glycaemic control and postoperative outcomes. *Endocr Pract.* 2020;26(2):218-225.
18. Corcoran et al. Dexamethasone and surgical-site infection. *N Engl J Med.* 2021;384:1731-1741.

19. Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al; Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency. *Anaesthesia*. 2020;75(5):654-663.



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

WFSA Disclaimer

The material and content provided has been set out in good faith for information and educational purposes only and is not intended as a substitute for the active involvement and judgement of appropriate professional medical and technical personnel. Neither we, the authors, nor other parties involved in its production make any representations or give any warranties with respect to its accuracy, applicability, or completeness nor is any responsibility accepted for any adverse effects arising as a result of your reading or viewing this material and content. Any and all liability directly or indirectly arising from the use of this material and content is disclaimed without reservation.