

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
UNAN - Managua  
Recinto universitario " Rubén Darío"  
Facultad de Ciencias Médicas



Informe final de tesis monográfica para optar al título de Especialista en  
Medicina Crítica.

TEMA:

ADMINISTRACIÓN TEMPRANA VERSUS TARDÍA DE NOREPINEFRINA EN  
PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN EL HOSPITAL DE MANAGUA: "DR.  
FERNANDO VÉLEZ PAIZ", SEPTIEMBRE 2018 A ENERO 2019.

Autor: José Luís Pérez Sánchez  
Residente 2 Medicina Crítica.

Asesor metodológico: Ulises López  
Especialista en Medicina Interna  
Msc en Investigación Clínica

## RESUMEN

La sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal, constituye un problema de salud importante que afecta a millones de personas cada año. Por lo tanto la identificación y el manejo tempranos en las primeras horas posteriores a la aparición de la sepsis, mejoran los resultados<sup>1</sup>. Con este estudio de cohorte se analizó resultados clínicos de la administración temprana vs tardía de norepinefrina.

El estudio es de carácter ambilectivo, realizado Septiembre 2018 - Enero 2019; el tamaño de la muestra fue representada por ochenta pacientes, en los cuales se analizaron separadamente sus características según su evolución clínica en vivos o fallecidos.

Respecto a los resultados encontramos la media de edad para el grupo vivos fue de 56.72 años y en el grupo fallecidos fue de 51.48 años, en cuanto al sexo predominante en el grupo vivos fue el femenino con el 58.49 %, de igual forma en el grupo fallecidos predominó el sexo femenino. En relación a las comorbilidades registradas en los pacientes, las predominantes fue diabetes, 45.28 % en el grupo vivos y 33.33 % en el grupo fallecidos.

Se registró el tiempo de inicio de norepinefrina en minutos, siendo en promedio de 28.04 y 90.19 minutos, respectivamente para grupo vivos y fallecidos. En relación a la asociación entre la variable independiente inicio temprano de norepinefrina, en un tiempo menos de 1 hora, y mortalidad, se obtuvo que el 98.11% sobrevivieron, siendo este dato estadísticamente significativo, por su valor de  $p < 0.005$

El estudio indica que la administración temprana de norepinefrina en choque séptico en nuestro medio (menor de 1 hora), está asociada con mejoría en la supervivencia.

## OPINIÓN DEL TUTOR

Considero este trabajo monográfico de suma importancia en el diario vivir de la Unidad de Cuidados Intensivos; debido a que sepsis es una emergencia médica y si no se diagnostica y trata de forma temprana, puede ocasionar daño irreversible a los tejidos, insuficiencia orgánica múltiple y poner en riesgo la vida.

De acuerdo a los resultados, indica que la administración temprana de norepinefrina en choque séptico está asociada con mejoría en la supervivencia. Debe considerarse que urgen medidas en la institución de estudio; como protocolizar reanimación adecuada y uso temprano de norepinefrina en un tiempo menor de 1 hora, que emplear altos costos hospitalarios posterior por el manejo de fallas de múltiples órganos, mayor estancia en UCI, mayor días ventilados.

---

Ulises López  
Especialista en Medicina Interna  
Msc en Investigación Clínica

## DEDICATORIA

A nuestra señora la VIRGEN MARIA, Madre de Dios y Madre nuestra, Redentora del linaje humano, pues sin ella no hay esperanza para las sociedades, por brindarme muchas bendiciones.

A mi madre CLAUDIA, por innumerables motivos hayan logrado encaminarme por el buen camino y así lograr el objetivo deseado.

A mis maestros, por constituir la base científica de mi desarrollo profesional.

## AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios, por brindarme la dicha de haber concluido mis estudios.

A mi familia por siempre brindarme su apoyo y cariño; también agradezco a todas las personas que me ayudaron en el desarrollo de este estudio, en especial mis compañeros de grado, quienes siempre han estado de forma incondicional en todo momento.

A mis maestros, que me guiaron en la realización de la tesis, quienes han constituido no solo una fuente de conocimiento científico, sino un modelo de eficiencia y sensibilidad humana.

Gracias a los pacientes que son la razón de mi labor y han depositado el preciado tesoro de su salud en el desarrollo de mi formación profesional y conciencia social.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	- 2 -
OPINIÓN DEL TUTOR.....	- 3 -
DEDICATORIA.....	- 4 -
AGRADECIMIENTO .....	- 5 -
ÍNDICE .....	- 6 -
INTRODUCCIÓN .....	- 7 -
ANTECEDENTES .....	- 8 -
JUSTIFICACIÓN.....	- 10 -
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	- 11 -
OBJETIVOS.....	- 12 -
MARCO TEÓRICO .....	- 13 -
DISEÑO METODOLÓGICO.....	- 22 -
VARIABLES .....	- 24 -
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	- 25 -
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	- 26 -
RESULTADOS.....	- 27 -
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	- 29 -
CONCLUSIÓN .....	- 32 -
RECOMENDACIÓN .....	- 33 -
BIBLIOGRAFIA .....	- 34 -

## INTRODUCCIÓN

Cada año, aproximadamente, 31 millones de personas sufren un episodio de sepsis. De estos, unos 6 millones de personas fallecen. En los países de bajos y medianos ingresos la incidencia de sepsis es más elevada y representa una de las causas principales de muerte materna y neonatal. Pese a ello, resulta muy difícil hacer una valoración de la enfermedad a nivel mundial debido a las limitaciones en el abordaje diagnóstico y la identificación temprana.<sup>2</sup>

Con frecuencia, la sepsis pasa inadvertida o es diagnosticada incorrectamente en sus primeras manifestaciones cuando aún podría ser tratada de forma eficaz. Por eso, una mayor concientización sobre sus manifestaciones clínicas, la mejora de las capacidades de detección temprana, así como con el manejo apropiado y la notificación oportuna son los desafíos más importantes en su prevención y tratamiento.

Mejorar el apoyo a la sepsis es uno de los tres pilares de una resolución de 2017 según Organización Mundial de la Salud (OMS). El choque séptico es, de hecho, un problema relevante en las unidades de cuidados intensivos. La estabilización hemodinámica es un elemento de piedra angular en el conjunto de tratamientos de apoyo recomendados en la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (CSS).

El estudio fue llevado a cabo en el hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, basado en las controversias sobre las diferentes publicaciones de guías internacionales acerca de sepsis. Una mayor concientización en el manejo apropiado temprano y notificación oportuna son los desafíos más importantes en la prevención y tratamiento de sepsis.

## ANTECEDENTES

En Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2012, se recomienda norepinefrina como vasopresor de primera elección. El tiempo desde el inicio del choque séptico hasta la administración temprana de norepinefrina es importante en la supervivencia, así lo demostró Bai et al, en un estudio publicado en el Critical Care 2014, en donde encontró que cada hora de retraso en la iniciación de norepinefrina durante las primeras 6 horas del inicio del choque séptico estuvo asociado con un incremento del 5.3% en la mortalidad<sup>3</sup>.

Rivers 2001, comparó dos protocolos de manejo médico para la reanimación temprana de pacientes con sepsis grave y choque séptico<sup>4</sup>. Ambos protocolos utilizaron la presión venosa central (PVC) para guiar la terapia de líquidos. Éste estudio proporcionó beneficio significativo con respecto a mejoría en la supervivencia en pacientes con choque séptico, con el uso de grandes volúmenes de cristaloides; sin embargo fue desaprobado años después, debido a estudios multicéntricos de ensayos clínicos.

En 2014, 13 años después de la publicación de Rivers, el ensayo clínico ProCESS, se realizó en 31 servicios de urgencias en EE. UU, aleatorizó 1.341 pacientes, de los cuales 439 fueron al azar asignados a EGDT (“Early Goal-directed therapy”) basado en el protocolo Rivers, 446 a protocolo basado en terapia estándar, y 456 a la atención habitual. No hubo diferencia significativa en mortalidad a los 90 días y a 1 año entre los grupos. ProCESS estableció claramente que EGDT debía ser abandonado.<sup>5</sup>

Ese mismo año (2014), la revista New England publica otro estudio de referencia " the ARISE", multicéntrico, 51 hospitales europeos. Aleatorizó 1600 pacientes, en dos grupos de estudio, uno aplicando el protocolo Rivers y el otro grupo cuidado usual, la mortalidad fue de 18.6 y 18.8%, respectivamente. Este hallazgo coincide con el ProCESS, en donde demuestra que el protocolo Rivers no mejora supervivencia.



No existe un consenso claro con respecto al uso de vasopresores en el choque séptico. Por ejemplo, para la hipotensión inducida por sepsis que amenaza la vida, las pautas del 2012 campaña sobreviviendo a la sepsis (CSS) recomendaron el inicio temprano de norepinefrina en pacientes con presión arterial diastólica baja (como marcador de tono arterial bajo)<sup>6</sup>. Sin embargo, las directrices más recientes de CSS para 2016 son menos precisas sobre el momento adecuado para iniciar la norepinefrina<sup>7</sup>, por lo que la pregunta sobre el momento óptimo de inicio sigue siendo la misma.

Una actualización de las guías CSS 2018 recomiendan una presión arterial media (PAM) de al menos 65 mmHg como valor meta inicial y los vasopresores deben iniciarse inmediatamente si los pacientes permanecen hipotensos durante o después de la reanimación con líquidos (recomendación fuerte, calidad moderada de la evidencia).

## JUSTIFICACIÓN

En relación a la compleja fisiopatología de sepsis, los resultados clínicos en el manejo de estos pacientes aún permanecen controversiales. Los efectos fisiológicos de los vasopresores en choque séptico se describen en un extenso número de revisiones de literatura<sup>8</sup>.

River's et al demostraron que el "Early Goal-directed therapy" proporcionó beneficio significativo con respecto a mejoría en la supervivencia en pacientes con choque séptico; sin embargo la reanimación masiva puede incrementar el edema extravascular, agrava la disfunción pulmonar y compromiso de la oxigenación tisular, por lo tanto el uso de vasopresores temprano en choque séptico es muy importante.<sup>9</sup>

La reanimación eficaz temprana con aporte líquido es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis; sin embargo aún no existe un consenso claro con respecto al momento óptimo de inicio de vasopresores en el choque séptico

Se realizó el siguiente estudio con el objetivo de analizar el impacto en los resultados clínicos y si hay mejoría en la supervivencia cuando se usa norepinefrina de forma temprana en pacientes con adecuada reanimación.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La administración temprana versus tardía de norepinefrina en pacientes con choque séptico en el hospital occidental de Managua: “Dr. Fernando Vélez Paiz”, mejora la mortalidad?

## OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

Analizar resultados clínicos de la administración temprana versus tardía de norepinefrina en pacientes con sepsis en el hospital occidental de Managua: “Dr. Fernando Vélez Paiz”, Septiembre 2018 a Enero 2019.

### **Objetivos Específicos:**

1. Conocer las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
2. Identificar las características hemodinámicas de los pacientes estudio.
3. Determinar el tiempo de inicio de vasopresores en los pacientes con diagnóstico de hipotensión asociada a sepsis.
4. Establecer relación del inicio temprano de vasopresores y mortalidad.

## MARCO TEÓRICO

La palabra "sepsis" se deriva del Griego antiguo que significa carne podrida y putrefacción. Desde entonces, se ha aplicado una amplia variedad de definiciones de sepsis, incluyendo síndrome de sepsis, sepsis severa, bacteremia, septicemia y choque séptico.

En 1991, el "American College of Chest Physicians (ACCP) y the Society of Critical Care Medicine (SCCM)", por sus siglas en inglés, desarrolló un nuevo conjunto de términos y definiciones para definir sepsis de una manera más "precisa".<sup>10</sup> El "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS) fue acuñado para describir la respuesta sistémica a una amplia variedad de insultos. Sepsis severa fue definido como sepsis más disfunción orgánica. El choque séptico es un subconjunto de sepsis severa y se definió como "hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con líquidos".<sup>11</sup>

La Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos y la Sociedad de Medicina Crítica junto con la campaña para sobrevivir la sepsis para el 2016 definen sepsis como "una disfunción orgánica potencialmente mortal debido a una respuesta desregulada del huésped a la infección". El choque séptico definido como "un subconjunto de la sepsis en el que las anormalidades circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas aumentan sustancialmente la mortalidad". La definición de sepsis 3 propone además criterios clínicos de diagnóstico para operacionalizar las nuevas definiciones. Se definió además la hipotensión inducida por sepsis como "una presión arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg o una presión arterial media (PAM) ≤ 65 mmHg".<sup>1</sup> Y la hipoperfusión tisular inducida por sepsis como "hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria".<sup>12</sup>

La sepsis es una de las causas más comunes de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) a lo largo del mundo. Un estudio epidemiológico en una UCI Europea demostró una incidencia de 37% para la sepsis.<sup>13</sup> Mientras que la incidencia exacta de la sepsis en los Estados Unidos no está claro (300–1,000

casos/100,000 habitantes por año), la incidencia anual se ha informado que ha aumentado entre 8,7 al 13% en los últimos 30 años.<sup>14</sup>

Los principales cambios fisiopatológicos en pacientes choque séptico incluyen: el choque vasoplégico (choque distributivo), disfunción miocárdica, flujo microvascular alterado, activación de la coagulación y lesión endotelial difusa.<sup>15</sup> Estos cambios fisiopatológicos desempeñan un papel central en el tratamiento temprano de pacientes con sepsis.

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE SEPSIS:**

La sepsis es una enfermedad sistémica con una variedad de manifestaciones clínicas. Los síntomas iniciales de sepsis no son específicos e incluyen malestar, taquicardia, taquipnea, fiebre y en ocasiones hipotermia. Aunque la mayoría de los pacientes con sepsis tienen un elevado recuento de glóbulos blancos, algunos pacientes presentan un recuento de glóbulos blancos bajo, que en general, es un signo de mal pronóstico.<sup>16</sup>

Otras manifestaciones clínicas incluyen alteración del estado mental, hipotensión, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, hipoxemia con lesión pulmonar aguda, trombocitopenia, coagulopatía de consumo, proteinuria, necrosis tubular aguda, colestasis intrahepática, transaminasas elevadas, hiperglucemia e hipoglucemia. Los pacientes pueden presentar características clínicas de un sitio localizado de infección, como tos, taquipnea y producción de esputo debido a neumonía; Dolor lumbar y disuria por infección del tracto urinario y dolor abdominal debido a infección intraabdominal.

## MANEJO DE SEPSIS:

Sepsis y choque séptico son emergencias médicas en donde se recomienda el tratamiento y reanimación de inicio rápido. Se ha establecido según la campaña para sobrevivir la sepsis, como objetivo que en las primeras tres horas se debe medir el nivel de lactato, extraer hemocultivos (antes del inicio de la administración de antibióticos de forma inmediata ya que la toma de estos no debe retrasar el inicio de los mismos); y la administración de 30ml/kg de cristaloides para la hipotensión. Antes se manejaba que entre las primeras 6 horas se deberán administración de vasopresores con el objeto de mantener una presión arterial media (PAM  $\geq 65$  mmHg) en caso de persistir la hipotensión a pesar de la reanimación de volumen se deberá medir la PVC ( $\geq 8$  mm Hg) y la saturación venosa central (ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$ ).

Para el manejo de la sepsis se recomienda iniciar con la reanimación protocolizada en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis, se debe iniciar tan pronto se identifique la hipoperfusión y durante las seis primeras horas deberá cumplirse los objetivos de la reanimación inicial los cuales incluyen:

1. PVC 8–12mm Hg
2. PAM  $\geq 65$ mm Hg
3. Diuresis  $\geq 0,5$  mL/kg/hr
4. Saturación de oxígeno de la vena cava superior (ScvO<sub>2</sub>) o saturación de oxígeno venosa mixta (SvO<sub>2</sub>)  $>70\%$ .<sup>17</sup>

La reanimación se deberá dirigir con el fin de normalizar el lactato en los pacientes que lo presenten elevado como un marcador de hipo perfusión tisular.

El 8 de noviembre de 2001 Emanuel Rivers y colaboradores publicaron un estudio titulado, por sus siglas en inglés: "Early Goal Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic Shock" (EGDT), en el que compararon dos protocolos de manejo médico para la reanimación temprana de pacientes con sepsis grave y choque séptico (durante 6 h en el servicio de urgencias).<sup>18</sup> Ambos protocolos utilizaron la presión venosa central (PVC) para guiar la terapia de líquidos. En el grupo de tratamiento" (EGDT) se requirió la colocación de un catéter venoso central con intervenciones protocolizadas para mantener la saturación venosa central de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>)  $> 70\%$ .

El estudio incluyó 263 pacientes e informó una mortalidad a los 28 días del 49,2% en el grupo de control y 33.3% en el grupo EGDT ( $p = 0.01$ , con una reducción absoluta en el riesgo de muerte del 16%).

Se han planteado varias preocupaciones serias con respecto a este estudio, incluida la validez del propio protocolo, la realización del estudio y el informe. Éstos incluyen:

1. Los resultados del estudio parecen biológicamente improbables.
2. El estudio no fue cegado.
3. Ninguno de los elementos del protocolo fue apoyado por ningún nivel de evidencia científica.
4. La mortalidad en el grupo control fue significativamente mayor que la de cualquier grupo de control; lo que plantea la cuestión de la atención deficiente en el brazo del grupo control.
5. El perfil hemodinámico de los pacientes, especialmente baja ScvO<sub>2</sub> ( $49 \pm 13\%$ ) y alta PAM ( $76 \pm 24$  mmHg), es muy atípico en pacientes con sepsis.
6. El autor principal tuvo serios conflictos de intereses no revelados.
7. El estudio fue realizado en un centro único.
8. Veinte y cinco pacientes fueron excluidos del análisis final (por razones poco claras). Cuando estos pacientes están incluidos en un análisis por intención de tratar, se informó que "la brecha de la muerte ya no era estadísticamente significativa".<sup>19</sup>

A pesar de las limitaciones de dicho estudio, basado en este ensayo de un solo centro, tanto la Sociedad Americana de Medicina Cuidados Críticos y la Sociedad Europea de Medicina Cuidados Intensivos publican la guía campaña sobreviviendo a la sepsis en el año 2004, orientando que debían de realizar abordaje terapéutico igual a como lo realizó River; ésta guía se actualizó posteriormente en los años 2008 y 2012, todas ellas recomiendan protocolos basados en atención para la sepsis grave, incluyendo EGDT.

Es importante destacar que un componente fundamental de las directrices EGDT es la inserción de un catéter venoso central (CVC) para monitorizar presión venosa central y saturación venosa central de oxígeno. (ScvO<sub>2</sub>) para guiar el uso de líquidos intravenosos, así como el uso de vasopresores, transfusiones de glóbulos rojos empaquetados y uso de dobutamina para alcanzar la presión arterial media, presión venosa central, y metas de scvO<sub>2</sub>.



Sin embargo, quedaron interrogantes sobre cuales elementos del EGD explican esta reducción en la mortalidad y si un enfoque más pragmático podría producir beneficios de resultados similares.

Shiramizo et al. En un estudio del año 2008, notaron una caída en la mortalidad en sus pacientes con sepsis grave y choque séptico del 41,4 al 16,2% a pesar de una reducción en el cumplimiento del paquete de reanimación de 6 h del 21,1 al 13,7%<sup>20</sup>. Postulando que un mejor resultado en la supervivencia de los pacientes se relaciona con una mejor detección temprana de sepsis y la administración temprana de antibiótico, mientras que el aumento de la mortalidad están relacionados con alcanzar metas altas de PVC, es decir exceso de líquidos.

En 2014, 13 años después de la publicación del EGDT, se publicó el estudio ProCESS, como el primero de tres estudios que comparan un método de resucitación alternativa que no incluye vigilancia central vs terapia dirigida a metas tempranas tradicional (EGDT). Se realizó en 31 servicios de urgencias de Estados Unidos y se dividió a los pacientes en tres grupos de EGDT, terapia convencional o terapia sin administración de inotrópicos, catéteres ni colocación de accesos centrales. Su conclusión fue la ausencia de diferencias en los tres grupos. La calidad de la atención en estos pacientes se refleja en el hecho de que todos los grupos analizados en ProCESS recibieron >2 litros de líquidos, y 75% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico antes de la aleatorización; sin embargo, apoya el hecho de que la medición de la presión venosa central y ScvO<sub>2</sub> no es necesaria si el médico tratante es lo suficientemente experimentado para conocer la fisiopatología de la sepsis severa y ha administrado el reto hídrico y el tratamiento antibiótico adecuado. En el ensayo clínico ProCESS, No hubo diferencia significativa en mortalidad a los 90 días y a 1 año entre los grupos.

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes más enfermos (aquellos con un lactato basal > 5,3 mmol/l) la mortalidad fue significativamente mayor en grupo de EGDT en comparación con la atención habitual (38.2 vs. 26.4; p = 0.05). ProCESS estableció claramente que EGDT debe ser abandonado.<sup>21</sup>

Ese mismo año (2014), la revista New England publica otro estudio de referencia " the ARISE", multicéntrico, 51 hospitales europeos. Aleatorizó 1600 pacientes, en dos grupos de estudio, uno aplicando el protocolo Rivers y el otro grupo cuido usual, la mortalidad fue de 18.6 y 18.8%, respectivamente. Este

hallazgo coincide con el ProCESS, en donde demuestra que el protocolo Rivers no mejora supervivencia

### **Vasopresores**

Tras la adecuada repleción de volumen intravascular, y si no se ha conseguido el objetivo de perfusión deseado, el siguiente escalón debe ser la utilización de fármacos con efecto vasoconstrictor, siendo aconsejable realizar la monitorización de la presión arterial de forma invasiva<sup>22</sup>. La utilización de un fármaco vasoconstrictor induce a pensar en su potencial efecto deletéreo sobre la distribución de flujo, concretamente a nivel mesentérico y renal. Sin embargo, se han publicado estudios controlados que no encuentran efectos desfavorables con el tratamiento de norepinefrina en pacientes sépticos graves.

La norepinefrina es una catecolamina natural con un potente efecto  $\alpha$ -adrenérgico y un pronunciado efecto  $\beta$ -adrenérgico. Por tanto, es un potente vasoconstrictor que eleva la presión arterial media (PAM) y la poscarga cardíaca, y aumenta la contractilidad cardíaca sin importantes variaciones de la frecuencia cardíaca. Es un fármaco de probada eficacia. Las dosis son muy variables, desde 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a 3,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , aunque las dosis medias oscilan entre 0,2 y 1,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . La noradrenalina aumenta las resistencias vasculares periféricas y la PAM, con pequeños cambios sobre la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. El efecto sobre el gasto cardíaco en los pacientes puede ser variable, dependiendo de que predomine el aumento de la poscarga o el efecto inotrope positivo.

El paso esencial en el manejo de pacientes con choque séptico es aumentar el flujo microcirculatorio sistémico y regional. El aumento de la presión arterial media con vasopresores se utiliza para mejorar la presión de perfusión de órganos. Sin embargo, a excepción del agente de primera línea (norepinefrina), no existe un consenso claro con respecto al uso temprano de otros vasopresores en el choque séptico. Por ejemplo, para la hipotensión inducida por sepsis que amenaza la vida, las pautas del 2012 campaña sobreviviendo a la sepsis recomendaron (CSS) el inicio temprano de norepinefrina en pacientes con presión arterial diastólica baja (como marcador de tono arterial bajo)<sup>23</sup>.

Bai et al. en una publicación en la revista *Critical Care* 2014; analizó una cohorte retrospectiva de 213 pacientes, valoró la evolución clínica en vivos o fallecidos, en donde demostró el promedio de uso de norepinefrina en ambos grupos fue de  $3.1 \pm 2.5$  horas, y que cada retraso en la iniciación de norepinefrina durante las primeras 6 horas después del diagnóstico de choque séptico, estuvo asociado con un 5.3% de incremento de la mortalidad.

Sin embargo, las directrices más recientes de CSS para 2016 son menos precisas sobre el momento adecuado para iniciar la norepinefrina<sup>24</sup>, por lo que la pregunta sobre el momento óptimo de inicio sigue siendo la misma. Una actualización de las guías CSS 2018 recomiendan una presión arterial media (PAM) de al menos 65 mmHg como valor meta inicial y los vasopresores deben iniciarse inmediatamente si los pacientes permanecen hipotensos durante o después de la reanimación con líquidos (recomendación fuerte, calidad moderada de la evidencia)<sup>25</sup>.

Metas de PAM más altas deben considerarse en pacientes con hipertensión arterial crónica, aunque esto sigue siendo controvertido<sup>26</sup>. Sin embargo, algunos datos sugieren que la individualización de metas altas de PAM solo, no puede mejorar la supervivencia<sup>27</sup>, por lo que se deben considerar otras medidas para aumentar el flujo sanguíneo sistémico.

Además, todavía es un tema de debate si se debe agregar vasopresina u otros agentes a la noradrenalina en casos de hipotensión refractaria<sup>28</sup>. El uso de vasopresina puede estar asociado con un menor riesgo de fibrilación auricular y mortalidad<sup>29</sup>, finalmente, la información sobre la tolerancia vasopresora, los efectos secundarios y los efectos potenciales sobre la función cardíaca es escasa.

Por lo tanto, el tratamiento hemodinámico del choque séptico temprano es un trabajo en curso continuo con preguntas no resueltas y evidencia de baja calidad<sup>30</sup>.

Se necesita más investigación sobre el uso óptimo de los vasopresores. Sin embargo, para ayudar en el diseño e interpretación de estudios futuros, es imperativo establecer una base de conocimientos de lo que puede considerarse estándar de atención.

En Enero del presente año (2019) una encuesta fue realizada por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM). La encuesta consistió en 27 preguntas sobre el uso de drogas vasoactivas a intensivistas, multicéntrico; publicada en la revista Anales de cuidados intensivos, se centró en 17 preguntas relacionadas con el uso de vasopresores en choque séptico, el objetivo del estudio era evaluar la práctica actual, las preferencias y las metas terapéuticas sobre el uso de fármacos vasopresores en el tratamiento de pacientes con choque séptico. Además, a partir de las respuestas, se identificó áreas de interés para las cuales se acercó a expertos internacionales en el campo para obtener opiniones y recomendaciones. Se llegó a la siguiente conclusión, los expertos recomendaron no demorar el tratamiento con vasopresores hasta que se complete la reanimación con líquidos, sino comenzar con la norepinefrina antes de tiempo para alcanzar una meta de PAM de  $\geq 65$  mmHg. Los estudios futuros deberían centrarse en la implementación de la evidencia actual sobre el uso temprano de vasopresores, metas hemodinámicas individualizadas y la evolución de los pacientes<sup>31</sup>.

Actualmente, se recomienda la norepinefrina como vasopresor de primera línea para el choque séptico<sup>18</sup>, sin embargo, los pacientes con choque séptico grave a menudo requieren dosis muy altas de norepinefrina para alcanzar la PAM meta, debido a la regulación negativa de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ . Las dosis altas de norepinefrina pueden dañar las células miocárdicas, inducir estrés oxidativo y alterar la inmunomodulación asociada con sepsis<sup>32</sup>. Por lo tanto, debemos ampliar los esfuerzos para desarrollar vasopresores no adrenérgicos.

La vasopresina es un complemento de la norepinefrina en el choque séptico que reduce la dosis de norepinefrina. La razón para el uso de la vasopresina es que existe una deficiencia relativa de vasopresina en el choque séptico, que la vasopresina exógena restaura el tono vascular, aumenta la presión arterial y, por lo tanto, reduce los requisitos de norepinefrina<sup>26</sup>. No obstante, la vasopresina no disminuyó la mortalidad general en un gran ensayo controlado aleatorio (ECA) en comparación con la norepinefrina en el choque séptico. Sin embargo, la vasopresina temprana no disminuyó la disfunción renal en un ECA reciente en choque séptico<sup>33</sup>.

Un preámbulo de actualización de CSS, 2018, publica los más importantes cambios en la revisión de los paquetes de cuidados, acerca de que las 3 horas y 6 horas que habían sido publicado previamente, se combinen en “1 hora de paquete de cuidado” con la intención explícita de iniciar reanimación y manejo inmediatamente. Especialmente en pacientes con hipotensión, en vez de esperar o extender las medidas de reanimación con cristaloides alrededor de un período largo 19. Más de 1 hora puede ser requerido para que la reanimación sea completada, pero el inicio de reanimación y tratamiento, tales como obtener sangre para medida de lactato y cultivos sanguíneos, administración de líquidos y antibióticos, y en el caso de hipotensión que amenaze la vida, inicio de terapia con vasopresores, todos ellos iniciados inmediatamente.

La restauración urgente de una adecuada presión de perfusión es una pauta importante de la reanimación. Ésta no debería ser retrasada, si la presión sanguínea no es restaurada después de la reanimación inicial, entonces los vasopresores deberían ser iniciados dentro de la primera hora para lograr una PAM  $\geq 65$  mm Hg 19. Estos Nuevos sobre sepsis “1 hora de paquete de cuidado” que se publicarán oficialmente en la nueva actualización 2020 de CSS, debería ser introducido al departamento de emergencias, salas de medicina interna y unidad de cuidados intensivos con el objetivo de mejorar la evolución de los pacientes con sepsis y disminuir la carga global de la enfermedad.

## DISEÑO METODOLÓGICO

- **Tipo de Estudio:** Estudio analítico, tipo cohorte, longitudinal, ambilectivo.
- **Área de estudio:** servicio de Emergencias y Unidad de Terapia Intensiva en hospital occidental de Managua: “Dr. Fernando Vélez Paiz”, Septiembre 2018 a Enero 2019.
- **Universo:** Pacientes diagnosticados con sepsis durante el período de estudio.
- **Muestra:** es igual al universo. Debido a que el hospital es nuevo, menos de un año de haber abierto la atención al pueblo de Nicaragua. Por lo tanto para un mejor análisis se tomó todo el universo.
- **Unidad de análisis:** expediente clínico de los pacientes atendidos en hospital occidental de Managua: “Dr. Fernando Vélez Paiz”, Septiembre 2018 a Enero 2019.

### **Criterios de Inclusión:**

1. Mayores de 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de Sepsis.

### **Criterios de exclusión:**

1. Paciente con diagnóstico de otros tipos de choque.
2. Pacientes con falla renal terminal KDIGO G5.
3. Pacientes embarazadas.

**• Procedimiento de Recolección de la información:**

El estudio fue realizado en el servicio de Emergencias y en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital “Dr. Fernando Vélez Paiz”. El servicio de UCI, es un área cerrada, con atención mixta de pacientes, tanto quirúrgicos como médicos y embarazadas, la cual dispone de 10 camas, 10 ventiladores mecánicos. En donde se brinda atención continua, por un equipo en promedio de 4 enfermeras por día, 10 médicos en guardia de día y 2 médicos en guardia de noche.

El estudio es de carácter Ambilectivo, se recogió la información de forma retrospectiva y prospectiva, mediante una ficha de recolección de datos.

**• Procesamiento y análisis de la información:**

La información obtenida en el instrumento de recolección fue ingresada en una base de datos en el sistema SPSS versión 25.

En cuanto la determinación de asociación de variables se hizo uso de herramientas estadísticas tales como el chi 2 para variables cualitativas categóricas, para obtener la razón de momios. Las variables cuantitativas continuas se usó T de Student, se obtuvo medias y desviación estándar.

## VARIABLES

### **Características basales:**

Edad  
Sexo  
Comorbilidades  
Sitio de infección primaria  
SOFA al ingreso  
APACHE 2 al ingreso

### **Características hemodinámicas:**

Presión arterial media  
Frecuencia cardiaca  
Presión venosa central

### **Variables de intervención clínica:**

Volumen de líquidos iv inicial (ml)  
Tiempo de inicio de norepinefrina (minutos)  
Dosis máxima de norepinefrina (ug/kg/min)  
Duración de norepinefrina (horas).

### **Resultados clínicos:**

Uso de ventilación mecánica  
Días de ventilación mecánica  
Días de estancia en UCI  
Mortalidad en UCI.



## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>VALOR</b>
Edad	Tiempo cronológico en años desde el nacimiento.	Dato reflejado en ficha de recolección	años
Sexo	Expresión fenotípica de la determinación genética entre hombre y mujer.	Dato reflejado en ficha de recolección	Masculino Femenino
Comorbilidades	Morbilidad crónica presente en el paciente coexistente con la morbilidad aguda que origina ingreso.	Dato reflejado en ficha de recolección	Cardiopatía isquémica HTA ERC Cirrosis hepática Cáncer Diabetes
Sitio de infección primaria	infección documentada mediante diagnóstico de laboratorio, imagen o aislamiento de un patógeno de un sistema u órgano.	Dato reflejado en ficha de recolección	Respiratorio Intraabdominal Gastrointestinal Urinaria Piel y estructuras cutáneas
SOFA al ingreso	Escala de gravedad para la evaluación de mortalidad en pacientes en estado crítico.	Dato reflejado en ficha de recolección	suma del puntaje obtenido de la evaluación de seis órganos
APACHE 2 al ingreso	escala de gravedad para la evaluación de mortalidad en pacientes en estado crítico.	Dato reflejado en ficha de recolección	Puntuación de variables fisiológicas, y parámetros de laboratorio.
Presión arterial media	Es la medida aritmética de los valores de la presión sistólica y diastólica.	Dato reflejado en ficha de recolección	mmhg

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	VALOR
Frecuencia cardiaca	Numero de pulsaciones cardiacas por unidad de tiempo. (minutos)	Dato reflejado en ficha de recolección	Latidos/minutos.
Presión venosa central	Representa la presión de llenado o precarga del ventrículo derecho.	Dato reflejado en ficha de recolección	mmhg
Volumen de líquidos iv inicial.	Cantidad de cristaloides administrados previo al inicio de norepinefrina.	Dato reflejado en ficha de recolección	mililitros
Tiempo de inicio de norepinefrina.	Tiempo transcurrido desde el inicio del choque séptico hasta la administración inicial de norepinefrina.	Dato reflejado en ficha de recolección	minutos
Dosis máxima de norepinefrina.	Cantidad máxima utilizada de norepinefrina según el peso del paciente.	Dato reflejado en ficha de recolección	Ug/kg/min
Duración de norepinefrina.	Tiempo transcurrido desde el inicio hasta el cierre de administración de norepinefrina	Dato reflejado en ficha de recolección	horas
Uso de ventilación mecánica	Si recibió soporte ventilación mecánica a presión positiva.	Dato reflejado en ficha de recolección	Si No
Días de ventilación mecánica	Tiempo transcurrido desde la intubación endotraqueal, hasta el momento de extubación.	Dato reflejado en ficha de recolección	Días
Días de estancia en UCI	Tiempo transcurrido desde su hospitalización en UCI, hasta su egreso del mismo.	Dato reflejado en ficha de recolección	Días
Mortalidad en UCI.		Dato reflejado en ficha de recolección	Si no

## RESULTADOS

El presente estudio fue realizado en el servicio de Emergencias y Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital “Dr. Fernando Vélez Paiz”. Es un estudio de carácter ambilectivo, en donde se analizó la mortalidad según inicio temprano vs tardío de norepinefrina, seleccionados desde Septiembre 2018 - Enero 2019; en el período de estudio el tamaño de la muestra fue representada por 80 pacientes, en los cuales se analizaron separadamente sus características según su evolución clínica en vivos o fallecidos.

La media de edad para el grupo vivos fue de 56.72 años y en el grupo fallecidos fue de 51.48 años, en cuanto al sexo predominante en el grupo vivos fue el femenino con el 58.49 %, de igual forma en el grupo fallecidos predominó el sexo femenino con el 51.85%. En relación a las comorbilidades registradas en los pacientes, las predominantes fue diabetes, 45.28 % en el grupo vivos y 33.33 % en el grupo fallecidos; seguido de hipertensión arterial y en tercer lugar cardiopatía isquémica; siendo homogénea la distribución en ambos grupos de estudio (Tabla 1).

De acuerdo a los parámetros clínicos, fue homogéneo en ambos grupos la presión arterial media de ingreso a emergencias, siendo la media de 50.64 mmhg en el grupo vivos, mientras que en el grupo fallecidos fue de 51.70 mmhg; esto permite menor sesgo en la población estudiada. En cuanto a la frecuencia cardiaca inicial al momento de la hipotensión se encontró que es mayor en el grupo de fallecidos, lo que indica mayor actividad adrenérgica (tabla 1).

De manera homogénea en ambos grupos, vivos y fallecidos, el sitio de infección primaria predominante fue el respiratorio, con un 28.30 y 48.1 %, respectivamente. En relación a las intervenciones terapéuticas; en el grupo vivos se administró un promedio 1298.11 ml, con un mínimo de 200ml hasta un máximo de 3000ml; mientras que el grupo fallecidos la cantidad promedio de líquidos intravenosos administrados previo al inicio de norepinefrina fue de 1468.52 ml, con un mínimo de 300ml hasta un máximo de 4000ml. Lo que indica que en el grupo fallecidos, se utilizó mayor cantidad de líquidos intravenosos.

Se registró el tiempo de inicio de norepinefrina en minutos, siendo en promedio de 28.04 y 90.19 minutos, respectivamente para grupo vivos y fallecidos (tabla 2). Por lo tanto este parámetro de tiempo promedio se utilizó para el análisis final según el inicio temprano de norepinefrina.

En relación a la dosis máxima de norepinefrina en el grupo vivos fue en promedio de 0.39 ug/kg/min, siendo mayor la dosis usada en el grupo fallecidos 2.32 ug/kg/min. Este hallazgo coincide con mayor horas de duración de dicho fármaco en el grupo fallecidos, con un promedio de 35.48 horas.

En base a las características pronósticas, hay mayor puntaje SOFA y APACHE 2, en el grupo fallecidos, con un promedio de 12.48 y 29.56 puntos, respectivamente. El 100% de los pacientes fallecidos fueron sometidos a ventilación mecánica, con mayor días de ventilación mecánica, en promedio 4.26 días. Sin embargo los pacientes en el grupo vivos tienen un promedio de días hospitalizados en UCI, un poco más altos, en promedio 5.43 días (tabla 3).

En relación a la asociación entre la variable independiente inicio temprano de norepinefrina, en un tiempo menos de 1 hora, y mortalidad, se obtuvo que el 98.11% sobrevivieron, siendo este dato estadísticamente significativo, por su valor de  $p < 0.005$  (tabla 4).

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La sepsis es una enfermedad común y mortal, con una alta carga social y económica. La enfermedad se ha vuelto más común, con más complicaciones y agentes infecciosos más resistentes. No obstante, la tasa total de mortalidad entre los pacientes con sepsis está descendiendo, mientras que los costos del manejo de la sepsis están incrementándose.

El conocimiento de la epidemiología de la sepsis permite al clínico detectar los pacientes con más alto riesgo de padecerla y al individuo séptico con más alto riesgo de padecer complicaciones, lo cual mejora el cuidado del paciente y reduce los costos hospitalarios. En nuestro estudio la edad promedio de los fallecidos ( $51.48 \pm 21.41$  años), corresponde con el estudio de Bai et al, son más afectados las personas de la quinta década de la vida.

Sin duda alguna los estados comórbidos y los agentes infecciosos de mayor prevalencia son el factor principal de la evolución y comportamiento de la sepsis en cada individuo. Las enfermedades crónicas o inmunosupresoras se encuentran entre las comorbilidades de mayor prevalencia, incluidas siguientes: enfermedad pulmonar crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedades oncológicas y diabetes mellitus (DM). Martin et al. en un estudio publicado en el New England 2003, advirtieron un incremento en la incidencia de ciertas enfermedades crónicas en los pacientes sépticos de 1979 a 2000. Coincidiendo estos datos con nuestros pacientes, ya que la mayoría fueron diabéticos, en segundo lugar hipertensos. Constituyendo un grupo vulnerable a sepsis.

También se ha visto que pacientes con enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de adquirir sepsis comparado con los pacientes sin comorbilidades. Wang et al, reportan que los pacientes con diabetes mellitus tienen una razón de momios de 1.78 (OR 1.78, 1.53-2.07).

El sitio de infección primaria con mejor valor estadístico significativo en el estudio fue el respiratorio (valor de  $p = 0.06$ ), lo que indica que todo paciente que llegue a emergencias en estado de choque séptico, con foco infeccioso pulmonar, que requiera soporte ventilatorio, tiene una probabilidad de morir de 2.3 veces más incrementado, en comparación con aquel que no requiera soporte ventilatorio. Por lo tanto el manejo de este paciente debe ser priorizado.

De acuerdo a los parámetros clínicos fueron homogéneos los hallazgos en ambos grupos, la presión arterial media y la frecuencia cardíaca promedio. La identificación de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el manejo temprano en las primeras horas posteriores a la aparición de sepsis, mejoran los resultados clínicos. Esto indica que el médico debe tener destreza en detectar los signos de hipoperfusión temprana de sepsis.

En relación a las intervenciones terapéuticas; la cantidad promedio de líquidos intravenosos administrados previo al inicio de norepinefrina en el grupo fallecidos fue mayor (máximo de 4000ml). En el 2014 se publicaron varios estudios que demostraron que la reanimación masiva hay mayor edema extravascular, agrava la disfunción pulmonar y compromiso de la oxigenación tisular; y por ende mayor mortalidad.

Según el estudio de Bai et al. (Critical Care 2014); que demostró que cada retraso en la iniciación de norepinefrina durante las primeras 6 horas después del diagnóstico de choque séptico, estuvo asociado con un 5.3% de incremento de la mortalidad. En este estudio se categorizó la variable tiempo de inicio en menos de 1 hora, entre 1 y 2 horas, y mayor o igual a 6 horas; encontrando más alta la mortalidad en el grupo de inicio tardía ( $\geq 6$  horas) con una mortalidad del 62.5%. En nuestro estudio se registró el tiempo de inicio de norepinefrina en minutos, siendo en promedio de 28.04 y 90.19 minutos, respectivamente para grupo vivos y fallecidos. Por lo tanto este parámetro de tiempo promedio se utilizó para el análisis final según el inicio temprano de norepinefrina.

De manera Similar a la "hora dorada", concepto para trauma que fue reconocido hace más de 30 años. Expertos ahora están iniciando a entender que las intervenciones tempranas agresivas para sepsis puede también tener un profundo impacto en los resultados clínicos. Es el tiempo de inicio de la terapia del vasopresor, después de una adecuada reanimación, que es crucial en los resultados. Sin embargo el inicio temprano de norepinefrina, aun cuando la hipovolemia no está resuelta, puede tener mayores efectos deletéreos en la microcirculación de órganos vitales.

En relación a la asociación entre la variable independiente inicio temprano de norepinefrina, en un tiempo menos de 1 hora, y mortalidad, se obtuvo que el 98.11% sobrevivieron, siendo este dato estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ). Estos resultados coinciden con los hallazgos de Morimatsu et al. que reportaron un tiempo promedio de 1,3 horas y mejoría en la supervivencia de los pacientes.<sup>34</sup> Los pacientes que fueron expuestos a norepinefrina de manera tardía tuvieron mayor estancia en uci, más días ventilados y mayor mortalidad.

## CONCLUSIÓN

El estudio indica que la administración temprana de norepinefrina en choque séptico, está asociado con mejoría en la supervivencia.

Entre los resultados secundarios se encontró, que los pacientes en los cuales se usa norepinefrina mayor de una hora, tienen mayor estancia en uci, más días ventilados.



## RECOMENDACIÓN

En nuestra institución se debe protocolizar reanimación adecuada y uso temprano de norepinefrina en un tiempo menor de 1 hora.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med* 2017;43(5):612–24.

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud. (2018). *Sepsis: Información General*. <https://www.paho.org/hq/index.php>.

<sup>3</sup> Bai et al. (2014). Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. <http://ccforum.com/content/18/5/532>. . *Critical Care* 2014, 18:532.

<sup>4</sup> Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.

<sup>5</sup> ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, Lovecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A Randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1683–93.

<sup>6</sup> Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.

<sup>7</sup> Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock— 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77.

<sup>8</sup> Bai et al. (2014). Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. <http://ccforum.com/content/18/5/532>. . *Critical Care* 2014, 18:532

<sup>9</sup> Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345:1368–1377.

<sup>10</sup> Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55.

<sup>11</sup> Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101:1481–3.

<sup>12</sup> Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762–774.

<sup>13</sup> Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344–53.

<sup>14</sup> Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41:1167–74.

<sup>15</sup> Landry DW, Oliver JA. Pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345:588–95.

<sup>16</sup> Cavallazzi R, Bennin CL, Hirani A, et al. Is the band count useful in the diagnosis of infection? An accuracy study in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2010;25(6):353–7.

<sup>17</sup> Dellinger P, Levy M, Rhodes A, Djillali A, Gerlach H, Steven M, Sevransky J, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, 2012.

<sup>18</sup> Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.

<sup>19</sup> Shiramizo SC, Marra AR, Duro MS, et al. Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting. *PLoS One*. 2011;6: e26790.

<sup>20</sup> ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, Lovecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC.

A Randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370(18):1683–93.

<sup>21</sup> Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med.* 2016;27:80-92.

<sup>22</sup> Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.

<sup>23</sup> Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock— 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.

<sup>24</sup> Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925–8.

<sup>25</sup> Asfar P, Teboul JL, Radermacher P. High versus low blood-pressure target in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(3):283–4.

<sup>26</sup> Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med.* 2018;44(1):12–21.

<sup>28</sup> Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(4):342–7.

<sup>29</sup> . McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(18):1889–900.

<sup>30</sup> Lesur O, Delile E, Asfar P, Radermacher P. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):102.

<sup>31</sup> Teboul JL, Duranteau J, Russell JA. Intensive care medicine in 2050: vaso-pressors in sepsis. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1130–2.

<sup>32</sup> Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D, VASST Investigators (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–887

<sup>33</sup> Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ, VANISH Investigators (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518.

<sup>34</sup> Morimatsu H, Singh K, Uchino S, Bellomo R, Hart G: Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation* 2004, 62:249–254.

# ANEXOS

**Tabla 1: Características basales**

	Vivos n: 53		Fallecidos n: 27		Total N: 80		
	$\bar{X} \pm DE$	(Min-Max)	$\bar{X} \pm DE$	(Min-Max)		O.R (IC 95%)	P
<b>Edad en años</b>	56.72 $\pm$ 20.62	18 - 98	51.48 $\pm$ 21.41	16 - 93			0.29
	<b>N° (%)</b>		<b>N° (%)</b>		<b>N° (%)</b>		
<b>Sexo</b>							
Masculino	22 (41.50)		13 (48.18)		35 (43.75)	0.76 (0.30-1.9)	0.37
Femenino	31 (58.49)		14 (51.85)		45 (56.25)		
<b>Comorbilidades</b>							
Cardiopatía isquémica	11 (20.75)		6 (22.22)		17 (21.25)	1.09 (0.35-3.35)	0.54
HTA	21 (39.62)		9 (33.33)		30 (37.5)	0.76 (0.28-2.01)	0.38
ERC	0		2 (7.40)		2 (2.5)	0.32 (0.23-0.44)	0.1
Cirrosis hepática	3 (5.6)		4 (14.81)		7 (8.75)	2.89 (0.59-14.0)	0.17
Cáncer	2 (3.77)		2 (7.40)		4 (5)	2.04 (0.27-15.34)	0.41
Diabetes	24 (45.28)		9 (33.33)		33 (41.25)	0.60 (0.23-1.58)	0.21

**Fuente:** ficha de recolección de la información.

Continuación de la tabla 1: Características basales

	Vivos n: 53		Fallecidos n: 27		Total N: 80		
	$\bar{X} \pm DE$	(Min-Max)	$\bar{X} \pm DE$	(Min-Max)		R.M (IC 95%)	P
	N° (%)		N° (%)		N° (%)		
<b>Parámetros clínicos</b>							
PAM (mmh)	50.64 ± 6.57	31 - 63	51.70 ± 7.88	26 - 63			0.52
FC (lat/min)	118 ± 18.29	82 - 155	122 ± 19.77	76 - 150			0.36
<b>Sitio de infección primaria</b>							
Respiratorio	15 (28.30)		13 (48.1)		28 (35)	2.35 (0.89 - 6.16)	0.06
Intraabdominal	18 (33.96)		5 (18.51)		23 (28.75)	0.44 (0.14 - 1.36)	0.11
Gastrointestinal	5 (9.43)		2 (7.40)		7 (25.92)	0.76 (0.13 - 4.24)	0.56
Urinaria	13 (24.52)		1 (3.70)		14 (17.5)	0.11 (0.01 - 0.96)	0.01
Piel y estructuras cutáneas	7 (13.20)		8 (29.62)		15 (18.75)	2.76 (0.87 - 8.70)	0.07

**Fuente:** ficha de recolección de la información.



**Tabla 2: Intervenciones terapéuticas**

	<b>Vivos n: 53</b>		<b>Fallecidos n: 27</b>		<b>Total N: 80</b>
	<b><math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>(Min-Max)</b>	<b><math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>(Min-Max)</b>	<b>P</b>
Volumen de líquidos iv inicial (ml)	1298.11 $\pm$ 701.11	200 - 3000	1468.52 $\pm$ 946.77	300 - 4000	0.36
Tiempo de inicio de NE (minutos)	28.04 $\pm$ 17.25	5 - 90.	90.19 $\pm$ 40.98	30 - 180	< 0.005
Dosis máxima de NE (ug/kg/min)	0.39 $\pm$ 0.44	0 - 3	2.32 $\pm$ 0.86	0 - 3	< 0.005
Duración de NE (horas)	17.26 $\pm$ 17.19	1 - 80.	35.48 $\pm$ 32.22	4 - 144	0.001

**Fuente:** ficha de recolección de la información.

**Tabla 3: Características pronósticas.**

	Vivos n: 53		Fallecidos n: 27		Total N: 80	
	$\bar{x} \pm DE$	(Min-Max)	$\bar{x} \pm DE$	(Min-Max)	O.R (IC 95%)	P
SOFA	7.45 $\pm$ 3.71	2 - 17.	12.48 $\pm$ 3.80	6 - 19.		< 0.005
APACHE	21.38 $\pm$ 9.76	6 - 48.	29.56 $\pm$ 9.88	11 - 50 .		0.001
	<b>N° (%)</b>		<b>N° (%)</b>			
Ventilación mecánica	25 (47.1)		27 (100)		52 (65) 2.0 (1.56 - 2.75)	< 0.005
Días de ventilación mecánica	2.62 $\pm$ 5.29	0 - 28	4.26 $\pm$ 6.34	1 - 24.		0.22
Días de estancia en UCI	5.43 $\pm$ 5.93	1 - 31.	4.78 $\pm$ 6.60	1 - 24.		0.65

**Fuente:** ficha de recolección de la información.

**Tabla 4: Asociación entre el tiempo de inicio de Norepinefrina y mortalidad en UCI**

		Fallecidos		Total			
		si = 27	no = 53	80			
		N° (%)	N° (%)	N° (%)	O.R (IC 95%)	P	
Tiempo de inicio de NE ≤ 1 hora	si	11 ( 40.74)	52 (98.11)	63 (78.75	0.18 (0.10 - 0.32)	< 0.005	
	no	16 ( 59.25)	1 (1.8)	17 (21.25)			

**Fuente:** ficha de recolección de la información

**FICHA DE RECOLECCIÓN:**

Número de ficha: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

**Datos personales:**

Género: masculino  femenino:

Edad: \_\_\_\_\_

**Comorbilidades preexistente:**

Cardiopatía isquémica:

HTA:

ERC:

Cirrosis hepática:

Cáncer:

Diabetes mellitus:

**DIAGNÓSTICO DE INGRESO:** \_\_\_\_\_

Fecha y hora de ingreso a ER \_\_\_\_\_

APACHE II \_\_\_\_\_

SOFA: \_\_\_\_\_

**Variables fisiológicas:**

PAM (MMHG): \_\_\_\_\_

FC: (lat/min). \_\_\_\_\_

PVC: (MMHG): \_\_\_\_\_

**Ventilación mecánica:** si  no:

Duración de VMA: \_\_\_\_\_

**Sitio de infección primaria:**

- Respiratoria:
- Intraabdominal:
- Gastrointestinal
- Urinaria:
- Piel y estructuras cutáneas:

**Variables de intervención terapéutica:**

Volumen de líquidos iv inicial (ml): \_\_\_\_\_

Tiempo de inicio de norepinefrina (minutos): \_\_\_\_\_

Dosis máxima de NE (ug/kg/min) \_\_\_\_\_

Duración de norepinefrina (horas): \_\_\_\_\_

**Mortalidad en UCI:** si  no

Día de estancia en UCI: \_\_\_\_\_

Días de estancia hospitalaria: \_\_\_\_\_

Días de ventilación mecánica: \_\_\_\_\_

