



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
GOBIERNO DEL ESTADO 2022-2027

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

HOSPITAL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DE ACUERDO CON EL ORDEN
DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN
PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO
PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES

TESIS

PRESENTADA POR

GABRIELA RUBÍ DE LOS SANTOS ALBORES

PARA OBTENER EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO CRÍTICO

DIRECTOR DE TESIS: EDMUNDO ISRAEL ROQUE MARQUEZ
CODIRECTOR: ROBERTO ALEJANDRO CASTILLO GONZALEZ
ASESORES: JESHUA ANDRE MUÑETON ARELLANO
EDUARDO RODRIGUEZ BAUTISTA

AGUASCALIENTES, AGS, 20 DE ENERO DEL 2025



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El estado de México



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/051/24

Aguascalientes, Ags., a 02 de julio de 2024

DRA. GABRIELA RUBI DE LOS SANTOS ALBORES
R2 MEDICINA EN TERAPIA CRITICA DEL ADULTO
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, han decidido **APROBAR** el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

* LA INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DE ACUERDO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SEPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES *

Autores: DR. JESHUA ANDRE MUÑETON ARELLANO.- Jefe de área de Medicina Interna
DR. EDMUNDO ISRAEL ROQUE MARQUEZ.- Profesor Titular del Enfermo Crítico
DR. ROBERTO ALEJANDRO CASTILLO GONZALEZ.- Director Médico
DR. EDUARDO RODRIGUEZ BAUTISTA.- Profesor Adjunto de Terapia Intensiva

En virtud de que se cumplió con los requisitos establecidos por ambos comités por cual se otorga el número de registro: **2024-R-14**

Con tiempo de vigencia: 6 meses de julio de 2024 a enero de 2025

Sin otro particular, se solicita a los investigadores ajustarse a su periodo de vigencia del proyecto, reportar avance del proyecto de forma semestral en el mes de diciembre mediante el formato de "Avances de protocolos" y al concluirse, reportar estado del estudio, incidencias y eventos, además entregar resumen de resultados obtenidos y de los productos generados.

ATENTAMENTE

DR. SALVADOR ISRAEL MACIAS HERNANDEZ
ENCARGADO DE LA PRESIDENCIA DEL COMITÉ
DE INVESTIGACIÓN

DR. JAIME ASael LOPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



449 9 94 67 20



www.ssa.gov.mx



Av. Manuel Gómez Morán S/N
Fracc. Alameda, CP. 20259





DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL
EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 04/02/25

NOMBRE: DE LOS SANTOS ALBORES GABRIELA RUBI **ID** 363001
ESPECIALIDAD: EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO **LGAC (del posgrado):** PADECIMIENTOS CRÍTICOS DEL ADULTO
TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico
TÍTULO: INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DE ACUERDO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES
IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): OBTENCIÓN DE UN ALGORITMO SEGURO, CON BAJO IMPACTO DE MORTALIDAD ANTE EL RETIRO DE AMINAS, ASI COMO UNIFICACIÓN DE CRITERIOS NACIONALES E INTERNACIONALES PARA EL RETIRO DE CUALQUIER VASOPRESOR

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con la siguiente:

SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conahicyt actualizado
SI Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI X
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico:.....Culdar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

Dr. Sergio Ramírez González
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

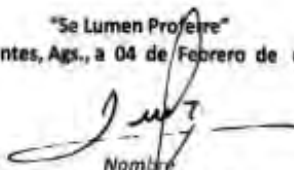
PRESENTE

Por medio del presente, como tutor designado del estudiante **GABRIELA RUBI DE LOS SANTOS ALBRES** con ID 363001 quien realizó la tesis titulada: **"INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DEACUADO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES"**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Profetre"
Aguascalientes, Ags., a 04 de Febrero de del 2025.


Nombre
Dr. Edmundo Israel Roque Marquez
Tutor de Tesis

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DO-SEE-FQ-07
Actualización: 01
Emisión: 17/01/18

Dr. Sergio Ramírez González
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

PRESENTE

Por medio del presente como asesor designado del estudiante **GABRIELA RUBI DE LOS SANTOS ALBRES** con ID 363001 quien realizó la tesis titulada: **"INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DEACUADO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES"**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 04 de Febrero de del 2025.



Nombre
Dr. Roberto Alejandro Castilla Gonzalez
Asesor

c.c.p.- interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado

Código: DD-SES-PO-07
Actualización: 01
Emisión: 17/05/19

Dr. Sergio Ramírez González
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

PRESENTE

Por medio del presente como asesor designado del estudiante **GABRIELA RUBI DE LOS SANTOS ALBORES** con ID 363001 quien realizó la tesis titulado: **"INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DEACUADO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES"**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 04 de Febrero de del 2025.



Nombre
Dr. Eduardo Rodríguez Bautista
Asesor

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DD-SSE-FO-07
Actualización: 01
Emisión: 11/05/19

Dr. Sergio Ramírez González
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

PRESENTE

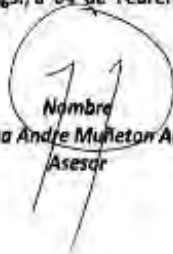
Por medio del presente como asesor designado del estudiante **GABRIELA RUBI DE LOS SANTOS ALBORES** con ID 363001 quien realizó la tesis titulada: **"INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DEACUADO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES"**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO** para que ella pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 04 de Febrero de del 2025.


Nombre
Dr. Jeshua Andre Muletón Arellano
Asesor

c.c.p.- Interesado
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad
Aprobado por: Depto. Control Escolar/Depto. Apoyo al Posgrado

Código: DO-SEE-FO-07
Actualización: 01
Emisión: 17/05/13

AGRADECIMIENTOS

A mi Padre, Armando De los Santos García, quien ya no está en vida con nosotros, pero su recuerdo esta más que vivo en mí y mi familia entera, lo extraño a diario, pero al mismo tiempo me da esa fortaleza de ser su hija. Te amo papa.

A mi Madre, Mayte Albores Camas, que, sin ella, simplemente no hubiera podido realizar este posgrado, el apoyo ha sido incondicional y firme, Te amo mama.

A mi esposo, le agradezco por el esfuerzo y por adaptarse en un medio hostil pero fructífero, Te amo

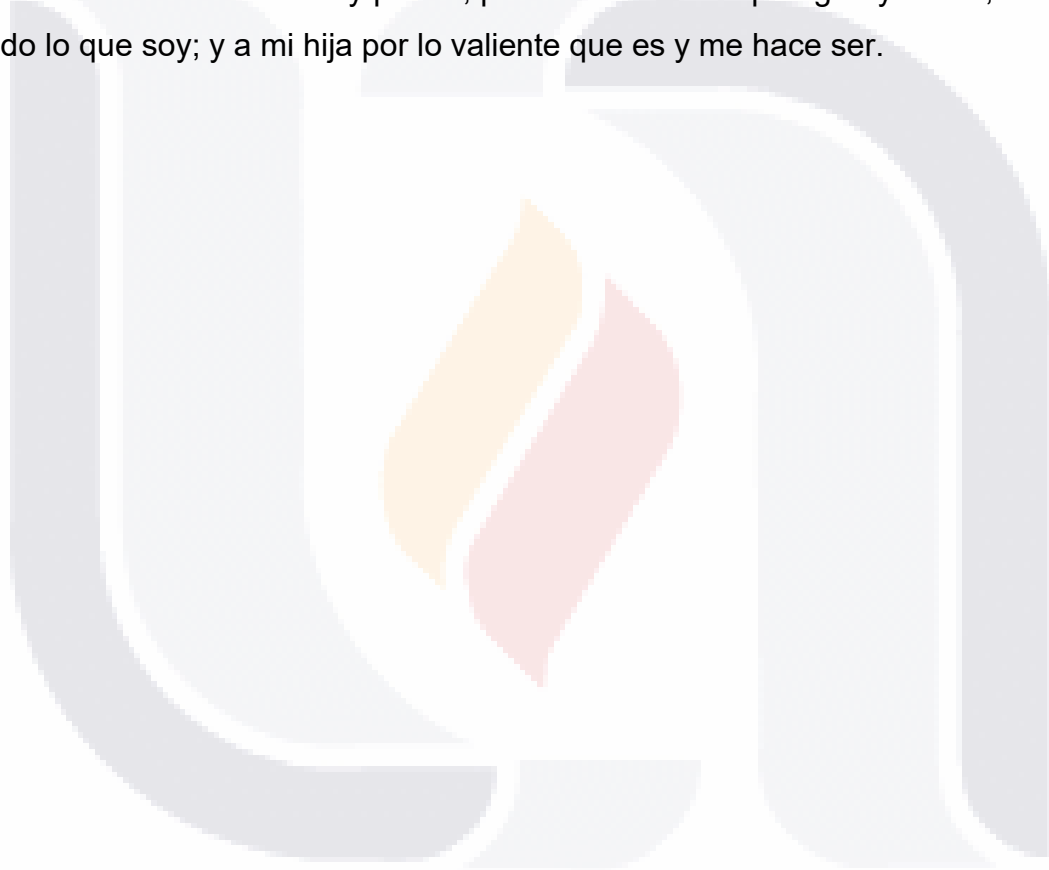
A mi hija, que ha sido la más valiente de todos nosotros, y ha sufrido más que cualquiera, las noches tristes de no estar a su lado y los días solos al dejarla para cubrir las guardias. Hija te admiro y cada día me sorprendes por la forma de llevar esta etapa, te amo, pero amo más tu sonrisa.

Al Dr. Asariel Rodríguez, por sembrar en mi ese deseo por aprender y explorar nuevos horizontes académicos, un gran maestro que da todo por las nuevas generaciones, ha sido una gran inspiración.

Sin ser menos y nunca el ultimo si no el primero, a mi Dios ya que sin el nada de esto sucedería.

DEDICATORIA

Dedico esta Tesis a mis padres, quienes siempre me dijeron que yo podía lograr todo lo que me propusiera, y podría ser la mejor en lo que yo decidiera, por ellos que me hicieron de hierro y piedra, pero al mismo tiempo agua y arena, a ellos por todo lo que soy; y a mi hija por lo valiente que es y me hace ser.



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL1

ÍNDICE DE TABLAS3

ÍNDICE DE GRAFICAS3

RESUMEN4

SUMMARY.....5

INTRODUCCIÓN6

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....8

1.1 Justificación.....11

1.2 Antecedentes12

1.3 Marco teórico12

1.3.1 Concepto de shock séptico y shock séptico refractario12

1.3.2 Fisiopatología.....14

1.3.3 Alteraciones celulares y moleculares en la sepsis y en el shock séptico15

1.3.4 Sistema de reconocimiento del patógeno en sepsis17

1.3.5 Endotelio y coagulopatía en sepsis18

1.3.6 Activación leucocitaria19

1.3.7 Shock hiperdinámico21

1.3.8 Shock hipodinámico22

1.3.9 Tratamiento.....23

1.3.10 Objetivos de la terapia vasoactiva26

1.3.11 Fármacos vasoactivos: vasopresores e inotropos26

1.3.11.1 Fármacos vasopresores27

1.3.11.1.1 Noradrenalina.....28

1.3.11.1.2 Dopamina.....28

1.3.11.1.3 Adrenalina (ad)28

1.3.11.1.4 Vasopresina.....29

1.3.11.1. 5 Terlipresina30

1.3.11.1.6 Selepresina31

1.3.11.1.7 Fenilefrina32

1.3.11.1.8 Angiotensina II32

1.3.11.1.9 Azul de metileno33

1.3.11.2 Fármacos inotrópicos.....	33
1.3.11.2.1 Dobutamina.....	33
1.3.11.2.2 Levosimendán.....	34
1.3.11.2.3 Elección del fármaco vasoactivo	34
1.3.11.3 Momento de inicio y de retirada de drogas vasoactivas	35
Tabla 2. Resumen de evidencia reciente sobre el destete de vasopresores en la sepsis.	38
1.4 Pregunta de investigación	40
1.5 Hipótesis nula.....	40
1.6 Hipótesis alternativa.....	40
1.7 Objetivo principal.....	40
1.7.1 Objetivos secundarios.....	40
CAPITULO II. METODOLOGÍA.....	42
2.1 Tipo de estudio	42
2.2 Diseño metodológico	42
2.2.1 Material y métodos.....	42
2.2.2 Limites de espacio y tiempo	42
2.2.2.1 Área de estudio	42
2.2.2.2 Población / universo.....	43
2.3 Muestra.....	43
2.4 Criterios de inclusión	44
2.4.1 Criterios de exclusión	44
2.4.2 Criterios de eliminación	44
2.5 Operacionalización y conceptualización de variables.....	45
2.6 Instrumento	47
2.7 Procedimiento	48
2.7.1 Tipo de análisis.....	48
2.7.2 Recursos	48
2.8 Cronograma de actividades	49
2.9 Aspectos éticos.....	49
CAPITULO III. RESULTADOS	50
3.1 Análisis Estadístico	50
3.2 Tablas Estadísticas	51
3.3 Análisis Descriptivo	53
3.4 Interpretación de Resultados	56

CAPITULO IV. DISCUSIÓN	62
CONCLUSIONES	64
Recomendaciones	68
GLOSARIO	71
REFERECIA BIBLIOGRAFÍA.....	72
ANEXO A. TESIS SE PUBLICARA EN LA REVISTA DE TERAPIA INTENSIVA DEL COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRITICA. PRELIMINAR DEL ARTIRUCULO CON CORRECCIONES.	81
ANEXO B. CONCURSO MARIO SHAPIRO.	82
ANEXO C BANCO DE DATOS	83
ANEXO D. CONSENTIMIENTO INFORMADO	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fases de la reanimación por fluidos en el shock séptico.....	25
Tabla 2. Resumen de evidencia reciente sobre el destete de vasopresores en la sepsis.	38
Tabla 3. Operacionalización y conceptualización de variables	45
Tabla 4. Cronograma de actividades	49
Tabla 5. Tabla de estadística de variables.....	57
Tabla 6. Estadística de variables Con Q3 y Máximo	58

ÍNDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1. Distribución de Genero	53
Gráfica 2. Vasopresores	54
Gráfica 3. Vasopresina e hipotensión	57
Gráfica 4. Norepinefrina.....	58
Gráfica 5. Incidencia de Hipotensión.....	59
Gráfica 6. Asociación entre hipotensión y ambos vasopresores.....	60
Gráfica 7. Incidencias registradas en los intervalos de tiempo	61

RESUMEN

INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DE ACUERDO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES

INTRODUCCIÓN: Ante el desarrollo de choque séptico, mucho se ha estudiado sobre cuándo usar vasopresores, esteroides y escalonamiento antibiótico, pero poco sobre el paciente que se recupera del estado de choque y el retiro del vasopresor ideal, así como cuál causa menos complicaciones. **OBJETIVO:** Determinar qué agente vasopresor se asocia a mayor desarrollo de hipotensión o arritmias al iniciar el retiro de estos. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico, muestra total de 44 pacientes en un hospital de tercer nivel, con diagnóstico de choque séptico en vías de recuperación, de los cuales 22 pacientes se retiraron de forma inicial norepinefrina y 22 vasopresina. 59.1% fueron hombres (n=26) y 40.9% mujeres (n=18), ambas con comorbilidades asociadas a hipertensión y diabetes como la forma más frecuente. **RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 42 pacientes, ya que 2 de los integrantes presentaron defunción al tercer día de suspensión de las aminas. El resultado primario fue el desarrollo de hipotensión clínicamente significativa después de la interrupción de la vasopresina o norepinefrina, así como el desarrollo de arritmias. Se observa que la hipotensión se presentó en el 19.04 % del total de pacientes (n=8), arritmias 23.80 % del total (n=10), la asociación de hipotensión con norepinefrina fue del 16.6 % (n=7), vasopresina 2.38 % (n=1), arritmias y norepinefrina 14.28 % (n=6), vasopresina 9.52 % (n=4), con un valor estadístico de p: 0.01, con IC de -534.09 (límite inferior) a 552.09 (límite superior). **CONCLUSIONES:** Se corrobora la hipótesis de que la vasopresina es menos arritmogénica y causa menor alteración del estado hemodinámico al retirarse de forma inicial en pacientes que se recuperan del estado de choque séptico

Palabras clave: Choque séptico (CS), Vasopresina (Vs), Norepinefrina (Nr), Arritmias (Ar).

SUMMARY

INCIDENCE OF HYPOTENSION OR ARRHYTHMIAS ACCORDING TO THE ORDER OF VASOPRESSOR WITHDRAWAL (NOREPINEPHRINE OR VASOPRESSIN) IN PATIENTS RECOVERING FROM SEPTIC SHOCK, A PROSPECTIVE STUDY IN A THIRD LEVEL HOSPITAL IN AGUASCALIENTES

INTRODUCTION: In the face of the development of septic shock, much has been studied on when to use vasopressors, steroids, and antibiotic escalation, but little has been studied on the patient recovering from shock and the ideal vasopressor withdrawal, as well as which causes the least complications. **OBJECTIVE:** To determine which vasopressor agent is most associated with the development of hypotension or arrhythmias when initiating vasopressor withdrawal. **MATERIAL AND METHODS:** Prospective, randomized, single-center study, total sample of 44 patients in a third level hospital, diagnosed with septic shock in recovery, of which 22 patients were initially withdrawn from norepinephrine and 22 from vasopressin. 59.1% were men (n = 26) and 40.9% women (n = 18), both with comorbidities associated with hypertension and diabetes as the most frequent form. **RESULTS:** A total of 42 patients were studied, since 2 of the members died on the third day of discontinuation of the amines. The primary outcome was the development of clinically significant hypotension after discontinuation of vasopressin or norepinephrine, as well as the development of arrhythmias. It is observed that hypotension occurred in 19.04% of the total patients (n = 8), arrhythmias 23.80% of the total (n = 10), the association of hypotension with norepinephrine was 16.6% (n = 7), vasopressin 2.38% (n = 1), arrhythmias and norepinephrine 14.28% (n = 6), vasopressin 9.52% (n = 4), with a statistical value of p: 0.01, with CI of -534.09 (lower limit) to 552.09 (upper limit), **CONCLUSIONS:** The hypothesis that vasopressin is less arrhythmogenic and causes less alteration of the hemodynamic state when initially withdrawn is corroborated, in patients who recover from septic shock.

Keywords: Septic shock (SS), Vasopressin (Vs), Norepinephrine (Nr), Arrhythmias (Ar).

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un problema mundial que hoy sigue dentro de las primeras causas de muerte en el mundo, un problema que, pese a los avances científicos, continúa sin resolver. Esto por múltiples causas, como el envejecimiento de la población, así como falta de recursos económicos de las poblaciones afectadas, dificultad para la atención médica inmediata o problemas relacionados con el incremento de enfermedades oncológicas, inmunosupresoras, entre otras. La definición de sepsis dice: “La sepsis es un estado de disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección o un agente infeccioso en específico”. ⁽¹⁾

Ahora, este hecho no demuestra que en el ámbito de la sepsis ya no hay más por investigar; al contrario, abre una puerta a los investigadores para refutar o reafirmar conocimientos que previamente habíamos determinados como ciertos.

De acuerdo con una publicación científica reciente, se estima que en 2017 hubo en todo el mundo unos 48,9 millones de casos de sepsis y unos 11 millones de muertes relacionadas con esta, lo que prácticamente representa el 20% de todas las defunciones a nivel mundial ⁽⁶⁾. Por lo que una de las estrategias mejor documentadas ha sido la identificación temprana de la sepsis, seguido del tratamiento óptimo en la primera hora después de la sospecha de esta patología; los estudios concuerdan en que estas dos primeras impactan en la mortalidad, dando así mejores resultados en beneficio de los pacientes hospitalizados. ⁽¹⁾

Ya establecido el diagnóstico, los siguientes pasos en el manejo de la sepsis, que desarrolla complicaciones inmediatas (choque séptico), serán la reanimación oportuna y eficaz, la que se lleva a cabo con líquidos, siendo crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis y el shock séptico y guiada según algunos estudios con el protocolo ROSE, por sus siglas en inglés. Seguido casi a la par del inicio aminérgico, el uso de los vasopresores oportunos, según lo documentado, la norepinefrina como primera opción, durante el tiempo necesario para alcanzar una tensión arterial media $\geq$ a 65 mmHg, o llegando a requerir de un segundo vasopresor con el desarrollo de un estado llamado

choque séptico refractario, donde se requiere de un segundo vasopresor para el manejo de esta, y en algunos casos incluso del esteroide.

Cuando el tratamiento optimo se alcanzó y la fase de reanimación finaliza, existen criterios clínico y bioquímicos que permiten identificar el tiempo de inicio de la optimización de líquidos la cual dura horas a días, siendo este punto el inicio de desescalada tanto de soluciones como de los vasopresores y al destete de estos últimos; se sostiene el hecho de que el estado de choque séptico se encuentra en resolución al suspender en su totalidad cualquier apoyo de vasopresor, pero no así la sepsis misma, que requerirá aun de continuar con el uso de antibioticoterapia y seguimiento de biomarcadores que determinen la resolución de la sepsis que desencadenó el estado de falla inicial y el choque mismo.

Es entonces en este punto, al decir el retiro de un vasopresor, donde la literatura continua sin identificar cuál es el ideal a retirarse de forma inicial, por lo que se ha creado un conflicto entre el ámbito médico para definir cuál es el vasopresor ideal para retirar, siendo una disyuntiva, puesto que los pocos estudios realizados para analizar este problema no han sido concluyentes.

Hoy en día, el consenso de sépsis, así como los múltiples estudios observacionales, sugieren que la forma de destete de vasopresores no está definida y se sigue usando la experiencia para el retiro de cada una de estas.

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que el shock séptico es el subconjunto inmediato más grave de la sepsis, representa el 10% de todos los ingresos a la unidad de terapia intensiva (UCI) y tiene una tasa de mortalidad asociada del 40% al 60% de todos los casos de muertes en el mundo. Representando así un estado de gravedad mundial, al continuar con números al alza de esta patología tan ampliamente estudiada, pero con un efecto mínimo en el impacto a la mortalidad, quizás por múltiples factores de la población misma, pero a diferencia de otras enfermedades, donde se observa en la historia una disminución de la frecuencia y mortalidad de la patología conforme a los años, asociada a la revolución de la medicina actual, no así el caso de la “sepsis”, pues sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo.

Un alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de sépsis a su ingreso hospitalario requiere de algún vasopresor para su tratamiento; un estudio realizado en Colombia por Gaviria-Mendoza y colaboradores en el 2017⁽⁷⁰⁾, realiza un ensayo observacional utilizando una base de datos poblacional de pacientes hospitalizados en once UCI de diversas ciudades de Colombia, se realizó una revisión y análisis de los vasopresores dispensados por mes, teniendo en cuenta variables sociodemográficas y farmacológicas, mencionan el porcentaje de pacientes hospitalizados en las terapias intensivas que requieren vasopresores, es de hasta del 66.8%, lo que cobra importancia en el manejo de estos medicamentos ⁽⁷⁰⁾. Las investigaciones sobre los agentes vasoactivos usados de forma inicial en el choque séptico estipulan el uso de la noradrenalina (NE) como agente vasoactivo inicial, puesto que mejora la mortalidad en pacientes con sépsis al usarse como monoterapia, esto es, apoyando por múltiples, así como en las guías internacionales de sépsis 2016.

Sin embargo, la monoterapia con NE a menudo no logra revertir el shock, por lo que en el hito de vasopresina en el ensayo de choque séptico (VASST), se observó deficiencia de vasopresina en la fase temprana del choque séptico, razón por la cual se agrega este segundo vasopresor al estado ya mencionado. Además, para alcanzar la presión arterial media (PAM) objetivo en 1 h (recomendación del SSC Bundle: actualización de 2018), se demostró que la terapia concomitante con NE y VP funciona más rápido que la monoterapia

con NE en este período. Por lo tanto, en la clínica se utilizan habitualmente infusiones concomitantes de NE y VP, para mantener los mejores parámetros vitales en el paciente y que no repercuta con la mortalidad de este.

Por otra parte, el retiro de los vasopresores sigue en discusión, presentándose así pequeños estudios aleatorizados pero heterogéneos que no cumplen con la muestra necesaria o el tipo de pacientes para definir de una vez por todas cuál es el agente aminérgico a destetar inicialmente de forma segura, ni dando una estrategia para esto, haciendo que el paciente presente mayor tiempo en la sala de UCI, o presentando otras complicaciones que aumentan la mortalidad del paciente.

Hasta la fecha, falta orientación sobre la orden de suspensión adecuada de estos agentes. En un estudio retrospectivo inicial realizada por Bauer y colaboradores ⁽⁷¹⁾. De los 50 pacientes incluidos, la primera medicación vasoactiva que se suspendió fue norepinefrina en 32 pacientes y vasopresina en 18 pacientes. Los grupos tenían puntuaciones similares en la Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II, en la evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial al inicio del shock y en el momento de la interrupción del primer agente. Cinco pacientes a los que se les suspendió la norepinefrina primero (16%) versus 10 pacientes a los que se les suspendió la vasopresina primero (56%) desarrollaron hipotensión dentro de las 24 horas. En sus resultados, solo la interrupción inicial de la vasopresina se asoció de forma independiente con la hipotensión. ⁽⁷¹⁾

Algunos otros estudios argumentaron que la reducción gradual de norepinefrina en lugar de vasopresina puede estar asociada con una mayor incidencia de hipotensión, como Kyeongman Jeon y colaboradores en el 2018, ⁽⁷²⁾ realizando un ensayo prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado sobre la incidencia de hipotensión. La orden de discontinuación de vasopresores en el tratamiento del choque séptico (DOVSS, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en el Samsung Medical Center (un centro universitario con 1979 camas, afiliado, hospital terciario de referencia en Seúl, Corea del Sur) entre enero de 2012 y febrero de 2014. Donde desarrollaron el destete de la norepinefrina como primer vasopresor Vs vasopresina, se evidenció la asociación de una mayor incidencia de hipotensión y arritmias con el destete de norepinefrina, por lo que se vieron obligados a suspender el estudio. ⁽⁷²⁾

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Sin embargo, un gran estudio de cohorte reciente concluyó que no había diferencias significativas en la incidencia de inestabilidad hemodinámica según la secuencia de interrupción de norepinefrina y vasopresina. El estudio de Gretchen L. Sacha y colaboradores ⁽⁷³⁾, realizado en Instituto Respiratorio de la Clínica Cleveland en Cleveland, Ohio, Estados Unidos, en el año 2017. Siendo estudiados 585 adultos con diagnóstico de choque séptico y uso concomitante de norepinefrina y vasopresina. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de hipotensión dentro de las 24 horas (55% en el primer grupo de AVP discontinuado versus 50% en el primer grupo de NE discontinuado, $p=0,28$) o mortalidad en la UCI (45,2% versus 40,0%, $p=0,26$). ⁽⁷³⁾

Por lo tanto, se determina que el enfoque óptimo para retirar los vasopresores en el shock séptico sigue siendo controvertido e ineficiente, habiendo distintos protocolos hospitalarios, siendo así una forma común seguir trabajando con las recomendaciones de los expertos y normalizando las complicaciones inmediatas, como hipotensión y arritmias al retiro de las aminas, aumentando nuevamente las dosis de aminas y prolongando el destete de las mismas, lo que repercute en la mortalidad por hora y día en cada paciente. Por lo anterior descrito, la conclusión inicial es que no existe una información clara sobre el retiro de los vasopresores, dado que la información actual no es concluyente y no da una recomendación formal.

Por lo que el presente estudio tiene como objetivo investigar el efecto del orden de interrupción de los vasopresores sobre la aparición de hipotensión y arritmias en pacientes adultos que se recuperan del shock séptico refractario y proponer una estrategia de destete óptima, lo que reducirá costos por estancia hospitalaria si se reduce el tiempo de estancia por choque séptico refractario y la reducción de los vasopresores.

1.1 Justificación

Como se sabe, la sepsis es una patología de etiología multifactorial, que amenaza al hombre desde hace milenios en todo el mundo, por ser un estado de evolución rápida, descompensadora y mortal si no recibe un tratamiento rápido y óptimo. Uno de los pilares más importantes del tratamiento es el uso de vasopresores en las primeras horas, al igual que el uso de antibióticos y líquidos, reduciendo así la mortalidad del paciente.

Los vasopresores más utilizados y con mayor nivel de evidencia son la norepinefrina como primer aminergico y la vasopresina como segundo agente, disminuyendo el estado de hipoperfusión y así la mortalidad del paciente; está bien definido el tiempo de inicio del vasopresor, así como cuando, hay que iniciar la reducción de estos, lo que aún no ha sido establecido es cuál de los vasopresores es el ideal para iniciar el destete en el paciente que se considera con criterios de estabilidad hemodinámica, este hecho ha provocado una disyuntiva entre las múltiples áreas de la medicina; presentando dos corrientes para el inicio del retiro, los que favorecen se inicie con norepinefrina y los que se inclinan por la vasopresina, creando así una laguna de complicaciones entre ambos procesos, dando la oportunidad a que el paciente incremente los días de estancia intrahospitalaria, costos e inclusive mortalidad.

Por lo que este estudio propone evaluar la incidencia de hipotensión ante el retiro de vasopresina versus norepinefrina y esclarecer cuál es el vasopresor más estable para el destete ante un estado de choque séptico en vías de resolución y unificar institucionalmente este algoritmo, lo que reducirá los días de estancias en sala de UCI y costos por tiempo de estancia y uso de medicamentos; así mismo, como según los resultados, realizar una propuesta nacional del weaning ideal de las aminas.

1.2 Antecedentes

La sépsis desde antaño ha sido un problema de salud pública a escala mundial. Desde 2017, la Asamblea Mundial de la Salud y la Organización Mundial de la Salud la consideran una prioridad de salud global, al adoptar una resolución para mejorar la prevención, el diagnóstico y la atención clínica de esta.⁽¹⁾ Su incidencia es cercana a 0,5 por cada 1000 personas/año; además, se estiman más de 6 millones de muertes al año por choque séptico.^(1,2) Si bien entre 1990 y 2017 la incidencia estandarizada por edad se redujo en un 37% (IC95%: 11,8-54,5) y la mortalidad disminuyó en un 52,8% (IC95%: 47,7-57,5) ^(1,2), se sigue estimando una tasa de mortalidad hospitalaria del 10% (hasta un 40% en casos de choque séptico y un 60% en choque refractario). Los pacientes con requerimientos de vasopresores mayores de 1µg/kg/min de norepinefrina o equivalentes alcanzan una mortalidad cercana al 80%-90% ^(2,3). Su diagnóstico temprano y manejo óptimo son fundamentales para reducir estas cifras.

1.3 Marco teórico

“La palabra sepsis, procedente del vocablo griego sepo, que significa descomposición o putrefacción”, y era utilizado para describir la descomposición de la materia orgánica, este término asociado a la decadencia o muerte de un ser vivo. Hipócrates presentó un modelo de salud y enfermedad, donde demostraba que los tejidos vivos se “descomponen” por 2 vías diferentes, la primera llamada pepsis, nombrando al proceso a través del cual los alimentos ingeridos son digeridos promoviendo la salud del organismo, y la segunda sepsis representa, la descomposición de los tejidos como producto de una enfermedad y, como consecuencia, el desarrollo de fetidez, formación de pus y, en ocasiones, la muerte. ^(2,3)

1.3.1 Concepto de shock séptico y shock séptico refractario

Debe entenderse el desarrollo o confirmación de sepsis como un estado de emergencia médica que se caracteriza por la hipoperfusión tisular, la cual, de no tratarse, conlleva en horas o días a un estado crítico de no retorno y como consecuencia, la muerte.

Esta patología se define como un “síndrome fisiopatológico subyacente a una respuesta desproporcionada por parte del hospedero a un proceso infeccioso”, (en palabras simples, es la situación en la que las alteraciones a nivel circulatorio, celular y metabólico son lo suficientemente críticas como para amenazar la vida del hospedero). Representa así una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo ⁽³⁾. Además de que, para su manejo, como parte inicial y subsecuente, puede desarrollar la necesidad de utilizar un vasopresor para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg. ^(2,4), según lo establecido por múltiples estudios que recomiendan estos parámetros básicos para evitar el desarrollo de complicaciones como falla orgánica múltiple.

Este fenómeno debe detectarse tempranamente, con el fin de lograr su mitigación y reversión. La piedra angular de su tratamiento es la reanimación con cristaloides y antibióticos de forma temprana, y en la actualidad, además de lo comentado, el uso de vasoactivos en casos en los cuales no hay una respuesta favorable a la reanimación hídrica inicial. ⁽⁴⁾. Así pues, uno de los principales objetivos del tratamiento será recuperar la perfusión tisular de cada órgano o al menos del afectado y adyacentes, esto si la PAM persiste menor a 65 mmHg, luego de una reanimación óptima con cristaloides (La guía sobreviviendo a la sepsis del 2016 emitió una recomendación para el uso de un mínimo de 30 ml/kg, peso corporal ideal); ^(3,4) por lo que debe considerarse el soporte vasopresor para alcanzar esta meta, ⁽⁴⁾ la cual se ha estipulado en múltiples ocasiones, basada en recomendaciones hoy fuertes por expertos, en diversas guías y metaanálisis del tema en sepsis.

Un paciente con estado séptico, que desarrolló shock séptico, se asocia a una mortalidad entre el 30 al 40% al ingreso hospitalario. Sin embargo, existen situaciones de sepsis en las que, pese al inicio de terapia vasoactiva a dosis elevadas, no se consigue alcanzar PAM ≥ 65 mmHg. A esta situación se la denomina “shock séptico refractario (SSR) y aunque no existe una definición universalmente establecida, se representa con una dosis de norepinefrina (NA) $> 0,5$ $\mu\text{g/kg/min}$ o el inicio de terapia de rescate con vasopresina (VS). Son considerados por diversos como criterios de sepsis refractaria a tratamiento y se asocian con cifras de mortalidad que oscilan entre el 50 y el 94%”. ^(4,5)

La progresión se caracteriza por el desarrollo de estadios clínicos que son el resultado de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la activación de diferentes mediadores inflamatorios que conducen a la disfunción orgánica. ^(5,6) de tal forma que la sepsis se considera un estado inflamatorio continuo que provoca que el mismo organismo, al tratar de limitar la enfermedad, se provoque lesiones y desarrolle fallas multiorgánicas que condicionan disminución en la supervivencia.

1.3.2 Fisiopatología

Dentro de la fisiopatología encontramos múltiples rutas fisiológicas, que se desarrollan en historia natural de la enfermedad, que provocan la activación de las múltiples líneas celulares como los monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales o plaquetas, en defensa inicial a agente externo, este proceso se continua con la activación de la producción local y sistémica de la expresión inducida por citocinas que contribuyen al desarrollo de la respuesta de una fase aguda manifestada de forma clínica con fiebre, leucocitosis, alteraciones del metabolismo de la glucosa entre otras, posteriormente hay una estimulación de la cascada de proteínas plasmáticas, activación de las vías de coagulación intrínseca y extrínseca, así como el sistema fibrinolítico.⁽⁵⁾

En el proceso de lesión endotelial se desarrolla activación de formación óxido nítrico (NO) un potente vasodilatador endógeno a altas concentraciones (Activa los canales de potasio sensibles al adenil trifosfato (ATP), estos canales inducen la hiperpolarización de la membrana, lo que evita un aumento del calcio citoplásmico, que conduce a vasodilatación) provocando además lesiones endoteliales donde hay producción de radicales libres, estimulación de linfocitos B y T, provocando una proteólisis. ^(4,6)

FIGURA 1. En esta figura se observa que, durante la interacción de PAMP y DAMP con la célula presentadora de antígenos, se inicia la cascada inflamatoria de la inmunidad innata y adaptativa. En esta tabla se observa a la inflamación, la cual causa daño tisular y posteriormente falla orgánica, relacionado a un estado de inmunoparálisis caracterizado por la aparición de infecciones nosocomiales y oportunistas. (DAMP) damage- associated molecular patterns; (PAM) pathogen-derived molecular patterns; TLR: Toll -like receptor. ⁽⁶⁾



Figura 1.- Evolución de la Sepsis. Tomado de fisiopatología del shock séptico Luis Chiscano-Camón.

1.3.3 Alteraciones celulares y moleculares en la sepsis y en el shock séptico

El inicio de la respuesta inflamatoria ante un proceso infeccioso se llevará a cabo mediante el reconocimiento de moléculas derivadas del patógeno, también llamadas PAMPs por sus siglas en inglés “pathogen-derived molecular patterns” y las derivadas del huésped DAMP por sus siglas en inglés “damage-associated molecular patterns”. Por receptores específicos conocidos como TLR en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) inicia la cascada de transcripción de sustancias que producen inflamación, aumento del metabolismo celular y activación de la inmunidad adaptativa. Realizan la función de CPA las células del sistema monocito-macrófago, las células dendríticas, los linfocitos B y cualquier célula del organismo que exprese en su membrana determinantes antigénicos relacionados con proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad. ⁽⁵⁾

Al presentar un estadio de inflamación severo, esta causa daño a nivel tisular, llevando a una falla orgánica y desarrollo, en algunos casos, mayores de inmunoparálisis caracterizado por la aparición de infecciones nosocomiales, infecciones oportunistas y reactivaciones virales debido a la apoptosis del tejido inmunitario e incapacidad relativa de las células T, esto consecuencia de la metilación del ADN en los monocitos. ⁽⁶⁾

Uno de los inductores de la sepsis expresados por las bacterias Gram negativas son las endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS). ⁽⁶⁾ Estas provocan la mayor parte de las alteraciones

hemodinámicas derivadas del shock séptico y la disfunción multiorgánica. Como ejemplo, por ser el sistema cardiovascular, uno de los más afectados, observamos incremento de la frecuencia cardíaca por ende el índice cardíaco, pero disminución de las resistencias vasculares sistémicas, como consecuencia hipotensión (características hemodinámicas de la sepsis). En la microvasculatura, se activa la coagulación, la hemostasia primaria, el complemento y el sistema fibrinolítico. ⁽⁶⁾

El LPS actúa a nivel del endotelio, provocando inhibición de la acción de anticoagulantes endógenos, e induciendo la síntesis de radicales libres e incrementando la de óxido nítrico (NO). Al mismo tiempo, pero en otra vía hay activación de los macrófagos induciendo la producción de citocinas y neutrófilos que aumentan el daño a nivel del endotelio mediante la producción de aniones superóxido y enzimas proteolíticas. ^(6,7) Citocinas proinflamatorias (interleucinas (IL) 1, IL-2, IL-18) factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) e interferón (IFN). De forma secundaria, se produce activación de otras citocinas ($IFN\gamma$, IL-6, IL-8) del sistema de complemento y de la cascada de coagulación, así como la regulación a la baja de los componentes del sistema inmunitario adaptativo. ⁽⁶⁾

La unión de PAMP y DAMP a las CPA induce la activación celular que lleva a la translocación nuclear del factor NF-KB en las células B activadas y, en consecuencia, la expresión de interleucinas 1,1,18 así como $TNF-\alpha$ e interferones. De forma secundaria, existe depresión del sistema inmunitario adaptativo. ^(4,6)

La figura 2 se observa el complejo del inflamosoma humano, el cual brinda dos moléculas de procaspasa -1 en proximidad, provocando la autocatálisis y la subsecuente liberación de los dominios de caspasa-1 catalíticos activados (p20 y p10). NALP3 une ATP vía NACHT (dominio nucleósido trifosfato NTPasa), un precursor de IL-1B en su forma biológica activa, y un potente mediador de la fiebre e inflamación. ⁽⁷⁾

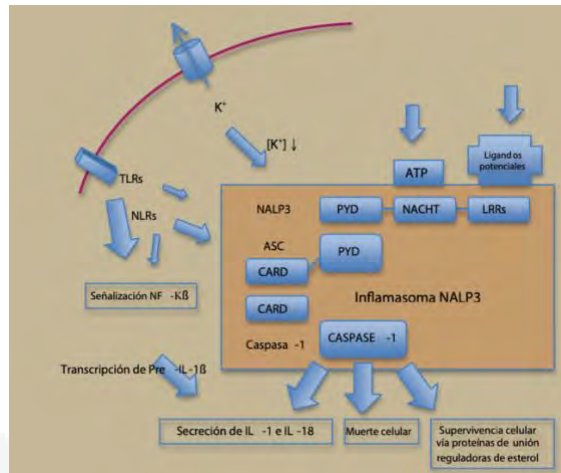


Figura 2. Complejo inflamósoma - NAL-p3. Tomado de Bases moleculares de la sepsis (Raúl Carrillo Esper, Jesús Tapia Jurado y colaboradores)

1.3.4 Sistema de reconocimiento del patógeno en sepsis

Como primer evento en la respuesta inmunitaria innata se presenta el reconocimiento del patógeno invasor como una amenaza. Las bacterias y los virus tienen estructuras moleculares que no comparten con el hospedador, y son comunes e invariables entre los patógenos. Estos patrones moleculares también son expresados por bacterias no patógenas y comensales y, de acuerdo con el contexto, pueden ser denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) o patrones moleculares asociados a microbios (PMAM) ⁽⁷⁾

Desde el punto de vista funcional, los equivalentes endógenos a estos PMAP son proteínas intracelulares expresadas o liberadas posteriores a la lesión de los tejidos del hospedador. Estas proteínas se conocen como alarminas y, junto con los PMAM se conocen como patrones moleculares asociados a daño (PMAD) ⁽⁸⁾. Las células inmunes expresan un conjunto de receptores denominados receptores de reconocimiento de patrones (RRP) los cuales reconocen y se unen a los PMAD expresados en los patógenos invasores y tejidos lesionados del hospedador. Estos receptores inician la respuesta por parte de la inmunidad innata y regulan la respuesta inmunitaria adaptativa contra la infección o lesión tisular ⁽⁹⁾

En los seres humanos, los TLR constituyen una familia de al menos 10 receptores expresados en la superficie de las células inmunes efectoras y constituyen el prototipo de

RRP; su estructura y función ilustran muchos de los pasos involucrados en la interacción inicial huésped-patógeno de la sepsis. En sepsis, la activación de la respuesta inmunitaria debido a la liberación de grandes cantidades de PMAD procedentes de los microorganismos invasores o del tejido dañado, condiciona incremento en la expresión de los TLR ⁽⁹⁻¹⁰⁾. La interacción de los TLR con los PMAD prepara al sistema inmunitario innato para incrementar la reactividad de los TLR. Circuitos de retroalimentación positiva entre PMAD/PMAP con sus respectivos receptores pueden conducir a la inmuoactivación excesiva, que se caracteriza por una respuesta de citocinas marcadamente desequilibrada con la resultante lesión de los tejidos.

Posterior a la unión PMAD/PMAP con sus ligandos específicos (TLR) en sepsis, y posterior a la activación de las cascadas de señalización, se presenta una modificación en la actividad de las principales proteínas intracelulares, factores de transcripción y proteínas reguladoras citosólicas y nucleares. ⁽¹⁰⁾

1.3.5 Endotelio y coagulopatía en sepsis

Destaca la función de un órgano que en la fisiopatología de la sepsis y es de crítica importancia, el endotelio.

En condiciones normales, la célula endotelial tiene cuatro funciones básicas:

1. control de la coagulación manteniendo un balance entre la coagulación y la fibrinólisis,
2. regulación del tono vascular,
3. control de la permeabilidad vascular,
4. regulación de la adhesión y migración de los leucocitos y macrófagos.

Durante la sepsis estas funciones reguladoras del endotelio se afectan significativamente, lo cual puede traducirse en grados variables de coagulación intravascular, así como en disfunción vascular y un tráfico anómalo de leucocitos a diversos tejidos alejados del foco infeccioso.

Desde un punto de vista clínico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se define por la presencia de fiebre o hipotermia, taquicardia, polipnea y alteración de los leucocitos circulantes (leucocitosis, leucopenia o desviación izquierda). Cuando esta respuesta es producida por una infección se plantea el diagnóstico de sepsis, y si ésta se

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

asocia a disfunción de órganos, el cuadro se cataloga como una sepsis severa, la cual conlleva una elevada morbilidad. El shock séptico es la forma de presentación más grave de la sepsis y se produce cuando la sepsis se asocia a hipotensión e hipoperfusión tisular ⁽¹¹⁾

La activación de la cascada de coagulación en el paciente séptico se reconoce como parte de una respuesta inmunitaria adaptativa del huésped a la infección. ⁽¹¹⁾ sin embargo la coagulación intravascular diseminada (CID) que puede aparecer en pacientes con sepsis, es el resultado de una activación desmedida y deletérea de la coagulación como ya se ha mencionado en algún punto de la lectura y se trata ya siendo más específicos de un síndrome adquirido caracterizado por activación de los factores de coagulación organizados a raíz de un daño en el lecho microvascular que como en toda la historia natural de la sepsis puede llevar falla orgánica múltiple. ⁽¹¹⁾

1.3.6 Activación leucocitaria

El leucocito posee una cola, una cabeza y pseudópodos que lo dirigen hacia el lugar del estímulo, donde el endotelio está activado; una vez allí, la forma del leucocito se altera para que quede privado de movilidad y pueda ejercer sus funciones. Esto se observa, por ejemplo, en una preparación con leucotrienos liberados en sepsis que produce vasodilatación y activación leucocitaria. ⁽⁶⁻²⁰⁾

La mayoría de los episodios que ocurren en la microcirculación ocurren en el lado venular. Con el estímulo endotelial se produce adhesión de leucocitos; las células endoteliales son más permeables y la inducción de los leucotrienos causa una alteración significativa en la tonicidad de los vasos en la sepsis. Cuando el flujo microcirculatorio es normal, los leucocitos se van al centro de la corriente sanguínea debido a la presencia de un flujo laminar; cuando hay vasodilatación y se produce el estímulo de las células endoteliales, los leucocitos se aproximan a la superficie endotelial y empiezan a adherirse. ⁽⁶⁻¹⁹⁾

En la figura 4.- Ocurre una agregación de los leucocitos adheridos a la membrana de la célula endotelial, unión de los polimorfonucleares entre sí y su trans migración en la célula endotelial. ⁽²⁰⁾

Los mismos estímulos que producen el proceso inflamatorio generan a su vez la coagulación.



Figura 3. Microcirculación y agregación de leucocitos

Tomado de Revista médica MEDWAVE revisado por pares, 1 de abril del 2003 fisiopatología: coagulopatía e injuria endotelial en la sepsis. Imagen a la derecha muestra un vaso en estado normal, imagen a la izquierda con múltiples leucocitos ante la respuesta sistémica.

Alteraciones macrocirculatorias en la sepsis

A nivel macrohemodinámico, se ha considerado históricamente que el shock séptico ocurre en diferentes fases. En la primera fase hay una hipovolemia causada principalmente por pérdidas relativas de volumen, debidas al aumento de la capacitancia venosa y la disminución del volumen estresado que determina el retorno venoso.

El patrón hemodinámico en estos pacientes es hiperdinámico (extremidades calientes, aporte de oxígeno con baja extracción, trombocitopenia y neutropenia inicial, resistencias vasculares disminuidas y gasto cardíaco alto) no obstante, hasta un tercio de los casos se presenta, en la evolución de la enfermedad, un estado hemodinámico (sepsis tardía, estado estuporoso, febril, taquipnea, falla multiorgánica, microtrombosis, CID, muerte). ⁽²⁰⁾

También influyen en la hipovolemia inicial las pérdidas absolutas de volumen debidas a fiebre, disminución de la ingesta, sangrado, pérdidas gastrointestinales, etc. La segunda

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

fase es la hiperdinámica y la tercera, la falla orgánica múltiple. Estas fases pueden ser intercambiables, siempre caracterizadas por ser un problema distributivo. La fase temprana hiperdinámica se caracteriza por alto gasto, bajas resistencias periféricas e hipovolemia relativa. En un estado tardío se presenta una hemodinamia con bajo gasto cardiaco, pobre perfusión distal y disfunción multiorgánica.

1.3.7 Shock hiperdinámico

El fallo circulatorio del shock séptico tiene una primera respuesta hiperdinámica, la cual está caracterizada por un aumento del gasto cardiaco y de la frecuencia cardiaca, y una resistencia vascular sistémica disminuida.

En primera instancia encontramos una vasodilatación manifiesta a nivel de la macro y la microcirculación. Los efectos de la histamina, las bradiquininas, la serotonina y las endorfinas disminuye drásticamente la resistencia vascular periférica total. ⁽²¹⁾ Esto provoca que los capilares sean más permeables, lo que causa fugas y desplazamiento del líquido hacia los tejidos y otros espacios fisiológicos.

Otros dos factores que contribuyen a esta pérdida de líquido son el pirógeno endógeno liberado por los leucocitos que atacan a las bacterias gramnegativas y la alta frecuencia respiratoria del paciente. Además, muchos pacientes sufren una diuresis severa, que se desarrolla debido a la alta carga osmótica que manejan los riñones. Ello se constituye como respuesta a todas las bacterias muertas y dañadas, células de fagocitos, descomposición de tejidos y del metabolismo celular. ⁽²²⁾

Con el fin de compensar el volumen plasmático, las catecolaminas hacen aumentar el gasto cardíaco y la contractilidad miocárdica. No obstante, no será suficiente para mantener una presión arterial dentro de un rango de normalidad. Por último, encontramos una perfusión tisular inadecuada, como resultado, se produce una hipoxia celular y un aumento del ácido láctico. Esta etapa estará caracterizada por fiebre e incluso el paciente puede encontrarse en las primeras etapas de acidosis metabólica.

1.3.8 Shock hipodinámico

El estado hiperdinámico en pacientes en shock séptico suele durar entre 6 y 72 horas; posteriormente gran parte de los enfermos entra en un shock frío o hemodinámico, también conocido como shock de bajo rendimiento o alta resistencia. Esta fase tardía tiene mal pronóstico y es difícil diferenciarla de un shock hipovolémico terminal.

Este estado se caracteriza por temperaturas por debajo de lo normal y una cantidad disminuida de glóbulos blancos. ⁽²⁰⁾ Cuando el paciente llega a esta etapa, su hipotensión e hipoperfusión están muy avanzadas. Mientras en el shock cálido podíamos observar piel moteada debajo de las rodillas, cuando el paciente llega a un estado hemodinámico, se notará la piel fría y moteada en toda la superficie corporal. Su pulso y respiraciones seguirán siendo rápidos debido a la continua activación de los nervios simpáticos y al aumento de los niveles de catecolaminas. ⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Por el contrario, el gasto cardíaco presentará valores bajos durante esta fase. Las catecolaminas causan vasoconstricción selectiva de las circulaciones renal, pulmonar y esplácnica. Este efecto, junto con la coagulopatía en las microcirculaciones, libera el factor depresor miocárdico de las células pancreáticas. ⁽²⁰⁾

La cantidad alta de beta endotoxinas disminuirá el dolor, pero deprimirá aún más el miocardio. También es posible encontrar en algunos casos fracaso multiorgánico: edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia hepática y renal, incluso hemorragia por coagulación intravascular diseminada.

La conciencia y los reflejos del paciente también se verán deteriorados debido a hipoperfusión y microembolias cerebrales. La medición del gas en sangre arterial mostrará hipoxemia, acidemia e hipoventilación.

De la miocardiopatía asociada a sepsis, se puede destacar algunas definiciones. La disfunción sistólica se define como fracción de eyección (FE) disminuida, sin embargo, este parámetro requiere de evaluación dinámica antes de establecer el diagnóstico. Tras un adecuado volumen de reanimación en sobrevivientes de shock séptico, se observa un

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aumento del gasto cardiaco y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) y disminución de la fracción de eyección paradójicamente en comparación con los no supervivientes, en lo que se observan bajos DTDVI y altas FE por resucitación inadecuada y o sobreestimulación adrenérgica. La dilatación ventricular y la disminución de la FE corresponden a mecanismos de protección ventricular al estrés. ⁽²⁰⁻²¹⁾

La disfunción diastólica se caracteriza por un deterioro de la relajación, y la distensibilidad del ventrículo izquierdo (VI). ⁽²⁰⁾ El estudio de la función diastólica se realiza mediante diversas técnicas de evaluación del llenado ventricular a través de Doppler transmitral, así como el grado de relajación a través del análisis del movimiento por Doppler tisular a nivel del anillo mitral lateral y medial. ⁽²¹⁻²²⁾ la existencia de disfunción diastólica en pacientes con shock séptico se asocia con peor pronóstico y la aparición de hipertensión pulmonar en pacientes con neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo. ⁽²²⁾

1.3.9 Tratamiento

La sepsis se caracteriza por una distribución anormal del flujo sanguíneo en los diferentes tejidos, con la consiguiente caída de la presión arterial media (PAM), así como la disminución del retorno venoso. La vasodilatación venosa da lugar a un aumento del volumen intravascular a expensas de volumen no estresado (incapaz de generar presión que venza la distensibilidad y la capacitancia de la pared venosa), lo que produce una disminución del retorno venoso y el gasto cardiaco (GC) del ventrículo derecho (VD), que se transmite posteriormente al ventrículo izquierdo (VI) disminuyendo su precarga y el GC. ^(23,25)

Simultáneamente a la vasodilatación arterial y venosa por vasoplejía, se incrementan los mediadores de la respuesta inmunitaria innata, que puede resultar en lesión microvascular, un suministro inadecuado de oxígeno a los tejidos y un metabolismo celular inadecuado ⁽²²⁻²³⁾

Hay varios factores asociados con el descenso del retorno venoso. El más importante es la inmovilización venosa (en pequeños y grandes vasos) que puede complicarse aún más por la escasa ingesta/administración de líquidos o el aumento de las pérdidas intravasculares

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

durante la fase inicial de la sepsis. Otro mecanismo importante, que puede empeorar aún más dicho retorno venoso y consecuentemente la microcirculación, es el daño endotelial que genera fuga capilar hacia el intersticial. ⁽²⁵⁾ Este puede generar un síndrome compartimental celular y estimular la producción de citocinas proinflamatorias, que mantiene un ciclo y pérdida de la homeostasis.

La administración de fluidos en el sépsis se basa en intentar que aumente el volumen intravascular y en consecuencia el retorno venoso para contrarrestar la “hipovolemia” relativa. De esta forma se favorece el aumento de la precarga del VD y, en ausencia de fallo de este, la precarga y el GC del VI y, por tanto, la mejoría de la perfusión tisular y del transporte de oxígeno. ⁽²⁶⁾

Los principales elementos para una reanimación eficaz con fluidos dependerán del tipo de fluido elegido, así como el volumen y el tiempo de administración. Pero también es un factor determinante la monitorización de la respuesta hemodinámica, tanto para evaluar su respuesta como para evitar la sobrecarga hídrica.

Existen estudios que hablan sobre las pautas de reanimación como el nivel de supervivencia basados en fases. Como lo es el Protocolo ROSE (reanimación, optimización, estabilización, evacuación) diseñada en 4 fases de reanimación en sepsis. ^(25,26)

Fase 1: Objetivo principal, salvar la vida del paciente. , mantener la perfusión tisular. (reanimación)

Fase 2: Optimización de la terapia y principal objetivo mejorar la disponibilidad intracelular de oxígeno.

Fase 3: Estabilización, momento de consolidación de la terapia con fluidos e intenta prevenir la disfunción orgánica múltiple (DO)

Fase 4: Evacuación o desescalada terapéutica hídrica, es clave para la eficacia global de la reanimación inicial.

Tabla 1. Fases de la reanimación por fluidos en el shock séptico.

Variables	Fase 1: reanimación	Fase 2: optimización	Fase 3: estabilización	Fase 4: desescalada-evacuación
Tiempo de presentación	Minutos	Horas	Horas-días	Días-semanas
Forma de presentación	Sepsis o <i>shock</i> séptico	Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i>	Ausencia de <i>shock</i>	Recuperación del <i>shock</i> o persistencia de permeabilidad capilar aumentada
Mecanismo de inestabilidad	Primera señal: inflamación	Segunda señal: isquemia-reperusión	Segunda señal: isquemia-reperusión	Tercera señal: permeabilidad capilar aumentada
Cómo se aplica la terapia con fluidos	Bolo de 30 ml/kg. Monitorización de respuesta a la fluidoterapia basada en parámetros dependientes de la precarga	Bolo basado en parámetros dependientes de la precarga, preferentemente dinámicos, de respuesta a los fluidos. Tb con lactato y SatvO ₂	Solamente para mantenimiento y/o como reposición de otras pérdidas	Reversión del balance hídrico positivo
Resultado	Supervivencia inmediata del paciente	Rescate o asistencia de órganos	Rescate o asistencia de órganos	Recuperación de la disfunción orgánica
Riesgos	Reanimación insuficiente	Reanimación insuficiente o sobrecarga hídrica (edema pulmonar, síndrome compartimental celular, hipertensión abdominal)	Sobrecarga hídrica (edema pulmonar, síndrome compartimental celular, hipertensión abdominal)	Eliminación excesiva de líquidos y posibilidad de hipotensión y/o hipoperfusión tisular
Balance hídrico	Positivo	Neutral	Neutral o negativo	Negativo
Objetivo principal	Administración de fluidos guiada por objetivos	Basada en asistencia de órganos y mantenimiento de la perfusión tisular	Tratamiento de fluidos conservador y tardío	Eliminación tardía de líquidos basada en objetivos

Tomado de M. Borges sa, I. Salaverría y A. Couto Cabas fluidoterapia en paciente con sepsis y shock séptico

Como ya se ha venido explicando la piedra angular de su tratamiento es la reanimación con cristaloides; mientras que el uso de agentes vasoactivos se reserva para los casos en los cuales no hay una respuesta favorable a la reanimación hídrica. Restaurar la perfusión tisular es uno de los principales objetivos, de manera que si la PAM persiste menor a 65 mmHg, luego de una reanimación óptima con cristaloides (al menos 30mL/kg), debe considerarse el soporte vasopresor para alcanzar esta meta. (24-25)

El tiempo de inicio de los vasopresores es un predictor independiente de la mortalidad. Un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con choque séptico encontró que la mortalidad aumentó un 5,3% por cada hora de retraso en el inicio del vasopresor, una vez que el choque fue identificado. Por otro lado, su administración temprana condujo a una

duración más corta de uso de otros vasopresores y dosis totales menores del fármaco administrado ⁽²⁶⁾.

1.3.10 Objetivos de la terapia vasoactiva

El objetivo de la terapia vasoactiva es optimizar la perfusión a los órganos vitales asegurando un suministro adecuado de oxígeno a las células. En la práctica asumimos que la perfusión tisular tiene una relación lineal y directa con la PAM. En este sentido, las últimas guías de la Surviving Sepsis Campaign. Recomendán que los vasopresores se ajusten para mantener una PAM de 65 mmHg en la reanimación temprana de la sepsis. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Sin embargo, la PAM objetivo para pacientes con *shock* sigue siendo un tema de debate. Ya no solo cada individuo, sino cada órgano específico tiene diferente tolerancia a la hipotensión en función de la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo. Dicha capacidad puede estar influida por muchos factores (edad, comorbilidades como la HTA, aterosclerosis, diabetes, insuficiencia renal, etc.). ⁽¹⁶⁾

Dos modestos estudios que analizaron la elevación de la PAM objetivo en SS (85 frente a 65 mmHg) observaron un índice cardíaco más alto en los primeros, pero sin repercusión en la perfusión global y regional. ⁽²⁷⁾ Un ensayo multicéntrico comparó el efecto de la titulación de vasopresores para PAM de 65-70 frente a 80-85 mmHg en pacientes con SS. ⁽⁹⁾ No se observaron diferencias de mortalidad (28 o 90 días) pero el grupo de PAM 80-85 mmHg presentó mayor incidencia de arritmias. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con hipertensión crónica documentada, la PAM objetivo 80-85 mmHg se asoció con una disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal. ⁽²⁸⁾

Estos hallazgos sugieren que, aunque 65 mmHg puede ser un buen objetivo inicial para la mayoría de los pacientes, será necesario individualizar el tratamiento vasoactivo en función de las características del paciente.

1.3.11 Fármacos vasoactivos: vasopresores e inotropos

Los agentes vasoactivos pueden clasificarse en catecolaminérgicos o no catecolaminérgicos. Los primeros comprenden un gran grupo de fármacos

simpaticomiméticos, que ejercen sus mecanismos cardiovasculares a través del agonismo alfa-1 (α_1), beta-1 (β_1), beta-2 (β_2) y receptores dopaminérgicos, La NA, la adrenalina (AD) y la dopamina son catecolaminas endógenas, mientras que fenilefrina (FE) y dobutamina son catecolaminas sintéticas. ⁽²⁸⁻²⁹⁾

Los receptores adrenérgicos incluyen los receptores (α_1), (β_1) y (β_2). El receptor α_1 se encuentra en la vasculatura periférica y en el corazón, su estimulación conduce a vasoconstricción y aumento de la presión arterial (PA) así como las resistencias vasculares sistémicas. Los receptores β_1 se encuentran en el corazón y cuando se activan, aumentan la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el IC. Los receptores β_2 se encuentran también en toda la vasculatura periférica y su estimulación provoca relajación del músculo liso, vasodilatación y disminución de la resistencia vascular sistémica. Los agentes no catecolaminérgicos incluyen agonistas del receptor de vasopresina, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes sensibilizadores del calcio, agentes inhibidores del NO y angiotensina II. ⁽²⁹⁾

Otros receptores incluyen los receptores dopaminérgicos y de vasopresina. Hay cinco receptores de dopamina ubicados en los riñones y el cerebro; D1, D2, D3, D4 y D5. La estimulación de los receptores renales de dopamina conduce a la vasodilatación a nivel renal y mesentérico. Hay tres receptores de vasopresina; V1, V2 y V3. La estimulación del receptor V1, ubicado en el músculo liso vascular, aumenta el calcio intracelular a través de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que produce vasoconstricción sistémica, esplácnica, renal y coronaria. La activación del receptor V2, ubicado en los túbulos renales, produce efectos antidiuréticos. Los receptores V3 se encuentran en la hipófisis anterior y su activación provoca la secreción de ACTH. ⁽²⁹⁾

1.3.11.1 Fármacos vasopresores

Inducen vasoconstricción periférica, aumentando las resistencias vasculares y por consiguiente incrementan la PAM.

1.3.11.1.1 Noradrenalina

Debido a sus efectos adrenérgicos sobre los receptores α y su menor efecto sobre el receptor β , parece ser más efectivo para revertir la hipotensión que la dopamina y, al mismo tiempo presenta menor riesgo potencial de taquicardia. Existe una significativa variabilidad farmacocinética entre pacientes en función de factores como la edad, la función renal y hepática. ⁽³⁰⁾

1.3.11.1.2 Dopamina

La dopamina es un precursor de la NA y la adrenalina, tiene efectos farmacológicos variables dependientes de la concentración administrada. Dosis $< 5 \mu\text{g/kg/min}$ producen la activación de los receptores dopaminérgicos, causando vasodilatación renal y mesentérica. Dosis de 5 a $10 \mu\text{g/kg/min}$, favorecen efectos adrenérgicos β_1 resultando en un aumento de la contractilidad cardíaca y de la FC por lo que puede resultar beneficiosa en pacientes con SS y función cardíaca comprometida. Finalmente, con dosis $> 10 \mu\text{g/kg/min}$, predominan los efectos adrenérgicos (α_1), resultando en vasoconstricción arterial y aumento de la PAM. ⁽³⁰⁻³¹⁾

En el año 2006, el estudio SOAP ⁽³²⁾ describió una mayor tasa de mortalidad para los pacientes en *shock* que recibieron dopamina en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en comparación con otros vasopresores (42,9 vs. 35,7%; $p = 0,02$) en probable relación a una mayor tasa de eventos adversos (fundamentalmente taquiarritmias). A este siguieron otros muchos estudios que corroboraron dichos hallazgos, por lo que la dopamina ha pasado a ser considerada un fármaco vasopresor de segunda línea y su uso en la sépsis ha quedado relegado a casos seleccionados (no disponibilidad de NA o pacientes bradicárdicos)⁽¹⁶⁾. Tampoco se ha evidenciado beneficio del uso de dopamina a dosis bajas ($< 5 \mu\text{g/kg/min}$) a efectos de función renal, necesidad de técnicas de reemplazo renal o mortalidad. ⁽³²⁻³³⁾

1.3.11.1.3 Adrenalina (ad)

Los efectos son dosis dependientes, con una potente actividad adrenérgica β_1 (mayor que NA) y una actividad adrenérgica moderada β_2 y α_1 . A dosis bajas sus efectos vienen dados

principalmente por su acción sobre los receptores adrenérgicos β_1 , lo que favorece un aumento del IC, una disminución de las resistencias vasculares y efectos variables sobre la presión arterial media(PAM). Sin embargo, a dosis más altas, induce un aumento de la PAM, RVS e índice cardíaco. Otro de sus efectos es la producción de lactato aeróbico mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 del músculo esquelético y la disminución del aclaramiento de lactato hepato-esplácnico. Esto favorece la presencia de acidosis láctica, lo que dificulta el uso de lactato sérico como marcador para guiar la resucitación. ⁽³⁴⁾

Aunque varios ensayos clínicos aleatorizados muestran que desde un punto de vista clínico la AD es comparable a la NA ⁽³⁵⁾, a NA + dobutamina, e incluso a la NA + vasopresina ⁽³⁶⁾ el perfil de efectos secundarios de la AD limita su uso. Las últimas guías de tratamiento de la ⁽¹⁶⁾ posicionan su uso (con un nivel de recomendación débil y evidencia de baja calidad) como alternativa a la NA + dobutamina en casos de SS con insuficiencia cardíaca asociada e hipoperfusión persistente, como fármaco de tercera línea si pese a infusión de NA + vasopresina, no se alcanza la PAM objetivo o bien en situaciones en las que la NA no esté disponible. ⁽³⁷⁾

1.3.11.1.4 Vasopresina

La arginina-vasopresina (VP) es una hormona vasopresora no catecolaminérgica liberada por la hipófisis posterior en respuesta a la hipotensión y la hipernatremia. Posee una semivida inferior a diez minutos. Estimula una familia de receptores: V1a, V1b, V2, oxitocina (vasodilatador) y receptores purinérgicos (de importancia limitada en sepsis). La VP induce síntesis de NO, lo que paradójicamente puede limitar la vasoconstricción, al tiempo que preserva la perfusión renal y también puede inducir cierto grado de depresión cardíaca. ⁽³⁸⁾

La vasoconstricción inducida por la activación del receptor V1a ocurre a nivel del músculo liso vascular y es independiente de la acción de catecolaminas, lo que explicaría por qué la VP complementa a la NA en situaciones de *shock* refractario. Por otra parte, en ciertas situaciones de shock séptico se observa una deficiencia de VP con relación a un agotamiento de las reservas de la hormona y a una síntesis y liberación inadecuadas a nivel del eje hipotalámico-hipofisario. ⁽³⁸⁾ En varios ECAs la infusión de dosis bajas de VP (0,01

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

a 0,04 U/min), aumentó la PAM y disminuyó las necesidades de NA. ⁽³⁹⁾ En el estudio VASST ⁽³⁹⁾ 778 pacientes con sépsis y recibiendo al menos 5 µg/min de NA fueron aleatorizados para recibir VP (0,01 a 0,03 U/min) o escalar NA. En general, no se observaron diferencias en la mortalidad a los 28 o 90 días; La tasa de eventos adversos graves también fue similar, pero en el subgrupo de pacientes con SS menos grave (aquellos con dosis de NA < 15 µg/min), si se observó una mayor supervivencia en el brazo de VP (26,5 vs. 35,7%, p = 0,05). Más recientemente, en el estudio VANISH ⁽⁴⁰⁾ sobre 409 pacientes con SS se comparó el efecto de VP vs. NA ± hidrocortisona. Aunque no hubo diferencias significativas de mortalidad entre ambos grupos (30,9 vs. 27,5%) se observó que el uso de VP redujo el riesgo de necesidad de técnicas de reemplazo renal OR 0,40 [IC 95%, 0,20-0,73]. Ambos estudios demostraron un efecto ahorrador de catecolaminas; por tanto, el uso temprano de VP en combinación con NA puede ayudar a reducir la carga adrenérgica asociada a los agentes vasoactivos tradicionales. En un reciente metanálisis de 4 ECAs (41-42) comparando VP con otros vasopresores, VP redujo el requerimiento de terapia de reemplazo renal (RR 0.86, IC 95% 0.74-0.99).

El fármaco fue aprobado en 2021 por la Agencia Europea del Medicamento para su uso en el shock séptico refractario a catecolaminas en adultos. Las últimas recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign. ⁽¹⁶⁾ sugieren añadir VS en lugar de escalar NA por encima de 0,25-0,5 µg/kg/min cuando no se logra alcanzar una PAM ≥ 65 mmHg (recomendación débil, moderada calidad de evidencia).

1.3.11.1. 5 Terlipresina

La terlipresina es un análogo sintético de VS que peptidasas endoteliales transforman en lisina-vasopresina, con una vida media más larga y una mayor selectividad V1. Disponible para su uso en Europa, Australia, Nueva Zelanda e India, pero no así en E.E. U.U. En 2005, Albanèse et al. ⁽⁴³⁾ aleatorizaron a un grupo de pacientes con SS sin compromiso miocárdico a recibir NA o un bolo de 1 mg de TP. Aunque ambos fármacos aumentaron la PAM, el grupo de TP presentó menor frecuencia cardíaca, menor IC y disminución del transporte y consumo de oxígeno. Posteriormente el ensayo DOBUPRESS ⁽⁴⁴⁾ demostró que la infusión concomitante de inotrópicos podría contrarrestar estos efectos cardíacos adversos de

terlipresina administrando dosis medias de 20 µg/kg/min de dobutamina para revertir la disminución de SvO₂, lo que cuestionaba el beneficio de la terapia.

Un ECA realizado en 2019 entre 617 pacientes con diagnóstico de SS en 21 unidades de cuidados intensivos en China ⁽⁴⁵⁾ comparó la administración de NA vs. TP en infusión continua. No hubo diferencias significativas de mortalidad a 28 días, ni en el número de días sin vasopresores. Sin embargo, se observó una mayor tasa de efectos adversos grave (isquemia digital y diarreas) en el grupo de TP (30 vs. 12%; p < 0,001). Un metaanálisis reciente⁽⁴⁶⁾ evaluó en 9 ECAs el uso de TP y catecolaminas en pacientes adultos con SS. Aunque no se observaron diferencias en la mortalidad global entre grupos, en el subgrupo de pacientes < 60 años la tasa de mortalidad fue menor en el grupo de TP que en el grupo de catecolaminas (RR, 0,66; p = 0,002), en cambio la tasa de isquemia periférica fue mucho mayor en el grupo de TP (OR, 8,65 p = 0,02). Las guías 2021 de la SSC establecen una recomendación débil contra el uso de TP en SS.⁽¹⁶⁾

1.3.11.1.6 Selepresina

Selepresina es un agonista V1a puro. En modelos de peritonitis y neumonía se observó que disminuía el aumento de la permeabilidad vascular y favorece la disminución del edema pulmonar mejor que VS al carecer de los efectos hormonales de esta. ⁽⁴⁷⁾ En 2 ECA fase-2 en pacientes sépticos, Selepresina disminuyó el balance neto de líquidos y algunos marcadores tempranos de lesión orgánica³⁴. Sin embargo, en un reciente Ensayo clínico aleatorizado pivote fase 2 B/3 (SEPSIS-ACT) se comparó la administración de Selepresina con placebo en una cohorte de 607 pacientes con diagnóstico de SS y tratamiento con NE (5 µg/min). No se observaron diferencias entre ambos grupos en el número de días libres de ventilador o de vasopresores ni hubo diferencias relevantes en otras variables clínicas ni en la tasa de eventos adversos, por lo que el estudio fue interrumpido por futilidad ⁽⁴⁸⁾. Actualmente el fármaco no está disponible comercialmente y no se recomienda su uso en el SS.

1.3.11.1.7 Fenilefrina

La Fenilefrina es un agonista α_1 puro que se usa habitualmente en situaciones de hipotensión profunda transitoria. Puede causar bradicardia reflejada mediada por barorreceptores e isquemia esplácnica. Parece ser además menos efectiva que la NA en base a un estudio realizado a raíz del desabastecimiento de NA que sufrió E.E. U.U. en 2011⁽⁴⁸⁾ La FE fue el vasopresor más utilizado en aquel periodo y su uso se asoció a una mayor mortalidad que la observada con NA. Un reciente estudio retrospectivo multicéntrico que analizó el efecto de la administración de bolus de FE en pacientes con SS en tratamiento con NA observó mayor estabilidad hemodinámica temprana, pero no sostenida, en el grupo de FE a costa de una mayor tasa de mortalidad intra UCI. ⁽⁴⁹⁾ Estos hallazgos van en contra de la utilización del fármaco en el contexto de sepsis.⁽¹⁶⁾

1.3.11.1.8 Angiotensina II

La Angiotensina II es una hormona natural con propiedades endocrinas, autocrinas, efectos paracrinos e intacrinos recientemente aprobada para el tratamiento del SS. Tiene efecto vasoconstrictor directo tanto a nivel arterial como venoso. Posee una vida media de alrededor de 30 segundos en la circulación, pero puede permanecer 15-30 minutos en los tejidos. El estudio aleatorizado El ATHOS-⁽⁵⁰⁾ aleatorizó 344 pacientes con *shock* refractario a catecolaminas (siendo el 90% de pacientes sépticos) a tratamiento con NE (0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ o equivalente), a recibir ATII o placebo. El objetivo principal del estudio, alcanzar un aumento de la PAM basal ≥ 10 mmHg o elevar la PAM por encima de 75 mmHg, se logró en el 69,9% de pacientes de ATII y en el 23,4% del grupo de placebo ($p < 0,001$) sin diferencias significativas en efectos secundarios graves. Recientemente, en un interesante trabajo por Bellomo et al.³⁹ se observa como los niveles de renina sérica están marcadamente elevados en el *shock* vasodilatador y puede identificar a pacientes en quienes el tratamiento con Angiotensina II puede resultar más beneficioso. Actualmente la angiotensina II no debe considerarse como agente de primera línea, pero habiendo demostrado su seguridad y eficacia fisiológica, puede tener un papel en el futuro como vasopresor coadyuvante.

1.3.11.1.9 Azul de metileno

Azul de metileno un bloqueador del Guanosin monofosfato cíclico, este inhibe el guanilato ciclasa, lo que provoca relajación del músculo liso mediada por óxido nítrico. Así mismo disminuye la fuga vascular pulmonar, aumenta la presión arterial media y disminuye las necesidades de NA en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La mayoría de los estudios disponibles son observacionales y de escaso tamaño muestral en los que el tratamiento se inició muy tarde en el curso del Shock. ⁽⁵¹⁾

1.3.11.2 Fármacos inotrópicos

La disfunción miocárdica inducida por la sepsis se reconoce como un factor importante que contribuye a la inestabilidad hemodinámica y a una peor evolución de los pacientes con SS.

1.3.11.2.1 Dobutamina

La dobutamina usada como una mezcla racémica constituida por dos isómeros (+) y (-). La dobutamina se comporta principalmente como un inotrope con relación al incremento de la actividad cardíaca α_1 , produciendo menos taquicardia que otras drogas adrenérgicas. ⁽⁵¹⁾ En el tratamiento del SS se recomienda dobutamina para incrementar el gasto cardíaco y el transporte de O₂, con el objetivo final de mejorar la hipoperfusión. ⁽⁶⁾ Sin embargo, existe cierto grado de controversia ya que estudios experimentales han mostrado efectos beneficiosos sobre la hemodinámica sistémica, la perfusión hepática y esplénica. ⁽⁵²⁾

Un estudio mostró que, en el SS, la dobutamina producía un incremento en el transporte de oxígeno junto con mejoría de la acidosis intramucosa e hiperlactatemia. ⁽⁵³⁾ No obstante, algunos datos sugieren que estos efectos podrían no ser predecibles, sobre todo cuando se utiliza la dobutamina a dosis $> 10 \mu\text{g/kg/min}$, donde la respuesta inotrópica a la infusión de esta podría estar inhibida, con un efecto cronotrópico conservado a lo que se añade un descenso de las resistencias vasculares sistémicas, traducándose en incremento de la FC sin aumento del volumen sistólico (VS) ⁽⁵⁴⁾

Ningún ensayo clínico ha comparado directamente los efectos de la dobutamina frente a placebo, no obstante, esta se ha incorporado a varios protocolos de reanimación cuantitativa como pieza fundamental de dicha estrategia, sin lograr demostrar un beneficio clínico ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

Un estudio aleatorizado multicéntrico comparó la combinación de dobutamina + NA frente a AD a en 330 pacientes con SS. No hubo diferencias significativas de mortalidad a 28 días, ni en las necesidades de vasopresores, ni en los efectos adversos entre los grupos ⁽⁵⁷⁾.

Las últimas guías publicadas de la SSC ⁽¹⁶⁾ sugieren añadir dobutamina, para aquellos pacientes con disfunción cardíaca e hipoperfusión persistente (recomendación débil, baja calidad de evidencia).

1.3.11.2.2 Levosimendán

Levosimendán tiene un perfil farmacodinámico que combina efectos inotrópicos y vasodilatadores. En modelos experimentales de sepsis, levosimendán resultó comparable a dobutamina o milrinona en producir una mejoría de la función sistólica, pero mejoró la función diastólica en mayor medida ⁽⁵⁵⁾. El estudio Levosimendán for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS)⁽⁵⁶⁾, un gran estudio aleatorizado multicéntrico, evaluó el efecto de levosimendán sobre la disfunción orgánica a día 28 en pacientes adultos con SS, pero no pudo mostrar una reducción de dicha disfunción o de la mortalidad cuando se añadió al tratamiento estándar. Además, los pacientes asignados a recibir levosimendán requirieron más NA, tuvieron menor probabilidad de destete exitoso de ventilación mecánica y mayor riesgo de fibrilación auricular. ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

1.3.11.2.3 Elección del fármaco vasoactivo

Para el 97% de los participantes en una reciente encuesta entre 839 médicos de 83 países, NA es el fármaco vasopresor de primera elección en el shock séptico ⁽⁶⁰⁾ La SSC en su versión de 2021 recomienda emplear NA como vasopresor de primera línea. ⁽¹⁷⁾

Existen ocasiones que el vasoactivo más usado en este caso la NA no estuviera disponible, se podría usar dopamina prestando especial atención al riesgo de arritmias. ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ En casos

de shock séptico refractario a NA surge la cuestión de seguir incrementando la dosis de esta o añadir un segundo vasopresor con un mecanismo de acción diferente, lo cual tiene sentido desde el punto de vista fisiopatológico. En esta situación puede haber respuesta a vasopresores no-catecolaminas, como VS, Terlipresina o angiotensina II (61). En base a la evidencia disponible la SSC recomienda la adición de VS a dosis bajas ($< 0,03$ UI/min) cuando la dosis de NA alcanza $0,25-0,5$ $\mu\text{g/kg/min}$. Se podría valorar el uso de adrenalina si no se dispusiese de NA ni de dopamina o como fármaco de tercera línea si con NA + VS no se alcanza la PAM objetivo. (61)

L. Cheng, J. Yan y colaboradores en un metaanálisis de 43 ensayos clínicos evaluó diferentes vasopresores y combinaciones de los mismos en el shock séptico demostró que el uso de NA + dobutamina se asoció con una menor mortalidad a 28 días, especialmente en pacientes con bajo GC. (62) En la actualidad, el inotropo a emplear en caso de shock séptico con insuficiencia cardíaca es la dobutamina. En esta situación las últimas guías de la SSC posicionan AD como alternativa a NA + dobutamina (16) no recomendándose el empleo de levosimendán en base a los resultados de los ensayos clínicos.

1.3.11.3 Momento de inicio y de retirada de drogas vasoactivas

El inicio precoz de los vasopresores para alcanzar la PAM objetivo en el shock séptico es una medida esencial. Sin embargo, se ha discutido si el inicio de estos debe demorarse hasta que se haya completado la reanimación con fluidos o por el contrario debería iniciarse precozmente. La evidencia actual apunta hacia esta segunda opción, que parece asociarse a un mejor pronóstico.

Un ECA(63) y seis estudios retrospectivo (64,64,66) han evaluado el impacto en el pronóstico del inicio precoz de vasopresores (mayoritariamente NA) en pacientes con SS. Los resultados de estos estudios coinciden en el efecto beneficioso (disminución de mortalidad o de fallo orgánico) del inicio precoz del vasopresor aún sin haber completado la reanimación. Un metaanálisis (67) que incluyó 929 pacientes, concluyó que el tratamiento temprano con NA en el SS se asoció con una disminución de la mortalidad a corto plazo, mayor precocidad para alcanzar la PAM objetivo y una menor carga de fluidos en las primeras seis horas.

El inicio precoz de vasopresores mejora la perfusión tisular y previene la progresión hacia la disfunción orgánica. Además, la administración temprana de la terapia vasopresora en el SS disminuye la cantidad de fluidos administrados durante las primeras 24 horas. Es bien conocido que una reanimación agresiva con fluidos ocasiona un aumento del edema tisular con los consiguientes efectos deletéreos. Además, la NA potencia el efecto hemodinámico de la expansión de volumen como se ha demostrado recientemente en un trabajo con 30 pacientes en SS sometidos a elevación pasiva de las piernas un grupo de expertos de una encuesta internacional recomiendan no retrasar el tratamiento vasopresor hasta que se haya completado la reanimación, e iniciar NA precozmente para lograr $PAM \geq 65$ mmHg ⁽⁶⁸⁾

Los vasopresores deben administrarse, siempre que sea posible, a través de un acceso venoso central. Sin embargo, la inserción de este puede retrasar el tratamiento, especialmente si existen dificultades técnicas en la canalización o el paciente presenta una coagulopatía que precise corrección. La SSC sugiere la administración de vasopresores incluso por un acceso venoso periférico para no demorar su inicio hasta la canalización de un acceso central (16). Varios trabajos confirman que el inicio de vasopresores por vía periférica es factible, sin aumento de complicaciones y facilita alcanzar más rápidamente el objetivo hemodinámico ⁽⁶⁹⁾

Los vasopresores deben retirarse progresivamente en el menor tiempo posible. Ello se realiza siempre que se mantenga una $PAM > 65$ mmHg. No obstante, hay que considerar que la sola normalización de la PAM no garantiza la corrección de la hipoperfusión sistémica, debido a las disociaciones existentes entre la macro y microcirculación en el SS. Por ello, es recomendable monitorizar en este proceso parámetros de hipoperfusión como los niveles de lactato. Cuando se emplean conjuntamente NA y vasopresina se recomienda retirar antes la primera para evitar episodios de hipotensión, ⁽⁷⁰⁾ pero esta recomendación es sugerida literalmente como recomendación de experto, sin existir una estructura de investigación que determine cual es el agente más efectivo para retirarse de forma inicial, ya que las investigaciones llevadas a cabo en esta década determinan hasta el momento que las complicaciones asociadas a hipotensión o arritmias se presentan en ambos medicamentos usados previamente, algunos estudios aleatorizados pero con muy pocos pacientes han determinado que en los pacientes renales la retirada de vasopresina es más segura de forma inicial que la norepinefrina por los efectos de hipotensión presentados.

El estudio sobre la Interrupción de vasopresina antes de noradrenalina en la fase de recuperación del shock séptico realizado en el 2017 por Drayton A. Hammond y colaboradores⁽⁷¹⁾ fue un estudio de cohorte retrospectivo comparó la interrupción de la norepinefrina y la vasopresina en pacientes críticamente enfermos en la fase de recuperación del shock séptico desde mayo de 2014 hasta junio de 2016. La diferencia en la hipotensión clínicamente significativa después de la interrupción de la norepinefrina o la vasopresina se evaluó con la prueba w2. Se realizó una regresión lineal para examinar el efecto de la interrupción del agente sobre la hipotensión clínicamente significativa; La vasopresina se suspendió primero o último en 62 y 92 pacientes, respectivamente, cuando se suspendió primero la vasopresina, se desarrolló una hipotensión clínicamente más significativa (10,9% frente a 67,8%, $p < 0,001$). No hubo diferencias en la unidad de cuidados intensivos (174 frente a 216 horas, $P = 0,178$) o la duración del hospital (470 frente a 473 horas, $P = 0,977$). Pero se concluyó que la vasopresina debería ser el vasopresor en suspenderse por último momento por la cantidad de hipotensión presentada en cada paciente. ⁽⁷¹⁾

En comparación del estudio DOVSS realizado por Kyeongman jeon, estudio prospectivo donde evaluó la incidencia de hipotensión en comparación del destete inicial de vasopresina versus norepinefrina, donde se observó un mayor índice de hipotensión al restiro de norepinefrina, por lo que el estudio se detuvo al reconocer a la amplia diferencia significativa de hipotensión. Hubo 26 pacientes (68,4%) en el grupo NE versus 9 pacientes (22,5%) en el grupo AVP que desarrollaron hipotensión después de disminuir gradualmente el primer vasopresor ($p < 0,001$). Hubo un hallazgo similar durante la posterior reducción gradual del segundo vasopresor (64,5% en el grupo NE frente a 25,0% en el grupo AVP, $p = 0,020$). Finalmente, la reducción gradual de NE se asoció significativamente con la hipotensión durante el período de estudio (índice de riesgo, 2,221; intervalo de confianza del 95%, 1,106–4,460; $p = 0,025$). Conclusiones: La reducción gradual de NE en lugar de AVP puede estar asociada con una mayor incidencia de hipotensión en pacientes que se recuperan de un shock séptico y que reciben NE y AVP concomitantes. ⁽⁷²⁾

Por lo que dentro de los diferentes estudios realizados hasta el momento se sujetan a investigaciones retrospectivas o estudios de prospectivos pequeños, donde no se identifica

realmente cual es el vasopresor ideal para el retiro inicial esto por tener un grupo heterogéneo, estados de choque mixtos, hemorrágicos, cardiogénicos o distributivos, que hacen más amplio el uso de vasopresores, tenido que usar hasta 3 en un solo caso. Concluyendo que se necesitan más estudios prospectivos que definan este punto.

Tabla 2. Resumen de evidencia reciente sobre el destete de vasopresores en la sepsis.

Autor y año	Diseño	Tamaño	Hallazgos principales	Sesgos
Jeon 2018	Estudio Controlado y aleatorizado	N=78n	La incidencia de hipotensión es del 68,4% en el grupo NA versus 22,5% en el grupo VP en 1 hora. El tiempo hasta la hipotensión fue más corto en el grupo NA. La mortalidad en la UCI y la mortalidad a los 28 días fueron similares. La mortalidad hospitalaria fue mayor en el grupo VP.	Tamaño de muestra pequeño Estudio unicéntrico Los pacientes del grupo VP tuvieron un P/F más bajo ratio y una mayor necesidad de MV.
Hammond 2019	Restrospectivo	N=154	La hipotensión clínicamente significativa que requirió intervención ocurrió con mayor frecuencia en el grupo VP (67,8% frente a 10,8%; $P < 0,001$). La duración de la estancia en la UCI y la duración de la estancia hospitalaria fueron similares. La VP se asoció significativamente con la hipotensión en el análisis ajustado [OR (IC del 95%) 13,8 (3,4-56,3)].	Falta de destete vasopresor protocolizado Falta de terapias adicionales estandarizadas como los corticosteroides Amplio intervalo de confianza en el ajustado análisis Tamaño de muestra pequeño
Bauer 2010	Retrospectivo	N=50	La incidencia de hipotensión es del 55,6% en el grupo VP versus 15,6% en el grupo NA ($P = 0,008$). El tiempo hasta la hipotensión fue menor en el grupo VP ($P < 0,001$). La interrupción de VP se	Tamaño de muestra pequeño Los pacientes que recibieron el corticosteroide fueron mayor en el grupo NA.

			asoció con hipotensión (análisis de regresión de Cox ajustado, $P = 0,006$) La duración de la estancia en la UCI y la duración de la mortalidad en la UCI fueron similares.	El grupo NA estaba formado por un mayor Número de pacientes provenientes de UCI quirúrgica. El protocolo de destete de vasopresores fue no mencionado.
Sacha 2018	Restrospectivo	N=545	La incidencia general de hipotensión fue similar en 24 h ($P = 0,28$). El aumento de la dosis de vasopresor fue mayor en el grupo VP $P < 0,001$). La mortalidad hospitalaria y la mortalidad en la UCI fueron similares. Los pacientes del grupo VP desarrollaron hipotensión temprana ($P < 0,0001$).	Los pacientes del grupo NA tuvieron una PAM más alta en suspensión del vasopresor. El destete de vasopresores no fue protocolizado.
Song 2021	Restrospectivo	N=2035 donde N=961 pacientes con shock séptico	Los pacientes del grupo VP tuvieron una mayor incidencia de hipotensión ($p < 0,001$), un tiempo más prolongado hasta la reversión del shock ($p = 0,009$) y una mayor mortalidad hospitalaria ($p = 0,006$) y a los 28 días ($p < 0,001$). El riesgo de hipotensión fue mayor en el grupo VP después del ajuste de posibles factores de confusión [OR (IC del 95%) 4,1 (3,3, 5,1). La mortalidad a los 28 días fue mayor en el grupo VP en el análisis ajustado ($P < 0,001$). La necesidad de TRR fue mayor en el grupo VP en el análisis ajustado ($P < 0,001$). En la cohorte de shock séptico, la incidencia de hipotensión fue mayor en el grupo VP ($P < 0,001$).	La incidencia de cáncer fue mayor en el grupo VP, y no fue ajustado en Regresión logística. La dosis máxima de noradrenalina fue mayor en el grupo VP (en el grupo de sepsis grupo). VP no fue titulado.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

NA=noradrenalina, VP=vasopresina, UCI=unidad de cuidados intensivos, relación P/F=relación PaO₂/FiO₂, VM=ventilación mecánica, PAM=presión arterial media, OR=odds ratio, IC=intervalo de confianza.

1.4 Pregunta de investigación

¿DETERMINAR CUÁL ES LA INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DE ACUERDO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO?

1.5 Hipótesis nula

No hay diferencia en la incidencia de hipotensión o arritmia de acuerdo con el orden de retiro de vasopresores (norepinefrina o vasopresina) en pacientes que se recuperan de choque séptico refractario.

1.6 Hipótesis alternativa

La vasopresina presenta menos incidencias de hipotensión o arritmia al retirarse primero que la norepinefrina en pacientes que se recuperan de choque séptico refractario.

1.7 Objetivo principal

Determinar la incidencia de hipotensión o arritmias mientras se reducen los vasopresores en pacientes que reciben norepinefrina (NE) y vasopresina (VS) concomitantemente y se recuperan de un shock séptico.

1.7.1 Objetivos secundarios

1. Incidencia de lesión renal aguda (LRA) ante la suspensión de norepinefrina.
2. Incidencia de lesión renal aguda (LRA) ante la suspensión de vasopresina.
3. Identificar el tiempo promedio en que se presentan complicaciones como hipotensión o arritmias en pacientes que se recuperan del choque séptico.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
4. Señalar el tiempo máximo para el destete de norepinefrina en pacientes que se recuperan del choque séptico.
 5. Determinar el tiempo máximo para el destete de vasopresina en pacientes que se recuperan del choque séptico.
 6. Determinar cuáles son los factores asociados al fracaso en el retiro del vasopresores



CAPITULO II. METODOLOGÍA

2.1 Tipo de estudio

Estudio prospectivo, analítico, experimental, aleatorizado, unicéntrico.

2.2 Diseño metodológico

2.2.1 Material y métodos

- 1.- Se solicitó mediante consentimiento informado, el ingreso al protocolo a familiares de pacientes de la terapia intensiva adultos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- 2.- Se presentó el protocolo al comité de Evaluación de Protocolos de investigación el que fue aceptado en tiempo y forma para el desarrollo de este.
- 3.- Se ingreso al protocolo aquellos que cubran con los criterios de inclusión.
- 4.- La población aceptada fue monitorizada de forma no invasiva con parámetros clínicos, signos vitales y telemétricos.
- 5.- Las mediciones fueron realizadas por los médicos que se encontraban de guardia en la sala de terapia intensiva.
- 10.- La duración del estudio fue de 6 meses.

2.2.2 Limites de espacio y tiempo

2.2.2.1 Área de estudio

Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH), con diagnósticos de choque séptico y se encuentren en vías de recuperación en el periodo de abril a septiembre del 2024.

2.2.2.2 Población / universo

Todos los pacientes mayores de 18 años ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnósticos de choque séptico refractario o que durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos desarrollen choque séptico refractario.

Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH). En el tiempo abril 2024 a septiembre 2024; atendidos con el diagnóstico de ingreso: Sepsis o Choque séptico de cualquier origen o Sepsis de origen a determinar.

2.3 Muestra

La muestra fue determinada a 44 pacientes, Mediante la herramienta Sealed Envelope Ltd. 2012 Power calculator for continuous outcome non-inferiority trial <Online> Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/continuous-noninferior/>

$n = f(\alpha, \beta) \times 2 \times \sigma^2 / d^2$, donde:

σ : es la desviación estándar

$f(\alpha, \beta)$: $[\varphi^{-1}(\alpha) + \varphi^{-1}(\beta)]^2$

$\alpha = 5\%$

$1 - \beta = 95\%$

SD = 1

d = 1

Aleatorizando con la herramienta randomization.com, estableciendo 2 variables de retiro aminergico (Norepinefrina & Vasopresina) dando un total de 44. Con 2 grupos aleatorizados , cada uno compuesto por 22 pacientes. La aleatorización se realizó según ingresarón los pacientes a la terapia intensiva. Hasta completar el numero de la muestra total.

Donde si realmente no hay diferencia entre el tratamiento estándar y el experimental, entonces se requiere que 44 pacientes estén 95% seguros de que el límite inferior de un

intervalo de confianza unilateral del 95% (o equivalentemente, un intervalo de confianza bilateral del 90%) estará por encima del límite de no inferioridad de -1

2.4 Criterios de inclusión

- Pacientes que se ingresen a la terapia intensiva de adultos general o intermedia con diagnóstico de choque séptico refractario
- Pacientes que se encuentren en la terapia intensiva de adultos general o intermedia con diagnóstico de choque séptico o desarrollen choque séptico refractario
- Pacientes mayores de 18 años

2.4.1 Criterios de exclusión

- Embarazadas
- Pacientes en los que no se identifique un foco de origen del choque séptico.
- Pacientes con diagnóstico de choque de origen desconocido.
- Pacientes que, posterior a la suspensión de aminas, presenten deterioro del estado hemodinámico y requieran nuevamente vasopresores.
- Pacientes que desarrollen falla disfunción cardíaca asociada a sepsis.
- Pacientes que requieren triple vasopresor.

2.4.2 Criterios de eliminación

- Aquellos que no cuenten con el registro de las variables completas para fines del estudio.
- Quienes rechacen el consentimiento informado.
- Paciente con diagnóstico de arritmias cardíacas.
- Paciente con uso de inotrópicos.

2.5 Operacionalización y conceptualización de variables

Tabla 3. Operacionalización y conceptualización de variables

Variable	Definición operacional	Valores de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad cronologida	Cuantitativo
Genero	Condición orgánica masculino o femenino desde el nacimiento.	Femenino (0)	Cualitativo nominal
		Masculino (1)	
Comorbilidades	Cualquier enfermedad adicional que ha existido previamente de una enfermedad índice	Ninguno (0)	Cualitativo nominal
		Diabetes (1)	
		Hipertensión (2)	
		Insuficiencia hepatica crónica(3)	
		Oncológicos(4)	
		Insuficiencia cardíaca crónica(5)	
		Enfermedad pulmonar crónica(6)	
Mortalidad	Tasa de mortalidad en una poblacion dada durante un tiempo dterminado	SOFA (0)	Cuantitativo

Ventilacion mecanica	Procedimiento de respiración artificial, que sustituye o ayuda temporalmente a la función ventilatoria de los musculos inspiratorios.	Invasiva (1)	No	Cualitativo nominal
			Canulas de alto flujo	
			CPAP/BIPAP	
		No invasiva (2)	No	
Sepsis	una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección	SOFA>2 APACHE>3		Cualitativo
Choque septico	Sepsis con hipotensión persistente, requerimiento de vasopresores para mantener Tensiones arteriales medias mayores de 65 mmhg	Uso de norepinefrina		Cualitativo
Choque septico refractario	Choque séptico persistente que pese al inicio de norepinefrina a dosis medias o altas persista con datos de hipoerfusión tisular, niveles de lactatato por arriba de 4mmol y necesidad de agregar segundo vasopresor.	Uso de vasopresina y norepinefrina		Cualitativo
Aminas	Medicamentos necesarios para mantener niveles de tensión arterial media minima necesarias	NO (0)		Cuantitativo
		Norepinefrina (1)		
		Vasopresina (2)		

Inotropicos	Medicamentos necesarios para mantener el gasto cardíaco necesario.	NO (0)	Cuantitativo
		Dobutamina (1)	
		Levosimendan (2)	
		Milrinona (3)	
Balance hidrico	Equilibrio entre el volumen de liquido ingresado y el egresado de cada paciente	Neutro	Cuantitativo
		Positivo	
		Negativo	
Lesion renal agudo	Disminución rapida de la función renal	Akin I (0)	Cuantitativo
		Akin II (1)	
		Akin III (2)	
Arritmia	Es un trastorno de la frecuencia cardíaca (pulso) o del ritmo cardíaco	Si	Cualitativo
		No	
Hipotensión	Tensión arterial sistolica menor de 90 mmhg, o arterial media menor de 65 mmhg, con clínica asociada, o un descenso de de 40mmhg del valor inicial.	Si (0) No (1)	Cualitativo

2.6 Instrumento

Para Hernández y Mendoza, ⁽⁷⁴⁾ el proceso de recolección de datos cuantitativos en una muestra que se refiere a procesos necesita de un instrumento que recabe la información permitiente de las variables que se estudian. Para efectos de este documento se utilizó una tabla de recolección de datos estructurada a este estudio. Donde se realizó el llenado: edad del paciente, fecha de ingreso, hora de inicio del retiro, comorbilidades, sexo, dosis inicial

de vasopresina, dosis inicial de norepinefrina, hora de inicio de destete, arritmias, hipotensión. Horas de 1 a 12 o 24 horas, apache actual, SOFA actual. peso y talla.

2.7 Procedimiento

Se aleatorizó el retiro de aminos según el número ingreso de cada paciente, a destete de norepinefrina o vasopresina, para la recolección de los datos se guío con la hoja de recolección de datos, la cual fue llenada con apoyo de los residentes de primer año y personal de enfermería. El destete de cada amina se basó en forma convencional con norepinefrina el grupo 1 y el grupo 2 con vasopresina, 1 mililitro por hora de vasopresina y 1 mililitro por hora de norepinefrina según las guías de anestesiología y Sobreviviendo a la sepsis como recomendaciones establecidas. Al realizar destete con vasopresina, la norepinefrina no se modificará hasta que vasopresina sea suspendida, tal como se realiza con norepinefrina.

2.7.1 Tipo de análisis

Se utilizó un software de análisis estadístico para obtener resultados de dicho estudio, llamado SPSS (Estadística y Solución de Servicio) de IBM.

2.7.2 Recursos

Recurso humano (médicos residentes de primer año), computadora con programa Excel para recolección y formación de base de datos.

2.8 Cronograma de actividades

Tabla 4. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD FECHA									
REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	Enero								
DISEÑO DEL PROTOCOLO		Febrero							
PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL COMITÉ		Marzo							
RECOLECCIÓN DE DATOS		Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
ANÁLISIS DE RESULTADOS	Noviembre	Diciembre							
ESCRITURA DE TESIS	Noviembre	Diciembre							
PRESENTACIÓN Y DEFENSA DE TESIS				Enero 2025					

2.9 Aspectos éticos

Se aplicará la Ley General de Salud en investigación en Salud, reforma publicada DOF 02-04-2014, aplicándose los artículos 1,2,3,4, capítulo 1 disposiciones comunes; se aplica los artículos 13 y 14 en todos sus párrafos.

Se solicitará el consentimiento informado a todo paciente o familiar representante del paciente que sea ingresado al protocolo de investigación.

Se enmarcaron dentro de los lineamientos de la declaración de Helsinki, actualizada en la asamblea general de la Asociación Médica Mundial, en Fortaleza, Brasil, octubre 2013; así como los lineamientos éticos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

CAPITULO III. RESULTADOS

3.1 Análisis Estadístico

Se realizó una estadística descriptiva, mediante promedios, con tendencias máximas y mínimas, medias o medianas con su error o desviación estándar dependiendo de la distribución de variables, y el tipo de ellas.

Dicho estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico, con una muestra total inicial basada en de 44 pacientes, según la herramienta randomization.com, los cuales fueron estudiados en un hospital de tercer nivel, con diagnóstico de choque séptico en vías de recuperación, de los cuales 22 pacientes se retiraron de forma inicial norepinefrina y 22 vasopresina. 59.1% fueron hombres (n=26) y 40.9% mujeres (n=18).

Además, según los criterios de inclusión y exclusión, dentro de los cuales se encontraron pacientes con diagnóstico de choque séptico en los que el foco de la sepsis no se evidenció desde su ingreso, estos fueron rechazados para el estudio.

Tanto hombres como mujeres contaban con comorbilidades asociadas a hipertensión y diabetes como la forma más frecuente.

El resultado primario fue el desarrollo de hipotensión clínicamente significativa después de la interrupción de alguno de los vasopresores dentro del estudio, es decir. vasopresina o norepinefrina, Así como el desarrollo de arritmias.

En un enfoque general se observa que el desarrollo de hipotensión tras el destete de cualquier vasopresor se presentó en el 19.04 % del total de pacientes (n=8), y las arritmias en el 23.80% del total (n=10), así mismo, evidenciamos que la norepinefrina se asoció a un estado de hipotensión del 16.6% (n=7), frente a la vasopresina con un 2.38% (n=1), mientras que las arritmias se presentaron al retiro de norepinefrina con una frecuencia del 14.28% (n=6), y la vasopresina 9.52% (n=4), con un valor estadístico de p: 0.01, con IC de -534,09 (límite inferior) a 552,09 (límite superior), así mismo se observa el patrón de destete aminergico, en donde las incidencias estudiadas se desarrollan con mayor frecuencia durante las primeras 4 horas de iniciado el protocolo, y se asocia a un estadio críticos inicial

del retiro de cualquier amina, siendo hasta un 32% de incidencia de casos positivos (hipotensión o arritmia), en la hora 1, y hasta un 36% entre la hora 2 y 4.

3.2 Tablas Estadísticas

Tabla 5: La que describe la relación de variables, evidenciando error estándar, media y mediana, de género, hipotensión y arritmia asociado al retiro de vasopresores, así como horas de retiro. Sofa, apache y aparatos de fallas y comorbilidades.

Variable	N	N *	Media	Error estándar de la media	Desv.E st.	Mínimo	Q1	Mediana
Genero	44	0	2.205	0.124	0.823	1.000	1.250	2.000
Vasopresores	44	0	1.5000	0.0762	0.5058	1.0000	1.0000	1.5000
Dosis	44	0	0.1695	0.0223	0.1481	0.0400	0.0400	0.1200
Hipotensión	44	0	1.8182	0.0588	0.3902	1.0000	2.0000	2.0000
Arritmia	44	0	1.7727	0.0639	0.4239	1.0000	2.0000	2.0000
Hora 1	44	0	1.8409	0.0558	0.3700	1.0000	2.0000	2.0000
Hora 2-4	44	0	1.8182	0.0588	0.3902	1.0000	2.0000	2.0000
Hora 5-8	43	1	1.9535	0.0325	0.2131	1.0000	2.0000	2.0000
Hora 9-12	44	0	1.9545	0.0318	0.2107	1.0000	2.0000	2.0000
Hora >12	44	0	1.9545	0.0318	0.2107	1.0000	2.0000	2.0000
Horas de destete	44	0	13.068	0.678	4.495	6.000	12.000	12.000
Apache	44	0	17.000	0.635	4.215	10.000	14.000	16.000
Sofa	44	0	7.750	0.502	3.328	3.000	5.250	7.000
Respiratorio	44	0	1.7273	0.0679	0.4505	1.0000	1.0000	2.0000
Urinario	44	0	1.7727	0.0639	0.4239	1.0000	2.0000	2.0000
gastrointestinal	44	0	1.6818	0.0710	0.4712	1.0000	1.0000	2.0000
Tejidos blandos	44	0	1.8864	0.0484	0.3210	1.0000	2.0000	2.0000
Neurologico	43	1	2.326	0.471	3.092	1.000	2.000	2.000
Diabetes	44	0	1.6136	0.0743	0.4925	1.0000	1.0000	2.0000
Hipertension	44	0	1.6818	0.0710	0.4712	1.0000	1.0000	2.0000
Enfermedad renal cronica	44	0	1.8409	0.0558	0.3700	1.0000	2.0000	2.0000
Otras	44	0	1.7045	0.0696	0.4615	1.0000	1.0000	2.0000
Defuncion	44	0	1.9545	0.0318	0.2107	1.0000	2.0000	2.0000

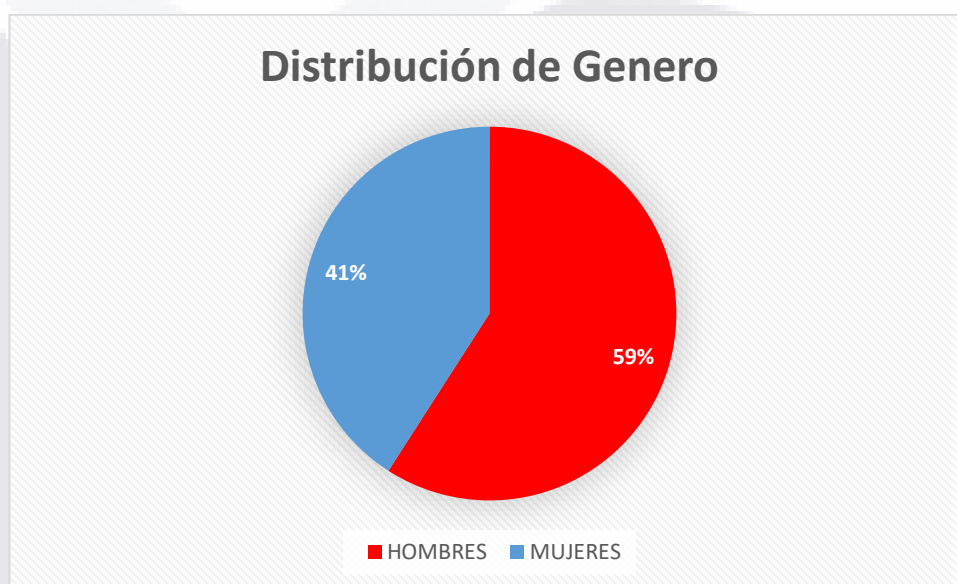
Tabla 6: La que describe la relación de cuartiles con el 75% del valor de los datos, observándose las mismas tendencias de asociación de hipotensión y arritmia al retiro de vasopresores.

Tabla 6. Con Q3 y Máximo

Variable	Q3	Máximo
Genero	3.000	3.000
Vasopresores	2.0000	2.0000
Dosis	0.2800	0.6000
Hipotensión	2.0000	2.0000
Arritmia	2.0000	2.0000
Hora 1	2.0000	2.0000
Hora 2-4	2.0000	2.0000
Hora 5-8	2.0000	2.0000
Hora 9-12	2.0000	2.0000
Hora >12	2.0000	2.0000
Horas de destete	13.500	28.000
Apache	20.000	26.000
Sofá	10.000	14.000
Respiratorio	2.0000	2.0000
Urinario	2.0000	2.0000
gastrointestinal	2.0000	2.0000
Tejidos blandos	2.0000	2.0000
Neurológico	2.000	22.000
Diabetes	2.0000	2.0000
Hipertensión	2.0000	2.0000
Enfermedad renal crónica	2.0000	2.0000
Otras	2.0000	2.0000
Defunción	2.0000	2.0000

3.3 Análisis Descriptivo

Género: La muestra del estudio consta de 44 pacientes con una distribución de género que se describe mediante una media de 2.205 y una desviación estándar de 0.823. Esto indica una ligera preponderancia hacia uno de los géneros, aunque la mediana se sitúa en 2, sugiriendo un equilibrio moderado entre hombres y mujeres.



Gráfica 1. Distribución de Género

Se observa la distribución según el género, siendo preponderante el grupo masculino con 59% ⁽²⁶⁾, frente al femenino con un 41% ⁽¹⁸⁾. Esto se debe a que el porcentaje de ingresos hospitalarios se asocia más al género masculino.

Vasopresores: La variable de vasopresores, con una media de 1.5000 y una desviación estándar de 0.5058, muestra una distribución equitativa entre los pacientes tratados con norepinefrina (valor 1) y vasopresina (valor 2).



Gráfica 2. Vasopresores

GRÁFICA 2.- El análisis de los datos referentes al uso de vasopresores muestra una distribución equitativa entre los dos tipos de medicamentos administrados: norepinefrina y vasopresina, con 22 casos (50%) cada uno. Esta igualdad en la prescripción se asocia, ya que para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes cumplían con la definición de choque séptico refractario, teniendo a ambos vasopresores en el manejo clínico de los pacientes en este estudio. La paridad indica una falta de preferencia por parte del equipo médico, lo que refleja protocolos de tratamiento establecidos.

Dosis: La dosis media administrada fue de 0.1695, con una desviación estándar de 0.1481. Esto sugiere una amplia variabilidad en las dosis administradas, aunque la mayor parte de las dosis se concentra cerca del valor de la mediana de 0.1200.

Hipotensión y Arritmia: La media de la incidencia de hipotensión es 1.8182 y la de arritmia es 1.7727, ambas con desviaciones estándar de aproximadamente 0.4. La mediana y los cuartiles indican que la mayoría de los pacientes no presentaron estas complicaciones, aunque una fracción considerable sí lo hizo.

Horas de Observación: Las medias de las horas de observación para diferentes intervalos (Hora 1, Hora 2-4, Hora 5-8, Hora 9-12, Hora >12) muestran valores muy cercanos a 2, lo que implica que la mayoría de los pacientes fueron observados continuamente en cada intervalo de tiempo considerado. (esperado en el área de terapia intensiva, donde el manejo es continuo y con registros horarios).

Horas de Destete: Las horas necesarias para el destete tienen una media de 13.068 horas y una desviación estándar de 4.495 horas. La mediana de 12 horas sugiere que, aunque algunos pacientes requirieron mucho más tiempo, la mayoría pudo ser destetada dentro de un día.

APACHE y SOFA: Los puntajes medios APACHE y SOFA son 17.000 y 7.750 respectivamente, indicando un nivel moderado de gravedad de la enfermedad en la muestra estudiada. La desviación estándar de 4.215 para APACHE y 3.328 para SOFA muestra una variabilidad considerable entre los pacientes.

3.4 Interpretación de Resultados

Complicaciones: La media cercana a 2 para las variables de hipotensión y arritmia sugiere que más de la mitad de los pacientes no experimentaron estas complicaciones. No obstante, la presencia de un porcentaje significativo de pacientes que sí las experimentaron se asoció al retiro en las primeras 4 horas con norepinefrina como agente inicial de retiro.

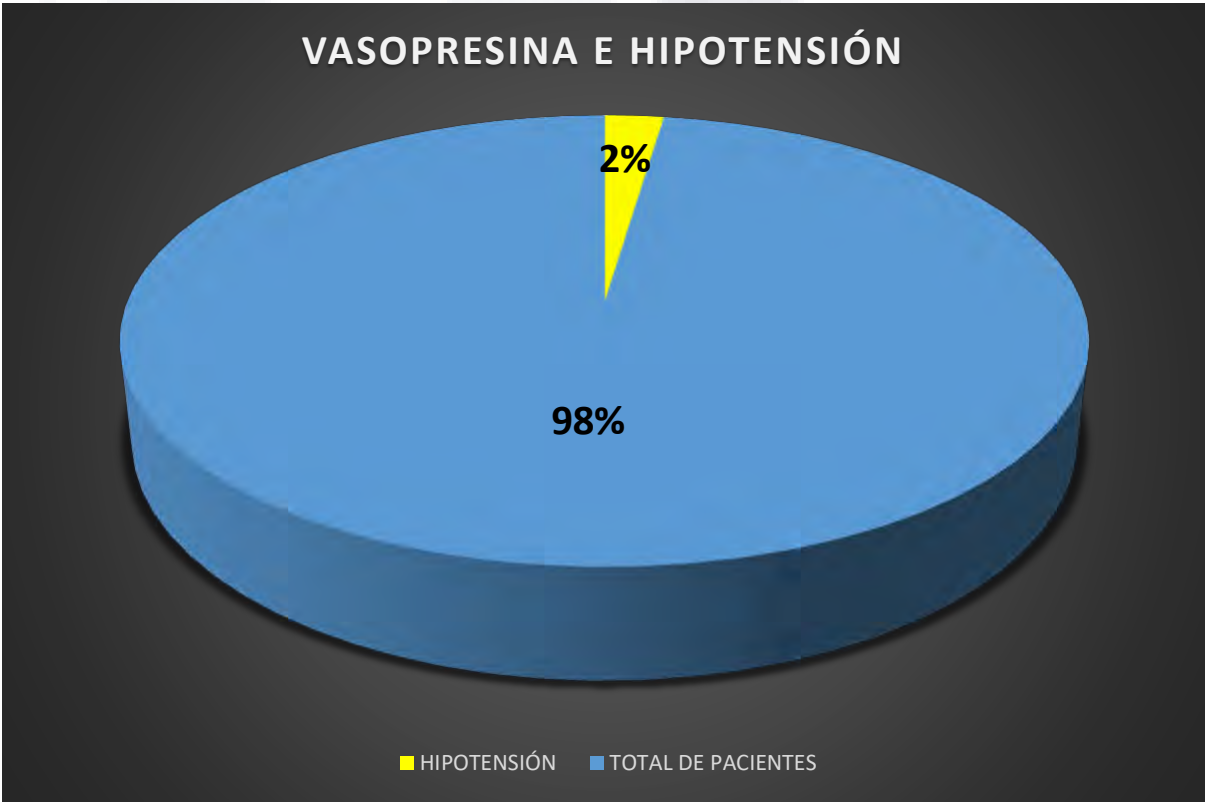
Horas de Destete: La variabilidad en las horas de destete (desviación estándar de 4.495) sugiere que mientras algunos pacientes responden rápidamente a la reducción de vasopresores, otros requieren mucho más tiempo. Esta diferencia puede estar influenciada por factores como el tipo de vasopresor utilizado, la gravedad inicial de la enfermedad (APACHE, SOFA) y la presencia de comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica).

Puntajes APACHE y SOFA: Los puntajes medios y sus desviaciones estándar indican que, los pacientes presentaban una condición crítica pero manejable. Estos puntajes son cruciales para ajustar los análisis posteriores y determinar si la severidad inicial de la enfermedad influye en los resultados observados, como el tiempo de destete y la incidencia de complicaciones.

Comorbilidades: Las medias y desviaciones estándar para diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica muestran una distribución equilibrada, aunque con una ligera predominancia de pacientes con estas condiciones (enfermedad renal crónica). Estas comorbilidades podrían influir en la respuesta al tratamiento y en la incidencia de complicaciones, y deben ser consideradas en los análisis multivariantes.

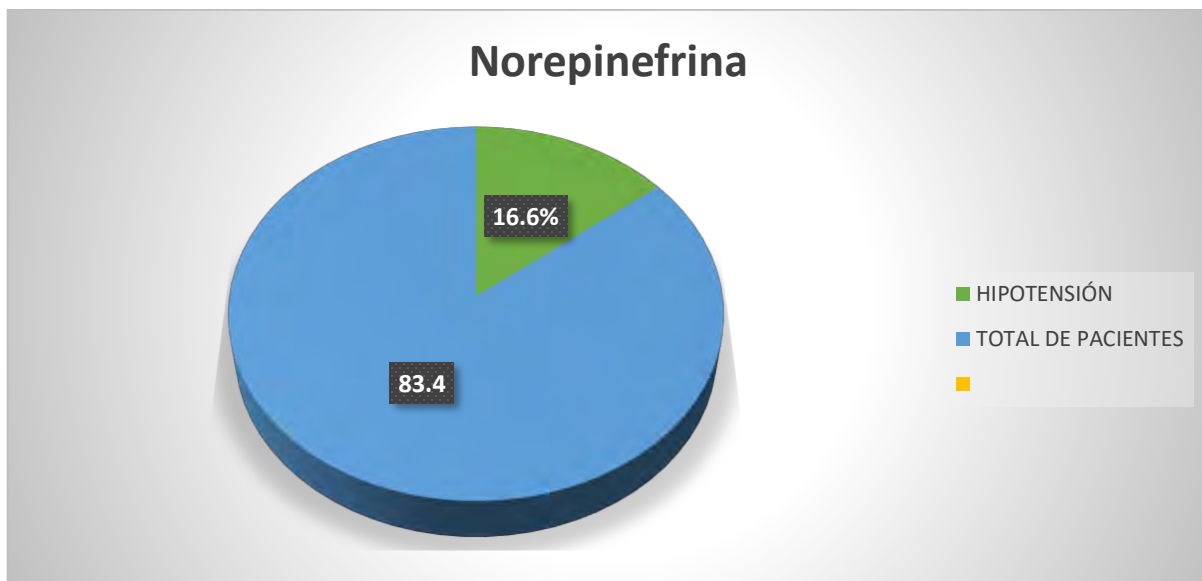
Correlación entre Hipotensión y Arritmia: La correlación de Pearson entre hipotensión y arritmia es de 0.166, con un valor p de 0.281. Esta correlación positiva baja sugiere que existe una relación débil entre la incidencia de hipotensión y la aparición de arritmias en los pacientes. El valor p, que es mayor a 0.05, indica que esta correlación no es estadísticamente significativa. Por lo tanto, no se puede concluir que la hipotensión esté directamente relacionada con la arritmia en la población estudiada.

Correlación entre Hipotensión y Vasopresores: La correlación de Pearson entre hipotensión y el tipo de vasopresor utilizado es de 0.354, con un valor p de 0.019. Esta correlación positiva moderada sugiere que el tipo de vasopresor utilizado está relacionado con la incidencia de hipotensión en los pacientes. El valor p menor a 0.05 indica que esta correlación es estadísticamente significativa, lo que sugiere que el uso de ciertos vasopresores puede influir en la aparición de hipotensión. Donde la vasopresina resulta presentar menor incidencia de hipotensión.



Gráfica 3. Vasopresina e hipotensión

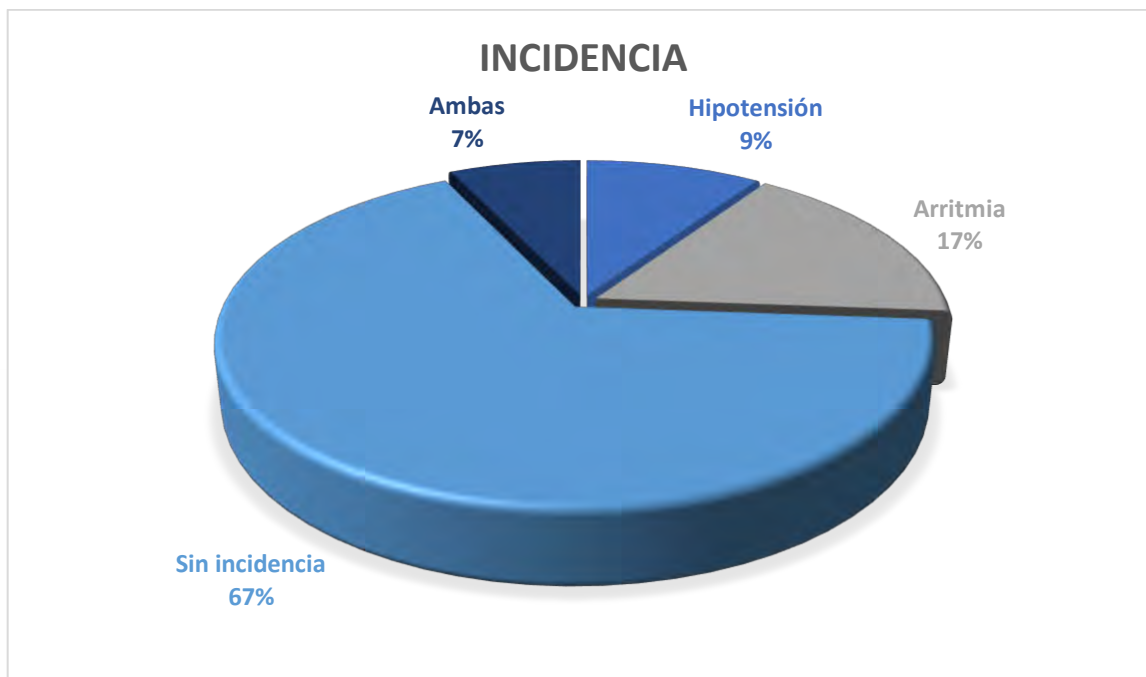
GRÁFICA 3 En esta gráfica se evidencia la proporción de pacientes que presentaron hipotensión relacionada al retiro inicial de vasopresina, siendo el 2% (1 paciente) del total de pacientes estudiados.



Gráfica 4. Norepinefrina

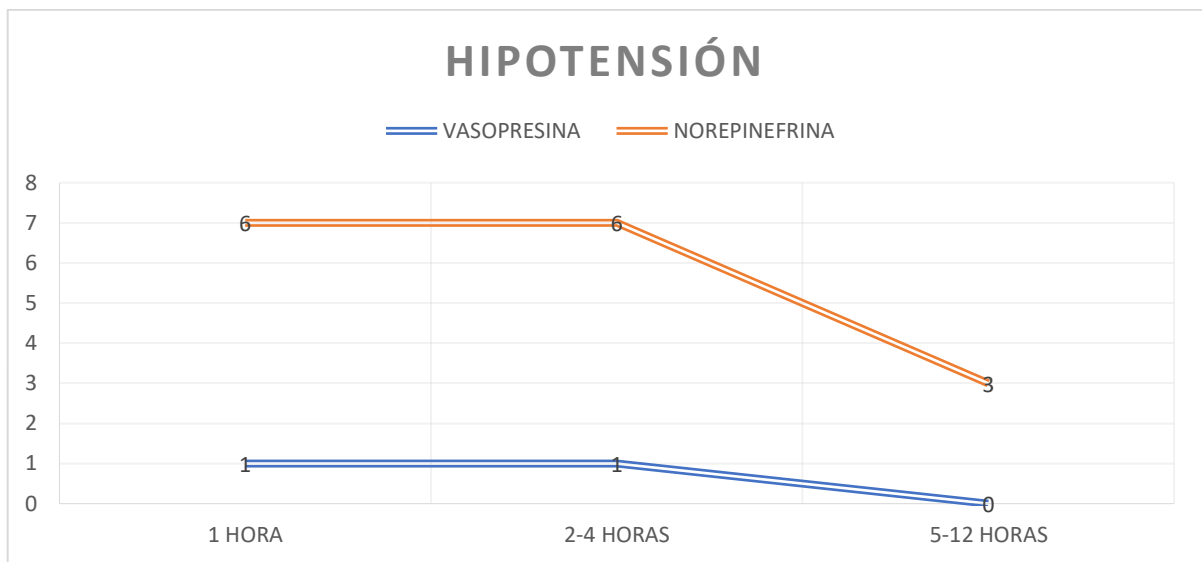
GRÁFICA 4 En esta gráfica se evidencia la proporción de pacientes que presentaron hipotensión relacionada al retiro inicial de Norepinefrina, siendo el 16.6% (7 pacientes) del total de pacientes estudiados. Esto se puede relacionar con parte de la fisiología del medicamento utilizado, altamente arritmogénico y asociado a efectos adrenérgicos alfa, lo que en el retiro pudiese perderse, ese efecto inmediato.

Correlación entre Arritmia y Vasopresores: La correlación de Pearson entre arritmia y vasopresores es de 0.108, con un valor p de 0.483. Esta correlación positiva muy baja indica que no hay una relación significativa entre el tipo de vasopresor utilizado y la aparición de arritmias. El valor p, que es considerablemente mayor a 0.05, confirma que esta correlación no es estadísticamente significativa. Por lo tanto, se puede concluir que el tipo de vasopresor utilizado no tiene un impacto directo sobre la incidencia de arritmias en los pacientes estudiados. Aunque la norepinefrina, por fisiología del medicamento, es más arritmogénica, no se concluye que esta sea significativamente la causa de mayores episodios al retirarse de forma inicial.



Gráfica 5. Incidencia de Hipotensión

GRÁFICA 5. El análisis de los datos de incidencia muestra que la mayoría de los pacientes, 28 de un total de 42 (66.7%), no presentaron ni hipotensión ni arritmia, indicando una baja incidencia de estas complicaciones en la población estudiada. Sin embargo, se registraron 7 casos (16.7%) de arritmia y 4 casos (9.5%) de hipotensión, mientras que 3 pacientes (7.1%) presentaron ambas condiciones. Estos hallazgos sugieren que, aunque la incidencia de estas complicaciones es relativamente baja, la arritmia es más frecuente que la hipotensión en esta muestra. La coexistencia de ambas complicaciones en algunos pacientes podría indicar una mayor vulnerabilidad o gravedad del estado clínico en esos casos específicos.



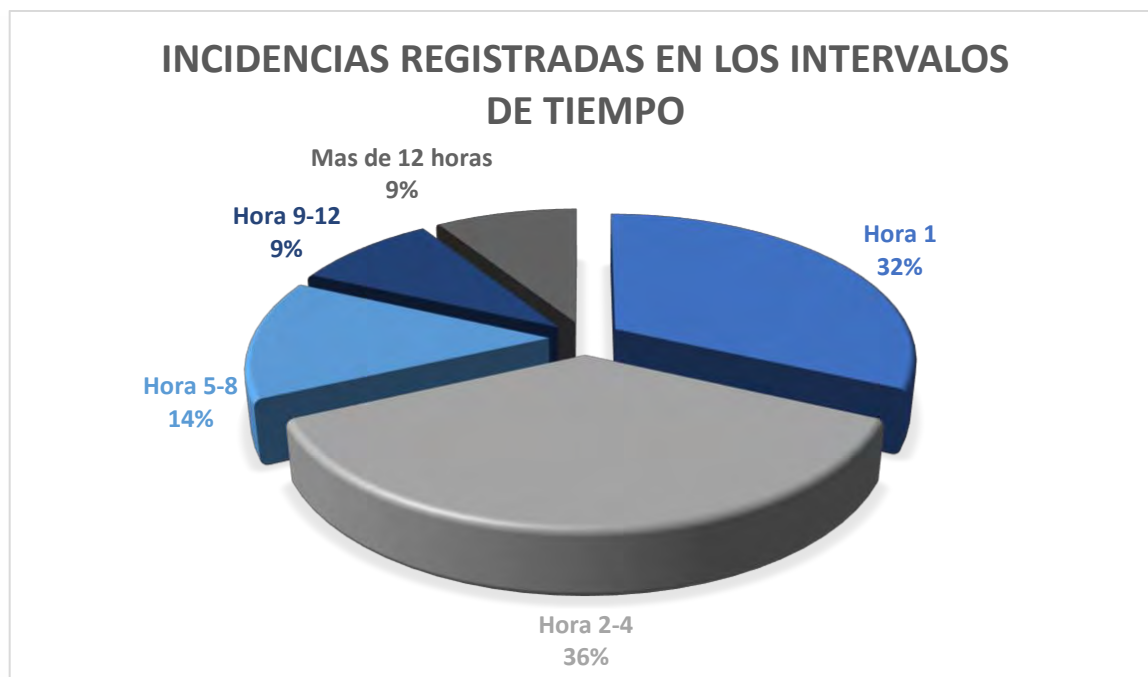
Gráfica 6. Asociación entre hipotensión y ambos vasopresores

GRÁFICA 6 Asociación entre hipotensión y ambos vasopresores según las horas de destete, obsérvese que la norepinefrina ha presentado mayor incidencia de hipotensión al igual que la vasopresina en las primeras 4 horas, según avanza el tiempo, el riesgo de desarrollo de hipotensión disminuye gradualmente. Pero siempre con más significancia al retirar la norepinefrina de forma inicial.

Correlación entre Horas de Destete y Otras Variables: La correlación de Pearson entre horas de destete e hipotensión es de -0.483 , con un valor p de 0.001 . Esta correlación negativa moderada a alta sugiere que un aumento en la incidencia de hipotensión está asociado con una disminución en el tiempo necesario para el destete de los vasopresores. El valor p menor a 0.05 indica que esta correlación es estadísticamente significativa. Esto podría implicar que los pacientes que desarrollan hipotensión pueden ser destetados más rápidamente, esto debido a ajustes en el tratamiento.

La correlación entre horas de destete y arritmia es de -0.040 , con un valor p de 0.794 . Esta correlación negativa muy baja sugiere que no hay una relación significativa entre la aparición de arritmias y el tiempo de destete. El valor p mayor a 0.05 confirma que esta correlación no es estadísticamente significativa. Por lo tanto, las arritmias no parecen influir en el tiempo necesario para el destete de los vasopresores.

Finalmente, la correlación entre horas de destete y vasopresores es de -0.240, con un valor p de 0.116. Esta correlación negativa baja sugiere que puede haber una ligera tendencia a que el tipo de vasopresor utilizado influya en el tiempo de destete, aunque esta relación no es fuerte. El valor p mayor a 0.05 indica que esta correlación no es estadísticamente significativa, sugiriendo que el tipo de vasopresor no tiene un impacto considerable en el tiempo de destete en la población estudiada.



Gráfica 7. Incidencias registradas en los intervalos de tiempo

GRÁFICO 7. El análisis de las incidencias registradas en los intervalos de tiempo revela que la mayor cantidad de complicaciones ocurre dentro de las primeras horas de tratamiento. En la primera hora, se reportaron 7 incidencias, que aumentaron ligeramente a 8 incidencias en el intervalo de 2 a 4 horas. Posteriormente, se observa una notable disminución en las incidencias, con solo 3 reportes entre las horas 5 y 8, y aún menos en los intervalos de 9 a 12 horas y más de 12 horas, ambos con 2 incidencias cada uno. Estos datos sugieren que el riesgo de complicaciones es más alto al inicio del tratamiento, lo que podría reflejar la fase crítica inicial de estabilización de los pacientes. La disminución de incidencias en las horas posteriores podría indicar una respuesta positiva al tratamiento y una estabilización gradual del estado clínico de los pacientes.

CAPITULO IV. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio sugieren que, pese a un riesgo bajo de desarrollo de cualquier evento adverso como los estudiados en esta tesis, el porcentaje de presentarse es de hasta un 27% en todos los casos. Como se observa en nuestros resultados, esto está asociado a que los pacientes se encuentran en recuperación de la patología aguda que los ingresó a un centro de cuidados intensivos, y el estado de perfusión en los órganos, así como inmunológico, se encuentra en mejores condiciones que el inicial.

Pese a este hecho, entendemos la importancia de búsqueda intencionada del desarrollo de cualquier anomalía al iniciar el weaning de vasopresores, encontrado en este estudio, que la hipotensión de rebote aumenta en pacientes con shock séptico en los que se retira gradualmente la norepinefrina antes que la vasopresina. Este hallazgo sugiere que una estrategia de retirada gradual que implique la interrupción de la vasopresina antes que la norepinefrina podría proporcionar un resultado óptimo entre los pacientes con shock séptico que reciben la combinación de estos vasopresores. Se observó un resultado consistente entre todos los estudios retrospectivos. Notandose asociacion entre un ensayo clínico aleatorizado incluido en esta revisión, Jeon K,(32) donde se mostró que la tasa de hipotensión de rebote aumentó cuando se redujo la dosis de norepinefrina antes de la de vasopresina, asi mismo es importante enfatizar que la mayoría de los estudios investigados hacen referencia a que la norepinefrina es el vasopresor ideal a retirar ya que se basan en las recoemndaciones inetrnacionales (no investigaciones) de las diferentes guias, pero los estudios serios y obejtivos han sido con muestras poco considerables asi como un grupo muy heterogeneo donde los sesgos son mayores; como podemos identificar en el estudio, uno de los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes con antecedentes de lesión renal establecida previo al proceso infeccioso, ya que se ha visto en otros referencias bibliográficas que este

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tipo de pacientes tiende a presentar mejor supervivencia al retirar la vasopresina de forma inicial por lo que se decidió no incluirlos para no sesgar el trabajo.

Por lo que una de las fortalezas de este trabajo se considera es la unificación de pacientes, siendo un estudio homogéneo, al ingresar exclusivamente pacientes sépticos sin otras patologías agudas asociadas, como las quirúrgicas o cardíacas, entre otras.

Otro punto observado se derivó del tiempo en que se presentó la hipotensión y/o arritmias. Justo como la mayoría de las investigaciones de las que se obtuvo acceso, en este estudio. Encontramos que la mayor asociación de estas complicaciones se presentó en las primeras horas del retiro gradual de cualquier vasopresor, siendo las primeras 6 a 12 horas la mayor frecuencia de estas. Por lo que es de suma importancia la monitorización individualizada en este tiempo, para evitar perpetuar cualquiera de estos eventos y que el paciente presente mayores complicaciones.

La dosis máxima de vasopresina fue de 0,04 UI/min en nuestro estudio y la dosis media de vasopresina fue de 0,04 o 0,05 UI/min, a diferencia de la norepinefrina con la dosis máxima de 0.1mcg/kg/min, lo que sugiere que un efecto de la dosis interfirió en la elección de los fármacos utilizados.

Como se sabe, la hipotensión se asocia con un mal resultado si ocurre temprano durante el curso del shock séptico. Cabe destacar que esto no se observa de manera consistente en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, se ha sugerido que se debe prevenir la aparición de hipotensión en pacientes de la UCI porque su efecto sobre los resultados de estos pacientes puede conllevar la muerte.

CONCLUSIONES

Basado en los datos recolectados y en el análisis realizado, se observa claramente una diferencia entre ambos vasopresores, norepinefrina o vasopresina, tiene más preponderancia con el desarrollo de hipotensión así como de arritmias.

Siendo la norepinefrina como agente vasoactivo que presenta una preponderancia al desarrollo de hipotensión en los pacientes que se recuperan de choque séptico, tomando en cuenta que según el número de participantes la incidencia de este es baja se sugiere que tanto la norepinefrina como la vasopresina pueden aumentar el riesgo de este evento adverso en pacientes críticamente enfermos. Respecto a las arritmias, los datos no muestran una relación significativa con ninguno de los dos vasopresores, indicando que otros factores podrían ser más determinantes en la aparición de estas complicaciones.

El análisis de correlaciones revela que la hipotensión tiene una relación significativa tanto con el tipo de vasopresor (norepinefrina) utilizado como con el tiempo de destete. La relación entre vasopresores e hipotensión indica que la selección del vasopresor puede ser crítica en el manejo de la presión arterial de los pacientes. La relación negativa entre hipotensión y tiempo de destete sugiere que la gestión adecuada de la presión arterial puede acelerar el proceso de destete.

En contraste, las arritmias no muestran una relación significativa con el tipo de vasopresor ni con el tiempo de destete, indicando que otros factores pueden ser más determinantes en la aparición de arritmias. En general, estos hallazgos destacan la importancia de considerar la incidencia de hipotensión en el manejo de pacientes bajo tratamiento con vasopresores, y la necesidad de estudios adicionales para explorar las causas subyacentes y las estrategias óptimas de tratamiento.

La distribución de género en la muestra estudiada indica una mayor proporción de pacientes cuyo género fue masculino ⁽²⁶⁾ en comparación con las mujeres ⁽¹⁸⁾. Esta distribución desigual está influenciada en la recolección de datos demográficos y la proporción de ingresos hospitalarios de forma usual en dicho centro de estudios. El uso de vasopresores estuvo equilibrado entre norepinefrina y vasopresina, con 22 pacientes recibiendo cada uno de estos medicamentos. Este hallazgo sugiere que ambos vasopresores se utilizan con igual frecuencia en el manejo de pacientes críticos en la muestra estudiada. La elección entre norepinefrina y vasopresina puede depender de diversos factores clínicos específicos de cada paciente, incluyendo la respuesta al tratamiento y las condiciones subyacentes.

En cuanto a las complicaciones, se registraron 4 casos de hipotensión y 7 casos de arritmia. La mayoría de los pacientes ⁽²⁸⁾ no presentó ninguna incidencia, mientras que 3 pacientes experimentaron ambas complicaciones. Estos resultados subrayan que, aunque las complicaciones son relativamente comunes en pacientes críticos, la mayoría de los pacientes en este estudio no presentó incidencias significativas. Sin embargo, la ocurrencia de arritmias fue más frecuente que la de hipotensión, lo que sugiere que la monitorización y manejo de arritmias puede ser un aspecto crítico en el cuidado de estos pacientes.

El análisis de las incidencias registradas a lo largo del tiempo revela que la mayor cantidad de complicaciones ocurrió dentro de las primeras horas del tratamiento. Se reportaron 7 incidencias en la primera hora y 8 en el intervalo de 2 a 4 horas. Posteriormente, hubo una disminución notable en las incidencias, con 3 reportes entre las horas 5 y 8, y solo 2 reportes en los intervalos de 9 a 12 horas y más de 12 horas. Este patrón indica que el periodo inicial de tratamiento es el más crítico para la aparición de complicaciones, subrayando la importancia de una vigilancia intensiva durante las primeras horas tras la administración de vasopresores.

El análisis de correlaciones muestra que existe una correlación positiva significativa entre el uso de vasopresores y la incidencia de hipotensión ($r=0.354$, $p=0.019$), así

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

como una correlación negativa significativa entre las horas de destete y la incidencia de hipotensión ($r=-0.483$, $p=0.001$). Estos resultados sugieren que un periodo de destete más prolongado podría estar relacionado con una menor incidencia de esta complicación. Además, se encontró una correlación negativa significativa entre el puntaje APACHE y la mortalidad ($r=-0.419$, $p=0.005$), lo que indica que los pacientes con puntajes APACHE más altos tienen una mayor probabilidad de mortalidad.

Las conclusiones de este estudio tienen varias implicaciones clínicas. La alta incidencia de complicaciones durante las primeras horas de tratamiento destaca la necesidad de una monitorización y manejo intensivo de los pacientes críticos inmediatamente después de la administración de vasopresores.

La correlación entre el uso de vasopresores y la incidencia de hipotensión sugiere que los clínicos deben estar particularmente atentos a la aparición de hipotensión en pacientes que reciben estos medicamentos.

Además, la correlación entre las horas de destete y la incidencia de hipotensión sugiere que un enfoque gradual y bien planificado para el destete de vasopresores puede ayudar a minimizar el riesgo de complicaciones. Finalmente, la asociación entre los puntajes APACHE y la mortalidad refuerza la utilidad de esta herramienta para predecir los resultados de los pacientes y planificar intervenciones adecuadas. Con base en los resultados, la vasopresina parece presentar menores complicaciones en términos de arritmias en comparación con la norepinefrina. Así como sobre la incidencia de hipotensión.

La mayoría de las complicaciones ocurrieron dentro de las primeras 4 horas, lo que indica que este es el período crítico para el retiro de los vasopresores.

Factor Económico Hospitalario:

Monitorización Intensiva: La necesidad de una vigilancia intensiva durante las primeras 4 horas es crucial ante el retiro de cualquier vasopresor, costo que no cambia en el ámbito hospitalario, al menos en la terapia intensiva ya que es parte de los protocolos utilizados con regularidad en cada terapia intensiva del país, se debe tener un protocolo estricto de cual vasopresor destetar de forma inicial ya que los episodios de hipotensión genera mayor costo hospitalario así como el uso de equipos de monitoreo avanzado.

Tratamiento de Complicaciones: El tratamiento de hipotensión y arritmias incluye el uso de medicamentos adicionales y posiblemente procedimientos médicos, lo que incrementa los costos.

Duración de la Estancia en la UCI: Un retiro más prolongado de los vasopresores puede resultar en una mayor estancia en la UCI, lo que se traduce en mayores costos debido al uso continuo de recursos intensivos.

Conclusión Económica:

El retiro de vasopresores dentro de las primeras 4 horas requiere una inversión significativa en términos de monitorización y tratamiento de complicaciones. La vasopresina, con menores incidencias de arritmias e hipotensión, puede presentar una ventaja económica al reducir potencialmente los costos asociados con el manejo de esta complicación específica.

Como punto final, en este estudio, identificamos la necesidad de continuar con las investigaciones, así como aumentar el número de muestra incrementar la significancia de los resultados, de así serlo, proponer un algoritmo de retiro de vasopresores en este ámbito exclusivo.

Recomendaciones

Basado en los resultados obtenidos, se recomienda priorizar el uso de vasopresina sobre la norepinefrina para el retiro de forma inicial de los vasopresores en pacientes que se recuperan de un estado de choque séptico. Como se evidencia la vasopresina presentan incidencia mas baja de hipotensión, así como una menor incidencia de arritmias. Este hallazgo es significativo ya que las arritmias e hipotensión pueden complicar el manejo del paciente y aumentar el riesgo de eventos adversos. Por lo tanto, el retiro inicial de vasopresina puede traducirse en un manejo más seguro y eficiente, minimizando las complicaciones asociadas con el retiro del vasopresor.

1. Protocolo de Monitoreo Intensivo:

Es esencial implementar un protocolo de monitoreo intensivo durante las primeras 4 horas del retiro de vasopresores, ya que este período ha demostrado ser crítico para la ocurrencia de complicaciones. La vigilancia estricta y continua es crucial para identificar y tratar cualquier signo de hipotensión o arritmia de manera oportuna. Este protocolo debe incluir el monitoreo continuo de signos vitales, evaluaciones frecuentes de parámetros hemodinámicos, y la presencia de personal médico y de enfermería capacitado para intervenir rápidamente ante cualquier complicación. La pronta detección y manejo de estas complicaciones puede mejorar significativamente los resultados clínicos y reducir la morbilidad asociada.

2. Capacitación del Personal de Salud:

Para asegurar la implementación efectiva de estos protocolos, es fundamental que todo el personal de salud involucrado en el manejo y retiro de vasopresores reciba capacitación regular sobre las mejores prácticas y protocolos actualizados. La

formación debe enfocarse en el reconocimiento temprano de signos y síntomas de complicaciones, el uso adecuado de equipos de monitoreo y tecnologías de soporte, y los procedimientos de emergencia para el manejo de hipotensión y arritmias. Un personal bien capacitado es clave para garantizar la seguridad del paciente y la eficacia del tratamiento.

3. Estrategias de Minimización de Complicaciones:

Desarrollar e implementar estrategias específicas para minimizar las complicaciones durante el retiro de vasopresores es una recomendación importante. Estas estrategias pueden incluir el ajuste gradual y cuidadoso de la dosis de vasopresores, el uso concomitante de otros medicamentos que puedan estabilizar la presión arterial y el ritmo cardíaco, y la evaluación preemptiva de factores de riesgo individuales del paciente. Personalizar el plan de retiro basado en las características y necesidades específicas de cada paciente puede reducir significativamente el riesgo de complicaciones.

4. Evaluación Económica y Gestión de Recursos:

Realizar una evaluación económica detallada para entender el impacto financiero del manejo y retiro de vasopresores es crucial. Los hospitales deben analizar los costos asociados con el uso de diferentes vasopresores, considerando no solo el precio de los medicamentos, sino también los costos relacionados con las complicaciones y el tiempo adicional en cuidados intensivos. Desarrollar un presupuesto y un plan de recursos que permita una asignación eficiente y sostenible de los recursos hospitalarios es esencial. Además, se deben considerar inversiones en tecnologías avanzadas de monitoreo y en el entrenamiento continuo del personal para mejorar la calidad del cuidado y reducir complicaciones a largo plazo.

5. Investigación Continua y Adaptación:

Se recomienda llevar a cabo estudios adicionales y revisiones periódicas de las prácticas clínicas relacionadas con el uso de vasopresores. Esto incluye realizar estudios comparativos entre diferentes vasopresores en diversas poblaciones de pacientes, monitorear y evaluar continuamente los resultados de los protocolos implementados para hacer los ajustes necesarios, y colaborar con otras instituciones para compartir conocimientos y prácticas exitosas. La investigación continua y la adaptación basada en los hallazgos más recientes son fundamentales para mejorar las prácticas clínicas y los resultados del paciente.

6. Desarrollo de Guías Clínicas:

Finalmente, se sugiere la creación de guías clínicas basadas en evidencia que detallen los pasos específicos para el uso y retiro de vasopresores. Estas guías deben incluir recomendaciones claras y concisas para el manejo de pacientes bajo tratamiento con vasopresores, ser accesibles para todo el personal de salud involucrado en el proceso, y estar actualizadas regularmente con los últimos hallazgos de la investigación y las mejores prácticas clínicas. La implementación de guías clínicas puede estandarizar el cuidado, mejorar la consistencia en la práctica clínica y asegurar que los pacientes reciban el mejor tratamiento posible basado en la evidencia más reciente.

GLOSARIO

ADENOSIN TRIFOSFATO: Sustancia de las células vivas que proporciona la energía necesaria para muchos procesos metabólicos y participa en la elaboración de ARN.

CELULAS DENDRITICAS: Tipo especial de célula inmunitaria que se encuentra en los tejidos, como la piel, y estimula las respuestas inmunitarias al presentar antígenos en su superficie a otras células del sistema inmunitario.

COAGULOPATIA: La coagulopatía es una afección en la que se altera la capacidad de la sangre para coagular (formar coágulos). Conduce a una tendencia a un sangrado prolongado o excesivo y ocurre espontáneamente o después de una lesión.

DOPPLER TISULAR: técnica no invasiva que permite analizar la función diastólica mediante el registro de la velocidad de estiramiento miocárdica en el eje longitudinal.

OXIDO NITRICO: molécula de señalización gaseosa esencial en numerosos procesos fisiológicos y patológicos dentro del cuerpo humano, desempeñando un papel crucial en el sistema cardiovascular, el sistema nervioso y el sistema inmunológico.

PRESION ARTERIAL MEDIA: el promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco. Este parámetro refleja la perfusión constante que reciben los diferentes órganos para su correcto funcionamiento.

RADICALES LIBRES: Tipo de molécula inestable que se elabora durante el metabolismo normal de las células (cambios químicos que ocurren en una célula)

SHOCK SEPTICO: Infección generalizada que ocasiona insuficiencia orgánica y caída de la presión sanguínea a niveles peligrosos.

WEANING: destete o retiro, en el contexto de vasopresores, retiro de vasopresores.

REFERECIA BIBLIOGRAFÍA

1. Laura Evans, Andrew Rhodes, Waleed Alhazzani, Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021, European society of intensive care medicine and the society of critical care medicine.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third international consensus Definitions for sepsis and septic shock (sepsis 3) JAMA.2016;315:801-810.
3. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol.2010;10:826-837.
4. Bauzá Martinez J, Aletti, Pinto BB, Ribas V, Odena MA, Diaz R, et al. Proteolysis in septic shock patients: plasma peptidomic patterns are associated whit mortality. Br J Anaesth. 2018; 121:1065-1074.
5. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. Intensive Care Med. 2006;32:2077.
6. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am J Resp Crit Care Med. 2006;173:256-63.
7. R. Carrillo Esper, J. Tapia Jurado, E.E. Montalvo Javé, C.A. Peña Pérezze, M.J. Kim Koh, Álvaro R. Jaime Limón. Bases moleculares de la sepsis, artiuclo de revisión. Vol. 57, N°3 Mayo-Junio 2014
8. Schottmueller H. Wesen und Behandlung der Sepsis (The nature and therapy of sepsis). Inn Med. 1914;31:257-80 (In German).
9. Kumar A, Parrillo J. Shock: classification, pathophysiolo- gy, and approach to management. In: Parrillo JE, Dellinger RP, editors. Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult. 3rd edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. P. 377-422.
10. Beasley D, Schwartz JH, Brenner BM. Interleukin 1 induces prolonged L-arginine-dependent cyclic guanosine monophosphate and nitrite production in rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest. 1991;87:602-8.
11. Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabrilove JL, Wong GY, Kempin SJ, et al. Clinical pharmacology of recombi- nant human tumor necrosis factor in patients with advan- ced cancer. J Clin Oncol. 1987;5:1942-51.

12. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *CHEST*. 1997;112:321S-329S.
13. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest*. 1988;81:1162-72.
14. Van der Poll T, Buller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, van Deventer SJ, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med*. 1990;322:1622-27.
15. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani, M.M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.*, 43 (2016), pp. 304-377
16. L.E. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani, M. Antonelli, C.M. Coopersmith, C. French, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med.*, 49 (2021), pp. 1066-1143
17. M. Borges, P. Vidal, M. Aranda. Código Sepsis. Manual Código Sepsis, 1.a ed., D. De Backer, M. Cecconi, J. Lipman, F. Machado, S.N. Myatra, M. Ostermann, *et al*. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Int Care Med.*, 45 (2019), pp. 420-433
18. J.L. Vincent, M. Singer, S. Einav, R. Moreno, J. Wendon, J.L. Teboul, S.S.C. Equilibrating, *et al*. guidelines with individualized care. *Crit Care.*, 25 (2021), pp. 397 <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03813-0> |
19. Deutschman Cs, Hellman J, Ferrer Roca R, De Backer D, Coopersmith CM. The surviving sepsis Campaign: Basic/ Translational Science Research Priorities. *Crit Care Med*. 2020; 48:1217-1232
20. Osterud B, Bjorklid E. the tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin thromb Hemost*. 2001;27:605-617.
21. F. Van Haren. Personalised fluid resuscitation in the ICU: still a fluid concept. *Crit Care.*, 21 (2017), pp. 313 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1909-5>
22. M. Malbrain, N. Van Regenmortel, B. Saugel, B. De Tavernier, P.J. Van Gaal, O. Joannes-Boyau, *et al*. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.*, 8 (2018), pp. 66

23. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic. Implications for Diagnosis and Management. *Chest*. 2016 Jan;149(1):252-61. doi: 10.1378/chest.15-1703.
24. Vincent JL, De Backer D. Saline versus balanced solutions: are clinical trials comparing two crystalloid solutions really needed? *Crit Care*. 2016;20(1):250.
25. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrkens J, Myburgh J, Psirides A, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701–10.
26. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chlorideliberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566–72.
27. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, doubleblind crossover study on the effects of 1-L infusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (voluven) and a balanced solution (Plasma Volume Redibag) on blood volume, renal blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2014;259(5):881–7.
28. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Bakker J. Should we start vasopressors very early in septic shock? *J Thorac Dis*. 2020;12:3893-6.
29. Nandhabalan P, Ioannou N, Meadows C, Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit Care*. 2018;22:215.
30. Y. Sakr, K. Reinhart, J.L. Vincent, C.L. Sprung, R. Moreno, V.M. Ranieri, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Crit Care Med.*, 34 (2006), pp. 589-597 <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000201896.45809.E3>
31. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46:997-1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
32. Jeon K, Song J-U, Chung CR, Yang JH, Suh GY. Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS). *Crit Care Lond Engl*. 2018 May;22(1):131.
33. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care*. 2014;18:532.

34. B.E. Menich, T.A. Miano, G.P. Patel, D.A. Hammond. Norepinephrine and Vasopressin Compared With Norepinephrine and Epinephrine in Adults With Septic Shock. *Ann Pharmacother.*, 53 (2019), pp. 877-885
<http://dx.doi.org/10.1177/1060028019843664>
35. D.W. Landry, H.R. Levin, E.M. Gallant, R.C. Ashton Jr., S. Seo, D'Alessandro, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.*, 95 (1997), pp. 1122-1125 <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.95.5.1122>
36. B.M. Patel, D.R. Chittock, J.A. Russell, K.R. Walley. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology.*, 96 (2002), pp. 576-582 <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200203000-00011>
37. J.A. Russell, K.R. Walley, J. Singer, A.C. Gordon, P.C. Hébert, D.J. Cooper, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.*, 358 (2008), pp. 877-887 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067373> Medline
38. A.C. Gordon, A.J. Mason, N. Thirunavukkarasu, G.D. Perkins, M. Cecconi, M. Cepkova, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA.*, 316 (2016), pp. 509-518 doi.org/10.1001/jama.2016.10485
39. C.L. Holmes, K.R. Walley, D.R. Chittock, T. Lehman, J.A. Russell. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med.*, 27 (2001), pp. 1416-1421 <http://dx.doi.org/10.1007/s001340101014>
40. M. Nagendran, J.A. Russell, K.R. Walley, S.J. Brett, G.D. Perkins, L. Hajjar, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.*, 45 (2019), pp. 844-855 <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05620-2>
41. J. Albanèse, M. Leone, A. Delmas, C. Martin. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.*, 33 (2005), pp. 1897-1902 <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000178182.37639.d6> | Medline
42. A. Morelli, C. Ertmer, M. Lange, M. Dünser, S. Rehberg, H. Van Aken, et al. Effects of shortterm simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth.*, 100 (2008), pp. 494-503 <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen017> | Medline

43. Z.M. Liu, J. Chen, Q. Kou, Q. Lin, X. Huang, Z. Tang, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med.*, 44 (2018), pp. 1816-1825 <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5267-9> | Medline[31]
44. L. Huang, S. Zhang, W. Chang, F. Xia, S. Liu, Y. Yang, et al. Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.*, 20 (2020), pp. 58 <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-020-00965-4> | Medline
45. Cheng L, Yan J, Han S, Chen Q, Chen M, Jiang H, et al. Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2019;23(1):168. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2427-4>
46. J.A. Russell, J.L. Vincent, A.L. Kjølbye, H. Olsson, A. Blemings, H. Spapen, *et al.* Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care.*, 21 (2017), pp. 213 <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1798-7>
47. P.F. Laterre, S.M. Berry, A. Blemings, J.E. Carlsen, B. François, T. Graves, *et al.* Effect of selepressin vs placebo on ventilator-and vasopressor-free days in patients with septic shock: The SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA.*, 322 (2019), pp. 1476-1485 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.14607>
48. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20:249-60.
49. R.R. Ruffolo, T.A. Spradlin, G.D. Pollock, J.E. Waddell, P.J. Murphy. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther.*, 219 (1981), pp. 447-452.
50. J.L. Vincent, P. Van der Linden, M. Domb, S. Bleicic, G. Azimi, A. Bernard. Dopamine compared with dobutamine in experimental septic shock: relevance to fluid administration. *Anesth Analg.*, 66 (1987), pp. 565-571
51. R. Nevière, D. Mathieu, J.L. Chagnon, N. Lebleu, F. Wattel. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J*

- Respir Crit Care Med., 154 (1996), pp. 1684-1688
<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970355>
52. Carrillo-Esper R, Leal-Gaxiola P. Actualidades de fármacos vasopresores e inotrópicos en anestesia. *Rev Mex Anesthesiol.* 2009;32:S74-76.
53. Overgaard CB, Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;118:1047-56.
54. D. Barraud, V. Faivre, T. Damy, S. Welschbillig, E. Gayat, C. Heymes, *et al.* Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med.*, 35 (2007), pp. 1376-1382 [10.1097/01.CCM.0000261889.18102.84](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000261889.18102.84)
55. A.C. Gordon, G.D. Perkins, M. Singer, D.F. McAuley, R.M. Orme, S. Santhakumaran, *et al.* Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med.*, 375 (2016), pp. 1638-1648
doi.org/10.1056/NEJMoa1609409
56. D.B. Antcliffe, S. Santhakumaran, R.M.L. Orme, J.K. Ward, F. Al-Beidh, K. O'Dea, *et al.* Levosimendan in septic shock in patients with biochemical evidence of cardiac dysfunction: a subgroup analysis of the LeoPARDS randomised trial. *Intensive Care Med.*, 45 (2019), pp. 1392-1400 doi.org/10.1007/s00134-019-05731-w
57. W. Chang, J.F. Xie, J.Y. Xu, Y. Yang. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials *BMJ Open.*, 8 (2018), pp. e019338. doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019338
58. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, *et al.* Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth.* 2018;120:517-24.
59. L. Cheng, J. Yan, S. Han, Q. Chen, M. Chen, H. Jiang, *et al.* Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.*, 23 (2019), pp. 168 / doi.org/10.1186/s13054-019-2427-4
60. D. Annane, P. Vignon, A. Renault, P.E. Bollaert, C. Charpentier, C. Martin, *et al.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.*, 370 (2007), pp. 676-68
61. De Backer D, Pinsky M. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? *Br J Anaesth.* 2018;120:421-4.

62. G.A. Ospina-Tascón, G. Hernandez, I. Alvarez, L.E. Calderón-Tapia, R. Manzano-Nunez, A.I. Sánchez-Ortiz, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care.*, 24 (2020), pp. 52 <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2756-3> | Medline
63. D. Colon Hidalgo, J. Patel, D. Masic, D. Park, M.A. Rech. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care.*, 55 (2020), pp. 145-148 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.11.004> | Medline
64. L.P. Black, M.A. Puskarich, C. Smotherman, T. Miller, R. Fernandez, F.W. Guirgis Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock *J Am Coll Emerg Physicians Open.*, 1 (2020), pp. 222-230 <http://dx.doi.org/10.1002/emp2.12060> | Medline
65. Y. Li, H. Li, D. Zhang. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.*, 24 (2020), pp. 48 <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03204-x>
66. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-89.
67. LiY, LiH, ZhangD. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24:488
68. Drayton A. Hammond, Rush University Medical Center, Department of Pharmacy, 1653 West Congress Parkway, Chicago, IL 60612, USA./Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock / DOI: 10.1177/0885066617714209 journals.sagepub.com/home/jic
69. Suh GJ, Shin TG, Kwon WY, Kim K, Jo YH, Choi SH, Chung SP, Kim WY; for the Korean Shock Society Investigators. Hemodynamic management of septic shock: beyond the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Clin Exp Emerg Med* 2023;10(3):255-264./ <https://doi.org/10.15441/ceem.23.065>
70. Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE, Benítez-Mejía JF, Correa-Ruiz S, Restrepo-López JS, Moreno-Gutiérrez PA, et al. Trends of vasopressor use in intensive care units in Colombia. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2021;49:e996
71. Seth R. Bauer PharmD, Joseph J. Aloï PharmD, Christine L. Ahrens PharmD, Jun-Yen Yeh PhD, Daniel A. Culver DO, Anita J. Reddy MD: Discontinuation of vasopressin before norepinephrine increases the incidence of hypotension in

- patients recovering from septic shock: A retrospective cohort study *Journal of Critical Care* (2010) 25, 362.e7–362.e1
72. Kyeongman Jeon, Jae-Uk Song, Chi Ryang Chung, Jeong Hoon Yang and Gee Young Suh Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS) Jeon et al. *Critical Care* (2018) 22:131 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2034-9>
73. Gretchen L. Sacha¹; Simon W. Lam¹; Abhijit Duggal²; Heather Torbic,¹; Anita J. Reddy,²; Seth R. Bauer; Hypotension Risk Based on Vasoactive Agent Discontinuation Order in Patients in the Recovery Phase of Septic Shock; the Society of Critical Care Medicine's 2017 Critical Care Congress, January 23, 2017.
74. Hernández Shampiere Roberto, Mendoza López Christian Paulina, 2018, *Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta*, editorial McGrawHill.



ANEXO A. TESIS SE PUBLICARA EN LA REVISTA DE TERAPIA INTENSIVA DEL COLEGIO MEXICANO DE MEDICINA CRITICA. PRELIMINAR DEL ARTIRUCULO CON CORRECCIONES.

Tema de investigación

Med Crit. 2024;38(6):00-31

doi: 00.00000/000000

Código QR

Incidencia de hipotensión y arritmias tras la suspensión de vasopresores en pacientes con mejoría de choque séptico

Incidence of hypotension and arrhythmias after vasopressor discontinuation in patients with improvement in septic shock
Incidência de hipotensão e arritmias após a suspensão de vasopressores em pacientes com melhora do choque séptico

Gabriela Rubí de los Santos Albores,*† Roberto Alejandro Castillo González,*‡ Edmundo Israel Roque Arellano,§
Jesuhá André Muñetón Arellano,§ Eduardo Rodríguez Bautista,§ German Ernesto Venegas Zambrano§

RESUMEN

Introducción: ante el desarrollo de choque séptico mucho se ha estudiado sobre cuándo usar vasopresores, esteroides y escalonamiento antibiótico, pero poco sobre el paciente que se recupera del estado de choque y el retiro del vasopresor ideal, así como cuál causa menos complicaciones.

Objetivo: determinar qué agente vasopresor se asocia a mayor desarrollo de hipotensión o arritmias al iniciar el retiro de estos.

Material y métodos: estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico. Muestra total de 44 pacientes en un hospital de tercer nivel, con diagnóstico de choque séptico en vías de recuperación, de los cuales 22 pacientes se retiraron inicialmente de norepinefrina y 22 de vasopresina. El 59.1% (n = 26) fueron hombres y 40.9% (n = 18) mujeres, ambas con comorbilidades asociadas a hipertensión y diabetes como la forma más frecuente.

Resultados: se estudiaron un total de 42 pacientes, ya que dos de los integrantes iniciales fallecieron al tercer día de la suspensión de las aminas. El resultado primario fue el desarrollo de hipotensión clínicamente significativa después de la interrupción de la vasopresina o norepinefrina, así como el desarrollo de arritmias. Hipotensión se presentó en 19.04% (n = 8) del total de pacientes, arritmias en 23.80% (n = 10); la asociación de hipotensión con norepinefrina fue 16.6% (n = 7), vasopresina 2.38% (n = 1); arritmias y norepinefrina 14.28% (n = 6), vasopresina 9.52% (n = 4), con un valor estadístico de p = 0.01 (IC95%: -534.09-552.09).

Conclusiones: se corrobora la hipótesis de que la vasopresina es menos arritmogénica y causa menor alteración del estado hemodinámico al retirarse de forma inicial, en pacientes que se recuperan del estado de choque séptico.

Palabras clave: choque séptico, vasopresina, norepinefrina, arritmias.

Conclusions: the hypothesis that vasopressin is less arrhythmogenic and causes less alteration of the hemodynamic state when initially withdrawn is corroborated, in patients who recover from septic shock.

Keywords: septic shock, vasopressin, norepinephrine, arrhythmias.

RESUMO

Introdução: dado o desenvolvimento do choque séptico, muito tem sido estudado sobre quando usar vasopressores, esteroides e escalonamento de antibióticos, mas pouco tem sido estudado sobre o paciente que está se recuperando do choque e a retirada do vasopressor ideal, bem como qual causa menos complicações.

Objetivo: determinar qual agente vasopressor está mais associado ao desenvolvimento de hipotensão ou arritmias ao iniciar sua retirada.

Material e métodos: estudo prospectivo, randomizado, unicêntrico, amostra total de 44 pacientes internados em um hospital terciário com diagnóstico de choque séptico em processo de recuperação, dos quais 22 pacientes receberam inicialmente norepinefrina e 22 vasopressina. 59.1% eram do sexo masculino (n = 26) e 40.9% do sexo feminino (n = 18), ambos com comorbidades associadas à hipertensão e ao diabetes como a forma mais frequente.

Resultados: um total de 42 pacientes foi estudado, pois dois dos membros morreram no terceiro dia de retirada da amina. O resultado primário foi o desenvolvimento de hipotensão clínicamente significativa após a interrupção da vasopressina ou da norepinefrina, bem como o desenvolvimento de arritmias. Observa-se que a hipotensão estava presente em 19.04% do total de pacientes (n = 8), arritmias em 23.80% do total (n = 10), a associação de hipotensão com norepinefrina foi de 16.6% (n = 7), vasopressina 2.38% (n = 1), arritmias e norepinefrina 14.28% (n = 6), vasopressina 9.52% (n = 4), com um valor estatístico de p: 0.01, com IC de -534.09 (limite inferior) a 552.09 (limite superior).

Conclusões: a hipótese de que a vasopressina é menos arritmogénica e causa menos alteração do estado hemodinâmico na retirada inicial em pacientes que se recuperam de choque séptico é corroborada.

Palavras-chave: choque séptico, vasopressina, norepinefrina, arritmias.

ABSTRACT

Introduction: in the face of the development of septic shock, much has been studied about when to use vasopressors, steroids and antibiotic escalation, but little has been studied about the patient recovering from shock and the ideal vasopressor withdrawal, as well as which one causes fewer complications.

Objective: to determine which vasopressor agent is associated with the development of hypotension or arrhythmias when initially withdrawing them.

Material and methods: prospective, randomized, single-center study, total sample of 44 patients in a third level hospital, with a diagnosis of septic shock in the process of recovery, of which 22 patients were initially withdrawn from norepinephrine and 22 vasopressin. 59.1% were men (n = 26) and 40.9% women (n = 18), both with comorbidities associated with hypertension and diabetes as the most frequent form.

Results: a total of 42 patients were studied, with two of them dying on the third day of discontinuation of amines. The primary outcome was the development of clinically significant hypotension after discontinuation of vasopressin or norepinephrine, as well as the development of arrhythmias. It is observed that hypotension occurred in 19.04% (n = 8) of the total patients, arrhythmias in 23.80% (n = 10); the association of hypotension with norepinephrine was 16.6% (n = 7), vasopressin 2.38% (n = 1); arrhythmias and norepinephrine 14.28% (n = 6), vasopressin 9.52% (n = 4), with a statistical value of p = 0.01(95% CI: -534.09-552.09).

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un problema mundial que hoy sigue entre las primeras causas de muerte en el mundo, un problema que pese a los avances científicos continúa sin resolver. Esto por múltiples causas como el envejecimiento de la población, así como falta de recursos económicos de las poblaciones afectadas, dificultad para la atención médica inmediata, o problemas relacionados con el incremento de enfermedades oncológicas, inmunosupresoras, entre otras. La definición de sepsis dice «sepsis es un estado de disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección o un agente infeccioso en específico».¹

Este hecho no demuestra que en el ámbito de la sepsis ya no hay más por investigar; por el contrario, abre una puerta a los investigadores para refutar o reafirmar conocimientos que previamente habíamos determinados como ciertos. 2

* Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

† Instituto de Salud del estado de Aguascalientes. Aguascalientes, México.

§ Hospital de la Mujer Aguascalientes. Aguascalientes, México.

Recibido: 20-06-2024. Aceptado: 00-00-2000.

Citar como: de los Santos AGR, Castillo GRA, Roque AEI, Muñetón AJA, Rodríguez BE, Venegas ZGE. Incidencia de hipotensión y arritmias tras la suspensión de vasopresores en pacientes con mejoría de choque séptico. Med Crit. 2024;38(6):00-30. <https://dx.doi.org/00.00000/00000>

www.medigraphic.com/medicinacritica

Agregar la fecha.

Indicar a qué institución pertenecen los autores.

ANEXO B. CONCURSO MARIO SHAPIRO.

Resúmenes del LI Congreso COMMEC 2024

Med Crit. 2024;38(5):353-365

<https://dx.doi.org/10.35366/118232>



Resúmenes de Trabajos para el Concurso Académico «Dr. Mario Shapiro» 2024

Abstracts of Papers of the Academic Contest «Dr. Mario Shapiro» 2024

Resumos dos Trabalhos do Concurso Académico «Dr. Mario Shapiro» 2024

INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN Y ARRITMIAS TRAS LA SUSPENSIÓN DE VASOPRESORES EN PACIENTES CON MEJORÍA DE CHOQUE SÉPTICO

Gabriela Rubí De Los Santos Albores;

Roberto Alejandro Castillo González;

Edmundo Israel Roque Arellano;

Jesuhá André Muñetón Arellano; Eduardo Rodríguez Bautista

Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Instituto de Salud del estado

de Aguascalientes/Hospital de la Mujer Aguascalientes.

Introducción: Ante el desarrollo de choque séptico mucho se ha estudiado sobre cuando usar vasopresores, esteroides y escalonamiento antibiótico, pero poco sobre el paciente que se recupera del estado de choque y el retiro del vasopresor ideal, así como cual causa menos complicaciones. **Objetivo:** Determinar que agente vasopresor se asocia a mayor al desarrollo de hipotensión o arritmias al iniciar el retiro de estos. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico, muestra total de 44 pacientes en un hospital de tercer nivel, con diagnóstico de choque séptico en vías de recuperación, de los cuales 22 pacientes se retiraron de forma inicial norepinefrina y 22 vasopresina. 59.1% fueron hombres (n=26) y 40.9% mujeres (n=18), ambas con comorbilidades asociadas a hipertensión y diabetes como la forma más frecuente. **Resultados:** Se estudiaron un total de 42 pacientes, ya que 2 de los integrantes presentaron defunción al tercer día de suspensión de las aminas. El resultado primario fue el desarrollo de hipotensión clínicamente significativa después de la interrupción de la vasopresina o norepinefrina, Así como el desarrollo de arritmias. Se observa que la hipotensión se presentó en el 19.04% del total de pacientes (n=8), arritmias 23.80% del total (n=10), la asociación de hi-

ANEXO C BANCO DE DATOS

Apache	Sofa	Respiratorio	Urinario	gastrointestinal	Tejidos blandos	Neurológico	Diabetes	Hipertensión	Enfermedad re	Otras	Defunción
24	10	x									
26	12	x									
18	8		x					x			x
12	6			x			x				
14	4	x					x	x		x	
16	8			x							
12	4		x								
10	6					x					
22	14					x	x				
20	12	x						x			
14	6			x							
22	8			x	x						
18	6	x									
12	5			x			x		x		
18	12					x					
14	10			x			x	x			
16	10	x					x				
12	4	x						x		x	
14	8			x				x		x	
16	10			x				x		x	
12	6		x							x	
18	8			x			x	x		x	
16	6		x				x	x	x	x	
22	10	x								x	
24	14	x					x	x	x	x	
16	8					x					
24	14				x			x	x		x
12	4			x			x				
16	6		x		x		x				
14	4	x								x	
12	3	x						x			
10	3	x					x		x		
22	8		x								
20	12			x						x	
18	6			x			x	x			
16	4				x		x		x	x	
18	10					x					
22	12					x			x		
24	14				x						
16	6			x						x	
16	4		x								
14	4		x							x	
18	6		x								
18	6			x							

INCIDENCIA DE HIPOTENSION O ARRITMIAS DE ACUERDO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SEPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES																		
Número	Expediente	Nombre	Mujer	Peso	Talla	Edad	Norepinefrina	Vasopresina	Dosis	Hipotension / Arritmia	Hora1	Hora2-4	Hora5-8	Hora9-12	Hora12	Horas de cese	Apache	
1	2022-08457	x		85	148	55	x		0.26	x	x	x					16	24
2	2016-20262	x		88	172	63	x		0.6	x	x	x	x				30	26
3	2004-1999	x		69	160	51	x		0.41								28	18
4	2024-05324	x		95	153	70	x		0.2								12	12
5	2024-026	x		55	160	36	x		0.22								12	12
6	2024-0331	x		75	165	68	x		0.6	x		x					14	16
7	2011-0131	x		36	135	23	x		0.25		x	x					7	12
8	2024-0811	x		118	177	28	x		0.2								18	10
9	2019-1331	x		78	172	36	x		0.27								16	22
10	00541-201	x		80	173	44	x		0.26								16	20
11	2005-1141	x		68	169	56	x		0.29	x	x		x				15	14
12	2024-0031	x		87	170	55	x		0.3	x	x	x			x		8	22
13	0004-0031	x		73	171	62	x		0.21								10	18
14	2024-006	x		89	174	39	x		0.2								6	12
15	2020-048	x		66	159	45	x		0.24								8	18
16	2023-179	x		78	172	66	x		0.28								7	14
17	2024-00109	x		89	154	76	x		0.33	x	x						34	16
18	2016-2052	x		65	153	44	x		0.28								12	12
19	2024-03122	x		61	158	61	x		0.3	x							26	14
20	2023-08457	x		70	161	62	x		0.26								8	16
21	2022-07751	x		80	155	58	x		0.34	x							12	12
22	2024-05266	x		87	149	67	x		0.36	x							14	18
23	2024-086	x		80	174	39			0.04								12	16
24		x		71	159	53			0.04								12	22
25		x							0.04								12	24
26		x							0.04								12	16
27		x							0.04								12	24
28		x							0.04	x	x						12	12
29		x							0.04								12	16
30			x						0.04								12	14
31			x						0.04								12	12
32			x						0.04								12	10
33			x						0.04								12	22
34		x							0.04								12	20
35		x							0.04		x						12	18
36		x							0.04								12	16
37		x							0.04								12	18
38		x							0.04								12	22
39		x							0.04		x						12	24
40		x							0.04								12	16
41			x						0.04								12	16
42			x						0.04								12	14
43			x						0.04		x						12	18
44		x							0.04								12	18
		26		18													12	18

ANEXO D. CONSENTIMIENTO INFORMADO



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO: INCIDENCIA DE HIPOTENSIÓN O ARRITMIAS DE ACUERDO CON EL ORDEN DE RETIRO DE VASOPRESORES (NOREPINEFRINA O VASOPRESINA) EN PACIENTES QUE SE RECUPERAN DE CHOQUE SÉPTICO, UN ESTUDIO PROSPECTIVO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN AGUASCALIENTES

**FECHA DE PREPARACIÓN: 12 DE MARZO 2024
VERSIÓN:1**

Investigador principal: GABRIELA RUBI DE LOS SANTOS ALBORES
Dirección del investigador: Av. Gómez Morin S/N, Colonia la estación la Alameda
Teléfono de contacto del investigador: 961 304-34-29
Investigadores participantes: Gabriela Rubí De los Santos Albores
Nombre del patrocinador del estudio:
Dirección del patrocinador: Av. Gómez Morin S/N, Colonia la estación la Alameda
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: versión 1 fecha: 10/03/2024

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a).

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: llevar a cabo la validación del protocolo VEXUS en el paciente séptico

La duración del estudio es: 8 meses

El número aproximado de participantes será: 60

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: diagnóstico de sepsis

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en: permitir realizar ultrasonidos abdominales constantemente

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: **Retiro de amins al contar con estabilización hemodinámica, indicada por el medico tratante.**

Las responsabilidades de los participantes incluyen: ninguna

RIESGOS E INCONVENIENTES

Hipotensión o arritmias, mismas que se presentan en la rutina diaria ante el destete de amins en la terapia intensiva.

BENEFICIOS POTENCIALES

Uso de menor vasopresor, menor tiempo de estancia en terapia intensiva, menor costo de hospitalización.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

ninguna

COMPENSACION

No aplica

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio:

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio **si considera no cumplir con los requisitos para el estudio**

El estudio puede ser terminado en forma prematura si hubiera inestabilidad hemodinámica severa o desarrollo de arritmias letales

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio: no aplica.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con Gabriela Rubí De Los Santos Albores 961 3043429 y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re-contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con Gabriela Rubi De Los Santos Albores 9613043429

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con: Gabriela De Los Santos Albores 96130043429

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	☐	☐
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	☐	☐
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	☐	☐
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	☐	☐
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	☐	☐
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	☐	☐
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	☐	☐
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un	☐	☐

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
estudio de investigación?		
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	☐	☐
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	☐	☐

Declaración

del

paciente:

Yo,

declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto Gabriela Rubí De Los Santos Albores 961 304 34 29. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica) representante legal	Firma del
Fecha	
Nombre del Investigador Investigador que explicó el documento	Firma del
Fecha	
Nombre del Testigo 1	Firma del Testigo
1	
Fecha	Relación con el participante:
Dirección:	

Nombre del Testigo 2	Firma del Testigo
2	

Fecha	Relación con el participante:

Dirección:

Lugar y Fecha:

(El presente documento es original y consta de páginas)