

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN MANAGUA.  
Facultad de Medicina  
HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERON G.



“Norepinefrina más dopamina vs Norepinefrina más adrenalina en el manejo del choque séptico refractario en la UCI del HERCG en el periodo Octubre 2015 – Enero 2016”

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

Autor:  
Eduardo Moisés Alemán Garay.  
Medicina Interna

Tutor:  
Bosco Mcnally Guillen.  
Medicina Interna.

Asesor metodológico:  
Ulises López Funez.  
Medicina Interna.

Managua 17 Febrero del 2016.

### Opinión del Tutor

El estudio del Dr. Eduardo Alemán Garay plantea un problema al cual se enfrentan los médicos que atiende a pacientes en Shock refractario, aunque siendo esta una condición con mal pronóstico, siempre se deben de tomar decisiones en base a la evidencia disponible en nuestra población.

Ante la problemática existente de continuar utilizando Dopamina como una segunda opción en el Shock séptico refractario, se decidió realizar este estudio cuasiexperimental, en el cual se comprueba la superioridad de adrenalina sobre dopamina al causar menos complicaciones.

El estudio del Dr. Alemán nos aporta información para realizar cambios en el manejo del paciente con shock refractario y abre la interrogante para futuros estudios en el paciente con shock en nuestro hospital a la vez pone en duda la necesidad de seguir abasteciendo nuestras unidades con dopamina.

Felicito al Dr. Aleman por el entusiasmo y disciplina que mostro durante la realización del estudio a pesar de las dificultades que se le presentaron.

Dr. Bosco McNally

Médico Internista

INDICE

	Páginas
I. Agradecimientos.....	1
II. Dedicatoria.....	2
III. Introduccion.....	3
IV. Antecedentes.....	4
V. Justificación.....	5
VI. Hipótesis.....	6
VII. Objetivos.....	7
VIII. Marco teórico.....	8-13
IX. Diseño metodológico.....	14
X. Operacionalización de variables.....	15-16
XI. Resultados.....	17-18
XII. Discusión de resultados.....	19-20
XIII. Conclusiones.....	21
XIV. Recomendaciones.....	22
XV. Bibliografía.....	23-24
XVI. Anexos.....	25-31

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por ser la fuente espiritual para la realización y culminación de mi trabajo monográfico.

A mi familia, motor y fuerza para seguir siempre adelante.

A mis maestros, quienes se han tomado el tiempo y esfuerzo para transmitirme sus conocimientos y experiencias para la realización de mi trabajo monográfico. En especial a mi tutor metodológico, Dr. Ulises López, que a pesar de cargar con tanto trabajo asistencia y docente, siempre se toma el tiempo para con buen carácter y semblante me brindara su tiempo y espacio para culminar mi trabajo monográfico.

A Dra. Ileana Manzanares por aconsejarme y brindarme su apoyo en la realización de mi tesis monografica.

## DEDICATORIA

A mis padres, Martha Lucía Garay y Julio César Alemán, por ser quienes me ayudaron y apoyaron a culminar una meta más en mi vida, con sus buenos consejos a seguir adelante y paciencia para soportar cualquier adversidad que se nos presenta en tan noble carrera.

A Wilfredo Ampie Leets in memoriam, te nos fuiste pronto a mi parecer, dejaste un gran vacío entre nosotros, pero infinitas gracias porque mientras estuviste aquí, nos enseñaste como vivir la vida y luchar por lo que uno siempre quiere.

## INTRODUCCIÓN

El manejo hemodinámico del shock está destinado a mantener el aporte de oxígeno por encima de un umbral crítico y a aumentar la presión arterial media a niveles que permitan una apropiada distribución del volumen minuto cardíaco para lograr una adecuada perfusión orgánica. (1)

Uno de los primeros objetivos en el tratamiento de los pacientes críticos es restaurar y mantener una oxigenación tisular adecuada, ya que la hipoxia tisular juega un rol importante en el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple, causa frecuente de muerte en la población de pacientes críticos. (1-2)

Muchos pacientes internados en terapia intensiva requerirán de la administración de drogas vasoactivas durante su permanencia en la unidad. En sentido amplio, estos agentes pueden ser clasificados en agentes vasopresores, que aumentan la presión arterial; e inotrópicos, que mejoran la función miocárdica. (1)

Los agentes vasopresores aumentan la presión arterial media, lo que aumenta la presión de perfusión orgánica y preserva la distribución del volumen minuto cardíaco a los distintos órganos. El mantenimiento de una presión sistémica adecuada es esencial para una suficiente perfusión tisular. Cuando la presión arterial media disminuye por debajo del rango de autorregulación de un órgano, el flujo sanguíneo decrece, resultando en isquemia tisular y fallo orgánico. Los agentes vasopresores también mejoran el volumen minuto cardíaco y la disponibilidad de oxígeno disminuyendo la *compliance* del compartimento venoso y aumentando de este modo el retorno venoso. (1-3)

Es por tanto que la utilización adecuada de los distintos agentes vasopresores en la etapa crítica del choque séptico es uno de los pilares principales para el manejo de los pacientes, donde los objetivos terapéuticos están definidos en pro de contrarrestar la hipoperfusión celular y consecuencias de la misma.

## ANTECEDENTES

El shock séptico es un principal problema de salud, que afecta a millones de personas en todo el mundo cada año, matando a uno de cada cuatro (y a menudo más), y aumentando su incidencia. (2)

En los últimos años se han visto varios estudios que proporcionan importantes datos epidemiológicos nacionales e internacionales en la frecuencia, factores asociados, e incluso los costos de la sepsis. (3)

Angus y compañeros de trabajo (4) analizaron 6 millones registros de alta hospitalaria de siete estados en los Estados Unidos y estima que 751.000 casos de sepsis grave se producen anualmente en los Estados Unidos, con una tasa de mortalidad del 28,6% y que lleva a los costos promedio por caja de \$ 22,100.

Alberti y colaboradores (5) examinaron 14.364 pacientes en seis países europeos y Canadá con 4.500 de episodios infecciosos documentados e informaron una tasa de mortalidad hospitalaria del 16,9% en los pacientes no infectados y 53,6% para los pacientes que habían repetido cursos de infección, mientras estaban en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

La estrategia implementada en los hospitales Antonio Lenin Fonseca y Aleman Nicaragüense, no está muy definida y lejos de la recomendaciones de las guías internacionales, ya que utilizan dopamina más dobutamina y norepinefrina/dobutamina, respectivamente, siendo esta una práctica sin base científica.

En nuestra institución se añade dopamina cuando se requiere un agente adicional para mantener una adecuada perfusión tisular, sin evidencia científica que avale dicha opción terapéutica y ningún estudio realizado previamente para demostrar esta conducta terapéutica.

## JUSTIFICACIÓN

En el manejo de paciente con choque séptico refractario en unidades asistenciales publicas contamos con muy pocos recursos materiales para el manejo de esa entidad con alta tasa de mortalidad; sumando que ningún consenso a nivel nacional se ha realizado para el adecuado uso de los escasos recursos, el siguiente trabajo pretende iniciar la identificación de cuál es la opción terapéutica más eficaz en el manejo de pacientes críticamente enfermos con choque séptico refractario para optimizar recursos materiales sobre la base de la combinación de aminas vasoactivas durante este periodo crítico, menos lesivos y con mejores resultados en el manejo de dichos pacientes.



## HIPOTESIS

¿La asociación de norepinefrina con adrenalina en el choque séptico refractario es más eficaz que norepinefrina con dopamina?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la eficacia de la asociación del uso de norepinefrina más adrenalina vs norepinefrina con dopamina en el manejo del choque séptico refractario en la unidad de cuidados intensivos del HERCG en el periodo de Octubre 2015 -Enero 2016.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer las características sociodemográficas de los pacientes.
2. Conocer los motivos de ingreso a unidad de cuidados intensivos.
3. Conocer la respuesta obtenida entre los grupos estudiados.
4. Identificar los factores asociados con mala respuesta al uso de aminas en el choque séptico.
5. Comparar los resultados entre el grupo de norepinefrina y adrenalina vs norepinefrina y dopamina.
6. Identificar las reacciones adversas en los grupos estudiados.

## MARCO TEÖRICO

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) fue acuñado en 1992 por un jurado compuesto por miembros del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos. Ellos se reunieron para desarrollar definiciones de consenso de la enfermedad crítica a los efectos del diseño del ensayo clínico. (6)

SIRS describe la respuesta del huésped a una crítica de la enfermedad de causa infecciosa o no infecciosa, como quemaduras, traumatismos y pancreatitis. Definiciones más específicas son las siguientes: (6)

- La sepsis es SIRS resultante de un sitio presunto o conocido de infección.
- La sepsis grave es la sepsis con fallo orgánico agudo asociado.
- El shock séptico, un subconjunto de la sepsis grave, se define como una presión arterial media persistentemente baja en la sangre a pesar de la reanimación con líquidos adecuados.
- Shock séptico refractario es una presión arterial media persistentemente baja en la sangre a pesar del tratamiento con vasopresores y reanimación adecuada de líquidos.

Muchos pacientes internados en terapia intensiva requerirán de la administración de drogas vasoactivas durante su permanencia en la unidad. En sentido amplio, estos agentes pueden ser clasificados en agentes vasopresores, que aumentan la presión arterial; e inotrópicos, que mejoran la función miocárdica. Algunos pacientes requerirán ambos tipos de drogas en forma simultánea o en diferentes tiempos durante su internación. Las drogas vasoactivas más frecuentemente utilizadas son los agentes adrenérgicos, que ejercen sus acciones por activación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos,  $\beta$ -adrenérgicos y dopaminérgicos, siendo sus efectos tanto beneficiosos como detrimentales, dependiendo del receptor específico sobre el cual actúan. (7)

Los dos vasopresores de primera línea en el manejo del shock séptico son la dopamina y la noradrenalina (NA) (8). Ambos agentes tienen sus fortalezas y debilidades, así como defensores y detractores.

## **DOPAMINA (7)**

La dopamina es la droga que generalmente se utiliza inicialmente para restaurar la presión de perfusión tisular de los pacientes en shock, debido a su perfil farmacológico favorable. Es una amina natural, precursora de la norepinefrina, y sus efectos son dosis dependientes de acuerdo con el siguiente esquema:

La dopamina, a bajas dosis (<2 mg/kg/min IV) actúa sólo sobre los receptores dopaminérgicos periféricos y disminuye la resistencia periférica en forma directa e indirecta. La vasodilatación afecta predominantemente los lechos renal, esplácnico, coronario y cerebral. A esta dosis su acción puede producir una mejoría del flujo plasmático renal, de la filtración glomerular, de la diuresis y en la excreción de sodio, con un aumento de la respuesta a los agentes diuréticos en pacientes con hipoperfusión renal. A dosis elevadas (>2 mg/kg/min) la dopamina estimula los receptores b-adrenérgicos en forma directa e indirecta, con un consecuente aumento de la contractilidad miocárdica y del volumen minuto cardíaco. A dosis mayores de 5 mg/kg/min la dopamina actúa sobre los receptores a-adrenérgicos con un aumento de la resistencia vascular periférica que puede ser potencialmente útil en pacientes hipotensos, pero deletéreo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, ya que puede aumentar la poscarga, la presión arterial pulmonar y la resistencia pulmonar.

La combinación de los efectos sobre los receptores a y b produce un aumento de la presión arterial manteniendo el inotropismo cardíaco, y por lo tanto el volumen minuto cardíaco.

### **NOREPINEFRINA (7)**

La norepinefrina es una amina endógena secretada por la médula suprarrenal y las terminaciones de las fibras nerviosas posganglionares. Es un potente agonista a con alguna actividad b1, pero mínima actividad b2, haciendo ello que la droga sea uno de los vasopresores más potentes. Produce marcada vasoconstricción periférica con un aumento de la presión arterial, pero en general a expensas del volumen minuto cardíaco. El aumento de la poscarga produce un aumento del trabajo miocárdico, y la norepinefrina puede precipitar insuficiencia cardíaca aguda, isquemia de miocardio y edema pulmonar. La norepinefrina está recomendada en los pacientes severamente hipotensos, especialmente cuando la dopamina no es suficientemente eficaz. El rango de dosis varía entre 0,05 2 mg/kg/min.

El aumento de la presión arterial media con vasopresores mejora la presión de perfusión tisular pero se asocia con el riesgo inherente a la vasoconstricción regional. En un estudio aleatorizado (Bourgoin y cols), el aumento de la presión arterial media de 65 a 85 mm Hg a través de dosis crecientes de norepinefrina se acompañó de un aumento significativo en el índice cardiaco y en el trabajo de eyección ventricular izquierdo y derecho; sin embargo, el consumo de oxígeno y los niveles de lactato no fueron afectados. Las variables renales tampoco fueron mejoradas aumentando la presión arterial media por encima de 65 mmHg. (7,9)

## **EPINEFRINA (7)**

La epinefrina es una catecolamina endógena secretada por la médula adrenal, que se comporta como un potente agonista  $\alpha$  y  $\beta_1$ , con moderada actividad  $\beta_2$ . A dosis bajas predominan los efectos  $\beta$ , mientras que los efectos  $\alpha$  se hacen más significativos a dosis elevadas. Es la droga de elección para el tratamiento del paro cardiaco con ausencia de actividad eléctrica, situación en la cual puede ser administrada a través del tubo endotraqueal si el acceso intravenoso es dificultoso. En la anafilaxia aguda, se recomienda su empleo en dosis de 0,1 a 0,5 mg por vía subcutánea. Puede reducir el flujo sanguíneo regional más que otros vasopresores. En tal sentido, varios estudios recientes han demostrado un descenso dramático en el flujo sanguíneo esplácnico y en el pHi en pacientes tratados con epinefrina. El tratamiento con epinefrina también se asocia con un aumento de los niveles sanguíneos de lactato. El empleo de la adrenalina sólo estaría justificado en pacientes con paro cardiaco, con shock anafiláctico, o con shock distributivo que no estabilizan sus condiciones hemodinámicas con otros agentes vasopresores.

El manejo hemodinámico del shock está destinado a mantener el aporte de oxígeno por encima de un umbral crítico y a aumentar la presión arterial media a niveles que permitan una apropiada distribución del volumen minuto cardiaco para lograr una adecuada perfusión orgánica. La terapéutica con drogas vasoactivas en el tratamiento de los estados de shock tiene por objetivo aumentar la disponibilidad de oxígeno o aumentar la presión de perfusión orgánica, o ambas. (7)

Los agentes vasopresores aumentan la presión arterial media, lo que aumenta la presión de perfusión orgánica y preserva la distribución del volumen minuto cardiaco a los distintos órganos. El mantenimiento de una presión sistémica adecuada es esencial para una suficiente perfusión tisular. Cuando la presión arterial media disminuye por debajo del rango de autorregulación de un órgano, el flujo sanguíneo decrece, resultando en isquemia tisular y fallo orgánico. Los

agentes vasopresores también mejoran el volumen minuto cardiaco y la disponibilidad de oxígeno disminuyendo la compliance del compartimento venoso y aumentando de este modo el retorno venoso. (7)

Se requiere terapia con vasopresores para mantener la vida y mantener la perfusión tisular en cara de hipotensión en peligro de vida, incluso cuando la hipovolemia aún no ha sido resuelta. Por debajo de un umbral de presión arterial media (PAM), la autorregulación en los lechos vasculares críticos se puede perder, y la perfusión puede llegar a ser linealmente dependiente de la presión. Por lo tanto, algunos pacientes pueden requerir terapia con vasopresores para lograr una mínima presión de perfusión y mantener un flujo adecuado. (10,11)

La aplicación de norepinefrina en una PAM tan baja como 65 mmHg se ha demostrado útil para preservar la perfusión tisular. (11)

La PAM óptima debe ser individualizada, ya que puede ser mayor en pacientes con aterosclerosis y/o hipertensión previa que en pacientes jóvenes y sin comorbilidad cardiovascular. (2)

Criterios de valoración complementaria, como la presión arterial, con la evaluación de la perfusión regional y global, tales como las concentraciones de lactato en la sangre, la perfusión de la piel, el estado mental y la producción de orina, es importante. La reanimación con líquidos adecuada es un aspecto fundamental de la gestión hemodinámica de los pacientes con shock séptico e idealmente debe lograrse antes de utilizar vasopresores e inotrópicos; sin embargo, el uso pronto de vasopresores como una medida de emergencia en pacientes con shock severo frecuentemente es necesario, como cuando la presión arterial diastólica es demasiado baja. Cuando eso ocurre, un gran esfuerzo debe dirigirse a destete vasopresores para continuar la reanimación con líquidos. (2)

Actualmente el estudio SOAP II, cuyo objetivo fue establecer la eficacia y seguridad de dopamina versus noradrenalina como vasopresor inicial en el manejo del shock, concluyó que no hubo diferencia significativa en la tasa de muerte entre los pacientes con choque que fueron tratados con dopamina como agente vasopresor de primera línea y los que fueron tratados con norepinefrina pero el uso de la dopamina se asoció con un mayor número de eventos adversos. (12)

Varios estudios han comparado la norepinefrina con la dopamina en el tratamiento de los pacientes críticos, en particular los sépticos. Martín y col. informaron que la norepinefrina es más efectiva y confiable que la dopamina para revertir las anomalías hemodinámicas del shock séptico sin los efectos adversos sobre el flujo sanguíneo periférico. (13)

Albanese y col., por su parte, estudiaron los efectos renales de la norepinefrina en pacientes con shock séptico, comprobando que la vasoconstricción inducida por la norepinefrina en estos casos se asocia con una mejoría de la función renal, evidenciada por una disminución de los niveles séricos de creatinina y por un aumento del clearance de creatinina luego de 24 horas. (14)

Actualmente la guía internacionalmente aceptada “Campaña para la sobrevivencia a la sepsis” recomienda:

- Norepinefrina como el vasopresor de primera elección (1B grado). (2)
- Epinefrina (añadido y potencialmente sustituido por norepinefrina) cuando se necesita un agente adicional para mantener la presión arterial adecuada (2B grado). (2)
- Dopamina como agente vasopresor alternativo a la norepinefrina sólo en pacientes muy seleccionados (por ejemplo, los pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) (2C grado). (2)

La dopamina aumenta la PAM y el gasto cardíaco, debido principalmente a un aumento en el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. La norepinefrina aumenta la PAM debido a sus efectos vasoconstrictores, con pocos cambios en la frecuencia cardíaca y menos aumento en el volumen sistólico en comparación con la dopamina. La norepinefrina es más potente que la dopamina y puede ser más eficaz a revertir la hipotensión en pacientes con shock séptico. (2)

La dopamina puede ser particularmente útil en pacientes con función sistólica comprometida pero causa más taquicardia y puede ser más arritmogénica que la norepinefrina (15). También puede influir en la respuesta endocrina a través del eje de la pituitaria del hipotálamo y tienen efectos inmunosupresores. Sin embargo, la información de cinco ensayos aleatorios (n=1993 pacientes con shock séptico) que compararon norepinefrina a la dopamina no apoya el uso rutinario de la dopamina en el tratamiento del shock séptico (16, 12,17-19).

Aunque algunos estudios en humanos y animales sugieren que la adrenalina tiene efectos nocivos sobre la circulación esplácnica y produce hiperlactatemia, hay evidencia clínica que muestra que los peores resultados se muestran con la adrenalina, y debe ser la primera alternativa a la norepinefrina. (2) De hecho, la información de 4 ensayos aleatorios (n = 540) que compararon norepinefrina a epinefrina no encontró evidencia de las diferencias en el riesgo de morir (RR, 0,96; IC, 0,77 a 1,21; efectos fijos; I<sup>2</sup> = 0%) (20, 21, 22, 23).

La epinefrina puede aumentar la producción de lactato aeróbico a través de la estimulación de los receptores beta 2 adrenérgicos músculos esqueléticos 'y por lo tanto puede impedir el uso de aclaramiento de lactato para guiar la reanimación. (2)



## DISEÑO METODOLOGICO

### **Tipo de estudio:**

Cuasiexperimental, con control histórico.

### **Universo:**

Pacientes ingresados en el servicio de UCI, con choque séptico refractario.

### **Lugar de estudio:**

Unidad de cuidados intensivos del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes ingresados en la UCI mayores de 15 años.
2. Pacientes con diagnóstico de choque séptico refractario que ya estaban manejados con norepinefrina como primera opción.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes manejados primariamente en sala general y/o emergencia.
2. Pacientes con choque no séptico.
3. Pacientes en los que no se logró asociar 2da amina vasoactiva.

### **Recolección de muestra:**

1. Pacientes que fueron sometidos a la asociación de norepinefrina y dopamina antes del periodo de estudio, denominándose controles.
2. Pacientes que durante el periodo del estudio fueron asociados, en el manejo del choque séptico, norepinefrina y adrenalina, denominándose casos.

La recolección de datos se realizó en 2 tiempos con los datos obtenidos en el expediente clínico de los pacientes estudiados elegidos aleatoriamente en el caso de los controles, al grupo de casos, se definió que a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de estudio se les agregó adrenalina en el manejo del choque séptico que no revirtieron el mismo.

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

La información obtenida con el instrumento de recolección se ingresó en la base de datos del sistema de análisis estadístico SPSS versión 22.0, donde los datos

obtenidos se sometieron a la asociación de variables estadísticas así como modelos estadísticos de riesgo como odds ratio (OR) con intervalo de confianza del 95%.

### OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	VALOR
Edad	Tiempo cronológico en años desde el nacimiento	Dato reflejado en ficha de recolección	Años de los pacientes
Sexo	Expresión fenotípica de la determinación genética entre hombre y mujer	Dato obtenido en ficha de recolección de datos	Masculino Femenino
Tipo de paciente	Clasificación de acuerdo a patología de ingreso, ya sea de origen médico o quirúrgico	Dato obtenido según motivo de ingreso	Médico Quirúrgico
Comorbilidades	Morbilidad crónica presente en el paciente coexistente con la morbilidad aguda que origino ingreso	Dato obtenido en expediente clínico	DM HTA Hepatopatía crónica EPOC VIH Cardiopatía Lupus Anemia ERC Polimiositis Alcoholismo
Diagnóstico de ingreso a UCI	Motivo de ingreso a la UCI	Dato obtenido en expediente clínico	Neumonía Sepsis intrabdominal Obstrucción intestinal Neuroinfección Úlcera sacra infectada Gastroenteritis Pie Diabético
Escala de SOFA al ingreso	Cantidad numérica de	Dato obtenido en expediente clínico	1 2

	sistemas orgánicos disfuncionales	por aplicación de la escala SOFA	3 4 ≥5
Estancia en UCI	Días intrahospitalarios entre el ingreso a UCI y egreso por cualquier causa	Dato obtenido en expediente clínico	<5 días 5-10 días >10 días
Tiempo de inicio de uso de la 2 amina vasoactiva	Tiempo cronológico entre la asociación de más de 1 amina vasoactiva	Dato obtenido en el expediente clínico	6 hrs 8 hrs >12 hrs
Respuesta obtenida con la asociación de aminas tomada	Resultado obtenido por la utilización de las aminas vasoactivas	Dato obtenido en el expediente clínico	Buena Mala
Reacciones adversas encontradas en los grupos	Manifestaciones clínicas encontradas en los pacientes estudiados	Dato obtenido en el expediente clínico	Oliguria/anuria Arritmia Otros

## RESULTADOS

### **Tabla No. 1 Características basales de los grupos estudiados.**

Nos demuestra que la edad promedio entre los grupos estudiados oscila entre los 58 años ( $\pm$  19 años) en el grupo de casos y 57 años ( $\pm$  18 años) en el grupo de los controles; el sexo masculino predominó en ambos grupos con 18 pacientes para ambos constituyendo el 60% de los pacientes incluidos en el estudio; el tipo de paciente más frecuente en ambos grupos fue el médico con una muestra de 21 pacientes en el grupo de casos y 25 en el grupo de controles para un total de 76.7% del total de pacientes incluidos en el estudio; las comorbilidades más frecuentes identificadas en el estudio son Alcoholismo (35%), Diabetes mellitus (33.3%), Cardiopatía hipertensiva (25%), Enfermedad renal crónica (23.3%) y Hepatopatía crónica (15%).

### **Tabla No. 2 Motivos de ingreso a UCI.**

Esta tabla nos demuestra los diagnósticos más frecuentes de ingresos a UCI, encontrando: Neumonía aspirativa (31.7%), Sepsis intrabdominal (20%) y Neumonía comunitaria (18.3%).

### **Tabla No. 3 Respuesta obtenida de los grupos estudiados.**

La tabla nos demuestra que se alcanzó una buena respuesta en el grupo que utilizaron la asociación de norepinefrina con adrenalina con un 1 paciente (3.8%) encima del grupo que utilizó la asociación de norepinefrina con dopamina, siendo la respuesta más frecuente a la asociación de una 2da aminavasoactiva en el manejo del choque séptico refractario en el estudio mala con un total de 25 casos (96.2%) y 34 controles (100%), así como se demuestra que la asociación de norepinefrina con dopamina tiene un riesgo relativo de 2.31 veces más riesgo de mala respuesta en comparación con el grupo de norepinefrina con adrenalina con un intervalo de confianza al 95% de 1.75 – 3.17, siendo esto significativo estadísticamente.

### **Tabla No. 4 Factores de riesgos asociados de los grupos estudiados.**

En la tabla se demuestran los factores de riesgo encontrados con la mala respuesta más frecuente encontrada en el estudio: sexo masculino con un total de 35 pacientes (59.3%), el tipo de paciente relacionado con mala respuesta fue el médico con 45 pacientes (76.3%) y las patologías más frecuentes encontradas

con mala respuesta fueron: Alcoholismo (35.8%), Diabetes mellitus (33.9%), Cardiopatía hipertensiva (25.4%), Enfermedad renal crónica (23.7%) y Hepatopatía crónica 9 (15.3%), cabe mencionar que no se alcanzó significancia estadística en los factores de riesgo analizados en nuestro estudio y sin diferencia entre los factores de riesgo más frecuentes encontrados con las comorbilidades más frecuentes en el estudio.

#### **Tabla No. 5 Parámetros encontrados de los grupos encontrados.**

La siguiente tabla nos demuestra los parámetros clínicos encontrados en los grupos estudiados; correspondiendo con la puntuación de SOFA (sequential organ failure assessment) podemos observar que la mayoría radica con una puntuación de SOFA mayor de 5 puntos correspondiendo 15 casos y 31 controles para un total de 46 (76.7%), conforme a la duración en la estancia en UCI la mayoría se encuentra en entre el grupo de 5 a 10 días de estancia con 14 casos y 13 controles para un total de 27 (45%) y en el tiempo de inicio de la 2da amina vasoactiva la mayoría se encuentra en más de 12 horas con 16 para ambos grupos con un total de 32 (53.2%).

#### **Tabla No. 6 Resultados adversos encontrados en los grupos estudiados.**

En esta tabla se muestran en comparación los resultados encontrados en los grupos estudiados; incluyendo las dos principales reacciones adversas encontradas, oliguria y arritmia; donde se identifica que oliguria fue predominante en el grupo de controles con 22 pacientes (84.6%), obteniendo un riesgo relativo de 0.18 (factor protector) no significativamente estadístico; arritmia fue predominante en el grupo de controles con un total de 32 pacientes (94.1%), obteniendo un riesgo relativo significativo estadísticamente de 8.47 más riesgo en el grupo de norepinefrina con dopamina y un intervalo de confianza del 95% de 1.64 - 43.72; el puntaje de SOFA mayor de 5 puntos se encontró en mayoría en el grupo de controles 31 pacientes (67.4%), obteniendo un riesgo relativo de 7.57 para mayor de 5 puntos de SOFA en el grupo de norepinefrina y dopamina con un intervalo del 95% de 1.83 - 31.27; la estancia hospitalaria más de 10 días se encontró en mayor frecuencia en el grupo de controles con 11 pacientes (32.4%), encontrando un riesgo relativo estadísticamente significativo de 5.73 más riesgo en el grupo de norepinefrina y dopamina con un intervalo de confianza del 95% de 1.14 - 28.75 y en el tiempo de inicio de 2da aminavasoactiva se encontró en mayoría en el grupo de casos con 16 pacientes (61.5%), comprobando un riesgo relativo no significativo estadísticamente de 0.55 con un intervalo de confianza del 95% de 0.19 - 1.56, incluyendo a la unidad pero siendo este una condición clínicamente significativa en los pacientes con choque séptico desde el inicio de la

enfermedad para garantizar una mejor perfusión tisular pilar fundamental en el manejo de estos pacientes.

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

Los resultados mostrados con anterioridad no se encuentran fuera de la realidad mundial, demostrada en los múltiples estudios realizados con anterioridad, donde se evidencia que a pesar de una alta tasa de mortalidad en esta patología se alcanzó una buena respuesta en el grupo que utilizaron la asociación de norepinefrina con adrenalina y obteniendo muy mala respuesta en el grupo de norepinefrina con dopamina; también llama la atención que se alcanzó una mayor tasa de arritmia cardiaca en el grupo de norepinefrina con dopamina correspondiendo este dato con la literatura consultada; otro factor demostrado en este estudio es que los pacientes con asociación de norepinefrina con dopamina tenían mayor puntaje de SOFA (más de 5 puntos) y mayor estancia en UCI (más de 10 días) sin asociarse este último dato con una mejoría en el paciente, sino que suponiendo mayor uso de recursos materiales y humanos en pacientes que no contaron con una mejor respuesta.

Cabe mencionar que la respuesta mala como mayoritaria en el estudio puede ser influenciada con el hecho que en ambos grupos predominio que el tiempo en que se asoció la 2da amina fue de mayor de 12 horas desde el diagnóstico de la misma, siendo este hecho estudiado ampliamente mundialmente como uno de las claves para el manejo de los pacientes con sepsis grave; en el estudio no se contó con significancia estadística pero si es algo que se tiene que tomar en cuenta para obtener una mejor respuesta en estos pacientes con tan alta tasa de mortalidad.

Es por tanto que nuestros pacientes no se comportaron según los estudios realizados en otras unidades asistenciales y por lo que se debe de tomar en consideración para posteriores estudios.

La importancia de estos estudios es que aparte de conocer a la población que más sufre de esta patología con datos sujetos a nuestra realidad se demuestra que seguir aplicando la asociación de norepinefrina con dopamina tiene mayor repercusión en términos de mala respuesta así como con contar con los peores

resultados en ambos grupos estudiados y por ende se debe de tomar en cuenta desde que se cuenta con este tipo especial de paciente.

Algo que hay que señalar, que los pacientes con alto riesgo de shock séptico refractario deben de seguir un protocolo o metas, estandarizadas internacionalmente, y cumplirlas para obtener un mejor resultado, no evidenciado en el estudio con la aplicación de una 2da amina con más de 12 horas desde el diagnóstico establecido; se sabe que en nuestra institución por muchos factores (humanos y materiales) no se les puede brindar en ocasiones mejor abordaje a esta patología con una alta tasa de mortalidad mundialmente, por lo que considero esto como una gran limitante que se tiene que incidir en ella para mejorar nuestras estadísticas en nuestros pacientes.

## CONCLUSIÓN.

Los datos obtenidos en el estudio sugieren que la asociación de norepinefrina con adrenalina tiene menos efectos adversos deletéreos importantes independientes de la condición de críticamente enfermo en los pacientes con choque séptico refractario que en el grupo de norepinefrina con dopamina, pero cabe mencionar que no se logró una disminución importante de la mortalidad con la asociación de norepinefrina y adrenalina, por la misma condición de mortalidad elevada en estos pacientes.

La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio correspondió a los de 58 años de edad con una media de 19 a 93 años, del sexo masculino, con una patología médica que lo llevo al choque séptico y con Alcoholismo, Diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, Cardiopatía hipertensiva y Hepatopatía crónica como las patologías más frecuentes asociadas a los pacientes estudiados.

Dentro de los motivos de ingreso encontrados en el estudio predominan: Neumonía, dentro de esta la aspirativa encima de la comunitaria y nosocomial respectivamente, así como la sepsis intrabdominal como segundo motivo de ingreso a la UCI.

La respuesta obtenida que predomino en el estudio fue la de mala respuesta a la asociación de 2da amina vasoactiva en los pacientes con choque séptico refractario.

No se pudo establecer estadísticamente un factor de riesgo asociado con una mala respuesta.

Los resultados obtenidos con mayor riesgo relativo para una mala respuesta en los pacientes estudiados con choque séptico refractario se encuentran: Arritmia



cardiaca, un puntaje de SOFA mayor de 5 puntos y una estancia en UCI mayor de 10 días, a la asociación de norepinefrina con dopamina.

Las reacciones adversas más frecuentes encontradas fueron: oliguria y arritmia cardiaca.

## RECOMENDACIONES.

En base a lo obtenido en nuestro estudio se sugiere que en el manejo de los pacientes con choque séptico para disminuir; las arritmias cardiacas (letales en estos pacientes), el puntaje de SOFA mayor de 5 puntos y la estancia en UCI mayor de 10 días en nuestra unidad se deba de asociar norepinefrina con adrenalina, no tanto así para la reducción significativa de la mortalidad en general en tan críticamente enferma población estudiada (choque séptico refractario).

Es por tanto que el siguiente estudio sirva como proyecto piloto para futuros trabajos monográficos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lovesio, Carlos Dr; Drogas vasoactivas en el paciente en estado crítico; Libro de medicina intensiva del Dr. Carlos Lovesio; Editorial el Ateneo, Buenos Aires, 2006.
2. Dellinger, R. Phillip, MD y col; Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine. February 2013 • Volume 41 • Number 2.
3. Vincent, Jean-Louis MD y col; Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, y col: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303–1310.
5. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, y col: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28:108–12.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992, 101: 1644-1655.
7. Lovesio, Carlos Dr; Drogas vasoactivas en el paciente en estado crítico; Libro de medicina intensiva del Dr. Carlos Lovesio; Editorial el Ateneo, Buenos Aires, 2006.

8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
9. Bourgoin A., Leone M., Delmas A.: Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780-2004.
10. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948.
11. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732.
12. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789.
13. Martin C., Papazian L., Perrin G.: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 103:1826-1993.
14. Albanese J., Leone M., Garnier F.: Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 126:534-2004.
15. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53.
16. Martin C, Viviand X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765.
17. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303.
18. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357.
19. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380.
20. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287.
21. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684.
22. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al: Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:381–388

23. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al; CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234.

ANEXOS



	<b>Casos n : 26</b>	<b>Controles n : 34</b>	<b>Total n : 60</b>
	<b>X±DE (rango)</b>	<b>X±DE (rango)</b>	<b>X±DE (rango)</b>
Edad en años	58.38±19.37 (19 - 93)	57.44±18.66 (19 - 93)	57.85±18.81 (19 - 93)
	<b>N° (%)</b>	<b>N° (%)</b>	<b>N° (%)</b>
Sexo masculino	18 (69.2)	18 (52,9)	36 (60)
Tipo de paciente			
Médico	21 (80.8)	25 (73.5)	46 (76.7)
Quirúrgico	5 (19.2)	9 (26,5)	14 (23.3)
Hipertensión	3 (11.5)	4(11.8)	7 (11.7)
Diabetes mellitus	9 (34.6)	11 (32.4)	20 (33.3)
Cardiopatía isquémica	1 (3.8)	4 (11.8)	5 (8.3)
Cardiopatía hipertensiva	8 (30.8)	7 ( 20.6)	15 (25.0)
Cardiopatía valvular	0 (0)	2 (5.9)	2 (3.3)
Lupus	1 (3.8)	0 (0)	1 (1.7)
Anemia	1 (3.8)	1 (2.9)	2 (3.3)
Polimiositis	1 ( 3.8)	0 (0)	1 (1.7)
Enfermedad renal crónica	5 (19.2)	9 (26.5)	14 (23.3)
Alcoholismo	9 (34.6)	12 (35.3)	21 (35.0)
VIH	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.7)
Oncológicos	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.7)
Hepatopatía crónica	3 (11.5)	6 (17.6)	9 (15.0)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (3.8)	3 (8.8)	4 (6.7)

Tabla No. 1 Características basales de los grupos estudiados.

Fuente: Norepinefrina más dopamina vs Norepinefrina más adrenalina en el manejo del choque séptico refractario en la UCI del HERCG en el periodo Octubre 2015 – Enero 2016.

	<b>Casos n : 26</b>	<b>Controles n : 34</b>	<b>Total n : 60</b>
	<b>N° (%)</b>	<b>N° (%)</b>	<b>N° (%)</b>
Neuroinfección	0 (0)	2 (5.9)	2 (3.3)
Sepsis intrabdominal	5 (19.2)	7 (20.6)	12 (20.0)
Úlcera sacra	2 (7.7)	3 (8.8)	5 (8.3)
Gastroenteritis	1 (3.8)	0 (0)	1 (1.7)
Pie diabético	1 (3.8)	2 (5.9)	3 (5)
Obstrucción intestinal	3 (11.5)	2 (5.9)	5 (8.3)
Neumonía comunitaria	6 (23.1)	5 (14.7)	11 (18.3)
Neumonía nosocomial	1 (3.8)	6 (17.6)	7 (11.7)
Neumonía aspirativa	9 (34.6)	10 (29.4)	19 (31.7)

Tabla No. 2 Motivos de ingreso a UCI.

Fuente: Norepinefrina más dopamina vs Norepinefrina más adrenalina en el manejo del choque séptico refractario en la UCI del HERCG en el periodo Octubre 2015 – Enero 2016.

Tabla No. 3 Respuesta obtenida de los grupos estudiados.

	<b>Casos</b> <b>n : 26</b> <b>N° (%)</b>	<b>Controles</b> <b>n : 34</b> <b>N° (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Buena	1 (3.8)	0 (0)	2.36 (1.75 - 3.17)
mala	25 (96.2)	34 (100)	

Fuente: Norepinefrina más dopamina vs Norepinefrina más adrenalina en el manejo del choque séptico refractario en la UCI del HERCG en el periodo Octubre 2015 – Enero 2016.



Tabla No. 4 Factores de riesgos asociados a la respuesta de los grupos estudiados.

	Buena n : 1	Mala n : 59	OR (IC 95%)
	N° (%)	N° (%)	
Sexo			0.97 (0.92 - 1.02)
Masculino	0 (0)	35 (59.3)	
Femenino	1 (100)	24 (40.7)	
Tipo de paciente			0.98 (0.94- 1.01)
Médico	1 (100)	45 (76.3)	
Quirúrgico	0 (0)	14 (23.7)	
Hipertension arterial	0 (0)	7 (11.9)	0.98(0.94 - 1.01)
Diabetes mellitus	0 (0)	20 (33.9)	0.97 (0.92 - 1.02)
Cardiopatía hipertensiva	0 (0)	15 (25.4)	0.97 (0.93 - 1.02)
Cardiopatía valvular	0 (0)	2 (3.4)	0.98 (0.95 - 1.01)
Cardiopatía isquémica	0 (0)	5 (8.5)	0.98 (0.94 - 1.01)
Lupus	0 (0)	1 (1.7)	0.98 (0.95 - 1.01)
Anemia	0 (0)	2 (3.4)	0.95 (0.95 - 1.01)
Polimiositis	0 (0)	1 (1.7)	0.98 (0.95 - 1.01)
Enfermedad renal crónica	0 (0)	14 (23.7)	0.97(0.93 - 1.02)
Alcoholismo	0 (0)	21 (35.8)	0.97 (0.92 - 1.02)
VIH	0 (0)	1 (1.7)	0.98 (0.95 - 1.01)
Oncológico	0 (0)	1 (1.7)	0.98 (0.95 - 1.01)
Hepatopatía crónica	0 (0)	9 (15.3)	0.98 (0.94 - 1.01)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0 (0)	4 (6.8)	0.98 (0.94 - 1.01)

Fuente: Norepinefrina más dopamina vs Norepinefrina más adrenalina en el manejo del choque séptico refractario en la UCI del HERCG en el periodo Octubre 2015 – Enero 2016.

	<b>Casos</b> <b>n : 26</b>	<b>Controles</b> <b>n : 34</b>	<b>Total</b> <b>n : 60</b>
	<b>N° (%)</b>	<b>N° (%)</b>	<b>N° (%)</b>
<b>SOFA</b>			
2 puntos	2 (7.7)	1 (2.9)	3 (5.0)
3 puntos	1 (3.8)	0 (0)	1 (1.7)
4 puntos	8 (30.8)	2 (5.9)	10 (16.7)
5 a más puntos	15 (57.7)	31 (91.2)	46 (76.7)
<b>Estancia UCI</b>			
menor de 5 días	10 (38.5)	10 (29.4)	20 (33.3)
5 a 10 días	14 (53.8)	13 (38.2)	27 (45.0)
mayor de 10 días	2 (7.7)	11 (32.4)	13 (21.7)
<b>Tiempo de inicio de 2da amina</b>			
6 hrs	1 (3.8)	6 (17.6)	7 (11.7)
8 hrs	9 (34.6)	12 (35.3)	21 (35.0)
mayor de 12 hrs	16 (61.5)	16 (47.1)	32 (53.3)

Tabla No. 5 Parámetros encontrados en los grupos estudiados.

Fuente: Norepinefrina más dopamina vs Norepinefrina más adrenalina en el manejo del choque séptico refractario en la UCI del HERCG en el periodo Octubre 2015 – Enero 2016.

Tabla No. 6 Resultados adversos encontrados en los grupos estudiados.

	<b>Casos</b> <b>n : 26</b> <b>N° (%)</b>	<b>Controles</b> <b>n : 34</b> <b>N° (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Oliguria	22 (84.6)	17 (50)	0.18 (0.52 - 0.64)
Arritmia	17 (65.4)	32 (94.1)	8.47 (1.64 - 43.72)
SOFA mayor de 5 puntos	15 (32.6)	31 (67.4)	7.57 ( 1.83 - 31.27)
Estancia hospitalaria			
10 o más días	2 (7.7)	11 (32.4)	5.73 ( 1.14 - 28.75)
Tiempo de inicio de 2da amina			
12 horas a más	16 (61.5)	16 ( 47.1)	0.55 (0.19 - 1.56)

Fuente: Norepinefrina más dopamina vs Norepinefrina más adrenalina en el manejo del choque séptico refractario en la UCI del HERCG en el periodo Octubre 2015 – Enero 2016.