

**Universidad San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Escuela de Estudios de Postgrado**

**TRATAMIENTO VASOPRESOR EN CHOQUE SEPTICO: NOREPINEFRINA VRS  
DOPAMINA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA**

**JOSE ARMANDO ALVARADO MUÑOZ**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

**Julio 2015**



# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: José Armando Alvarado Muñoz

Carné Universitario No.: 100017981

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "Tratamiento vasopresor en choque séptico: norepinefrina VRS. Dopamina en pacientes de la unidad de terapia intensiva"

Que fue asesorado: Dr. Jorge Luis Ranero

Y revisado por: Dra. Jorge Alexander Walter García MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para julio 2015.

Guatemala, 07 de julio de 2015

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

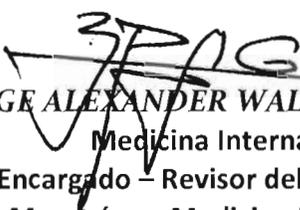
Guatemala 01 de Julio 2013 .

Doctor(a)  
**Jorge Alexander Walter García**  
Docente Responsable  
Maestría en Medicina Interna  
Hospital General Enfermedades IGSS

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis "Tratamiento vasopresor en choque séptico: Norepinefrina vrs Dopamina en paciente de la Unidad de Terapia Intensiva" perteneciente al (la) Dr.(a) **JOSÉ ARMANDO ALVARADO MUÑOZ**, el cual ha sido revisado y APROBADO.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

  
**DR.(A) JORGE ALEXANDER WALTER GARCÍA . MScL.4927**  
Medicina Interna  
Docente Encargado – Revisor del Trabajo de Tesis  
Maestría en Medicina Interna  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**DR. ALEXANDER WALTER**  
MEDICINA INTERNA  
MScL.4927

Guatemala 19 de junio del 2013

Doctor

**Jorge Alexander Walter Garcia**

Docente responsable

Maestría en Medicina Interna

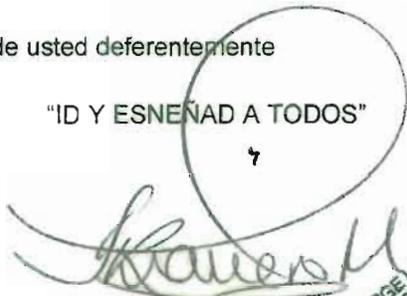
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Por este medio le envío el informe Final de Tesis "TRATAMIENTO VASOPRESOR EN CHOQUE SEPTICO: NOREPINEFRINA VRS DOPAMINA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA"** perteneciente al DR. JOSE ARMANDO ALVARADO MUÑOZ, el cual ha sido revisado y aprobado.

Sin otro particular, de usted deferentemente

"ID Y ESNEÑAD A TODOS"

7



Dr. JORGE LUIS RANERO M.  
MEDICINA INTERNA  
TERAPIA INTENSIVA  
COL. 6332

Asesor

TERAPIA INTENSIVA

MEDICINA INTERNA

Jefe de servicio

**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social**

## INDICE DE CONTENIDOS

	PAGINA
I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES.....	2
- DEFINICION DE ESTADO DE CHOQUE.....	3
- PATOGENESIS.....	4
- ETIOLOGIA Y FORMAS ESPECIFICAS DE ESTADO DE CHOQUE.....	5
- CHOQUE SEPTICO.....	8
- MANEJO POR METAS.....	10
- EFECTOS DEL USO DE DOPAMINA VRS NOREPINEFRINA EN EL TRATAMIENTO DE CHOQUE SEPTICO.....	11
III. OBJETIVOS.....	15
IV. MATERIAL Y METODOS.....	17
V. RESULTADOS.....	24
VI. DISCUSION.....	33
6.1 CONCLUSIONES.....	36
6.2 RECOMENDACIONES.....	37
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
VIII. ANEXOS.....	41

## INDICE DE TABLAS

PAGINA

TABLA#1	
TOTAL DE CASOS POR SEXO Y TRATAMIENTO VASOPRESOR.....	23
TABLA#2	
RIESGO ABSOLUTO, REDUCCION ABSOLUTA DEL RIESGO, REDUCCION DE RIESGO RELATIVO, NUMERO NECESARIO DE PACIENTES A TRATAR .....	23
TABLA#3	
TASAS DE MORTALIDAD POR SEXO Y POR TRATAMIENTO VASOPRESOR.....	24
TABLA#4	
PROMEDIOS APACHE II.....	24
TABLA#5	
ETIOLOGIA DEL ESTADO DE CHOQUE TOTALES Y PORCENTAJES.....	25
TABLA#6	
COMORBILIDADES MAS FRECIENTES.....	25
TABLA#7	
RIESGO RELATIVO RESPECTO AL TRATAMIENTO VASOPRESOR.....	26
TABLA#8	
RIESGO RELATIVO RESPECTO AL TRATAMIENTO VASOPRESOR Y SEXO.....	26

## INDICE DE GRAFICAS

	PAGINA
GRAFICA#1 CONDICION DE EGRESO DEL SEXO MASCULINO EN QUIENES SE UTILIZO NOREPINEFRINA.....	28
GRAFICA#2 CONDICION DE EGRESO DEL SEXO FEMENINO EN QUIENES SE UTILIZO NOREPINEFRINA.....	29
GRAFICA#3 CONDICION DE EGRESO DEL SEXO FEMENINO EN QUIENES SE UTILIZO DOPAMINA.....	30
GRAFICA#4 CONDICION DE EGRESO DEL SEXO MASCULINO EN QUIENES SE UTILIZO DOPAMINA.....	31
GRAFICA#5 CONDICION DE EGRESO RESPECTO AL TRATAMIENTO VASOPRESOR: DOPAMINA VRS NOREPINEFRINA.....	32

# **TRATAMIENTO VASOPRESOR EN CHOQUE SEPTICO: NOREPINEFRINA VRS DOPAMINA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA**

ESTUDIO PROSPECTIVO EXPERIMENTAL ALEATORIZADO CIEGO REALIZADO EN PACIENTES INGRESADOS AL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL DE ENFERMEDADES DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL ZONA 9, DURANTE EL PERIODO DE JULIO DE 2009 A SEPTIEMBRE DE 2011.

## **RESUMEN**

En el choque séptico se inicia el abordaje terapéutico en base a lo establecido por el manejo por metas, siendo fundamental la utilización de Dopamina y Norepinefrina. Dentro de los antecedentes de este tema, se ha tratado de documentar con qué tipo de amina vasoactiva se observa menor mortalidad, habiendo investigaciones que apoyan el inicio de Norepinefrina. Por esta razón se realizó un estudio de tipo prospectivo experimental aleatorizado ciego, en el cual el objetivo principal fue determinar la mortalidad asociada a cada uno de los medicamentos, así como documentar la etiología del estado de choque más frecuente y sus comorbilidades asociadas. Se obtuvo 106 casos con choque séptico en donde se administro de forma aleatoria a un grupo Dopamina y a otro Norepinefrina, (haciendo el análisis de mortalidad a través de curvas de supervivencia Kaplan Meier) evidenciando que el uso de norepinefrina mostro un riesgo relativo de 0.2179 (0.1445-0.3287, IC 95%, valor de p 0.0001) en el grupo de sexo femenino y para el sexo masculino un riesgo relativo de 0.2479 (0.1960-0.3135, IC 95%, valor de p 0.0001). Lo contrario fue en el grupo a quienes se les administro Dopamina pues para el grupo de mujeres el riesgo relativo fue de 4.5887 (3.0427-6.9201, IC 95%, valor de p 0.0001) y para hombres 4.0341 (3.1894-5.1026, IC 95%, valor de p 0.0001). Las comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica y Neumopatías. El choque séptico de origen pulmonar fue el más frecuente. Concluyendose que se debe aplicar el uso de Norepinefrina como medicamento vasopresor de inicio en el tratamiento de choque séptico.

## I. INTRODUCCION

El choque séptico se debe a la respuesta generalizada a una infección grave, es más frecuente en ancianos y personas inmunodeprimidas o quienes se han sometido a un procedimiento invasivo en el cual se ha producido una inoculación bacteriana o de otro tipo de microorganismo (pacientes post quirúrgicos). Lo más frecuente son las infecciones pulmonares, abdominales o urinarias. Se ha descrito que tanto las bacterias gram positivas como gram negativas, los virus, hongos, rickettsias y protozoos producen el cuadro clínico de choque séptico, y la respuesta global en general es independiente del tipo de microorganismo invasor. Los hallazgos clínicos son consecuencia de la combinación de alteraciones metabólicas y circulatorias impulsadas por la infección generalizada y la liberación de componentes tóxicos de los agentes infecciosos. Las toxinas de los microorganismos provocan liberación de citocinas, entre las que se encuentra la IL-1 y el TNF alfa, a partir de los macrófagos hísticos. La expresión del factor hístico y el depósito de fibrina aumenta, y puede desarrollarse complicaciones como una coagulación intravascular diseminada. Se estimula la forma inducible de sintetasa de óxido nítrico, y con la liberación de éste, se desarrolla un potente mecanismo vasodilatador que es parte del cuadro del choque. (1,4,5,9,10) El mantenimiento de la presión arterial es el punto final de la terapia vasopresora, con el conocimiento que niveles inferiores a 65 mmHg, de la presión arterial media, comprometen la autorregulación del flujo sanguíneo a nivel coronario, renal y de Sistema Nervioso Central, y por tanto condiciona a hipoperfusión tisular en todo el organismo. El manejo inicial del Choque Séptico está orientado a mantener una presión arterial media adecuada así como el gasto cardíaco, sosteniendo así la hemodinámica del paciente mientras se encuentra y trata el foco infeccioso desencadenante del choque. (9,10) Se han reportado múltiples estudios en donde el uso de aminas vasoactivas para el tratamiento del choque séptico ha tenido diversas respuestas en cuanto a la supervivencia del paciente. Hoy en día lo consensado es iniciar el abordaje vasopresor con Dopamina, el cual al llegar a sus dosis máximas se decide el traslape a Norepinefrina. Existen artículos publicados recientemente en donde se difieren estos pasos optando por el inicio inmediato de Norepinefrina, tomando en cuenta que en su mayoría de ocasiones se culmina con el uso de la misma al haber fracasado el tratamiento con Dopamina. El objetivo principal del estudio es comparar el tratamiento Vasopresor que se brinda a los pacientes que presentan choque séptico en la unidad de terapia intensiva en el Hospital General de Enfermedades IGSS, de octubre del 2009 a octubre de 2,011, ya que existen diferencias mostradas en estudios a

nivel internacional en donde se observa ciertos beneficios al momento de utilizar una y otra droga, principalmente respecto a las diferencias en cuanto a mortalidad que se puedan presentar durante el periodo de estudio. Dentro de los resultados, se obtuvo que los pacientes en quienes se utilizó el fármaco Norepinefrina, tuvieron una mejor sobrevida, que aquellos en quienes se utilizó lo establecido con el inicio de dopamina, documentando que la misma es un factor de riesgo tanto para la población masculina y femenina. La causa de Choque séptico más frecuente fue la afección pulmonar, seguida del origen abdominal (condicionado por procesos quirúrgico o infecciones de tipo peritoneal), Urinario, Tejidos Blandos, Vascular (por catéteres de hemodiálisis) y Gastrointestinal; teniendo como comorbilidades más frecuentes padecimientos de tipo crónico como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Enfermedad Renal Crónica, Estados post quirúrgicos, Fracaso Renal Agudo, y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Sin embargo en el aspecto de esta última patología, se englobó los trastornos de afección pulmonar en el grupo de Neumopatías (en donde se incluyen cuadros como Edema Agudo de Pulmón, Síndrome de Distress Respiratorio Agudo, Asma, Neumonitis Lúpica, Insuficiencia Respiratoria Aguda, Síndrome de Pulmón Blanco, Tuberculosis Pulmonar, Derrame Pleural, Neumotórax Espontáneo) en donde cada una de ellas tuvieron una baja frecuencia, pero que en conjunto representan al compromiso pulmonar asociado al estado de Choque. Un dato importante es el valor de APACHE II, que en el promedio de los pacientes a quienes se les asignó dopamina fue inferior en su inicio comparado con Norepinefrina, y que al hacer el promedio de egreso, este aumento de forma significativa, lo cual está en relación con la consideración de que el uso de Dopamina es un factor de riesgo en los pacientes en quienes se hace el diagnóstico de Choque Séptico, observando además que el grupo que tuvo una tasa de mortalidad mayor fue este último. Por ello la importancia de la realización de este estudio a nivel local que muestra las diferencias que pueden mostrar estos fármacos en nuestra población y cuál de ellos llegó a ser un factor protector o factor de riesgo en cuanto a mortalidad durante el periodo de estudio, así como la determinación del origen del choque séptico más frecuente y sus comorbilidades asociadas. Las hipótesis planteadas son: HIPOTESIS NULA: El uso de norepinefrina no mejora la sobrevida en el paciente que cursa con choque séptico en comparación del uso de Dopamina; HIPOTESIS ALTERNA: El uso de norepinefrina mejora la sobrevida en el paciente que cursa con choque séptico en comparación del uso de Dopamina.

## II. ANTECEDENTES

### II.1. DEFINICION DE ESTADO DE CHOQUE

El estado de choque es un síndrome que condiciona a alteración en la perfusión y oxigenación de los tejidos, provocado por la insuficiencia del aparato circulatorio para mantener dicha perfusión, generando una disminución importante en el aporte de oxígeno y nutrientes a las células del organismo. Esto lo podemos observar de forma clínica por las manifestaciones en cuanto a síntomas y signos al momento de abordar al paciente, que al inicio, las alteraciones fisiopatológicas que acompañan al estado de choque pueden evidenciar la naturaleza del cuadro desencadenante, pero que al final conforme evoluciona la enfermedad muestra un desenlace común secundario a la hipoperfusión tisular. (1,3,4)

El manejo inmediato de la enfermedad es vital para evitar complicaciones como daño irreversible en órganos, aparatos y sistemas (disfunción orgánica) que culminarían en la muerte, resultando esto principalmente por la disminución relativa o absoluta del aporte de oxígeno, la mala distribución de flujo a los tejidos y el inadecuado consumo de oxígeno por disfunción celular o mitocondrial. Esto último depleta los sustratos primordiales para el metabolismo aerobio y la consiguiente producción de energía que al principio se compensa mediante el cambio a un metabolismo anaerobio generando la producción de ácido láctico que al persistir dicho trastorno provoca muerte celular. (1,2,3,4,5)

Por tanto el estado de choque no es definido por manifestaciones clínicas per se como es el caso de la hipotensión, pero es frecuente que estén asociadas al momento de desarrollarse el cuadro. Esto es debido a que existe una respuesta por parte del sistema nervioso simpático que provoca la normotensión pero que dentro de los tantos mecanismos compensadores tiende a ceder hasta manifestar el resto de características clínicas que representan a este síndrome.(4,5)

### II.2. PATOGENESIS

Al desarrollarse el cuadro, disminuye el gasto cardíaco, lo que conlleva al aumento en la resistencia vascular sistémica con el fin de preservar la presión arterial y con ello mantener un aporte adecuado de nutrientes y oxígeno a los tejidos. Sin embargo al perder este

mecanismo compensador y disminuir la presión arterial media por debajo de 65 mmHg se compromete el flujo y la funcionalidad de diferentes órganos. Uno de los mecanismos con los cuales se trata de contrarrestar esto es la respuesta simpática del organismo, en donde se libera a nivel sistémico noradrenalina la cual actúa sobre receptores 1 alfa generando vasoconstricción. Lo mismo sucede con otro tipo de sustancias como la vasopresina, angiotensina, endotelina y el tromboxano A2, que se mantienen en equilibrio con otras sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina) adaptándose dependiendo las demandas metabólicas de los tejidos. (1,5)

Otro componente es la respuesta intrínseca a la depleción de volumen tratando de restablecer el volumen a nivel intravascular a través de modificaciones en la presión hidrostática y la osmolaridad. Los cambios metabólicos generados por lipólisis, proteólisis o glucólisis incrementa la osmolaridad extracelular desarrollándose un gradiente que condiciona a aumento del volumen intersticial y vascular a expensas del volumen intracelular. Sin embargo existen cambios hematológicos que generan acumulaciones de cuerpos eritrocitarios y hemoconcentración provocando isquemia y consecuentemente la necrosis. (2,5)

La afección intracelular es importante generándose disfunción mitocondrial, con compromiso en la fosforilación oxidativa y la disminución en la producción energética por la vía dependiente de oxígeno. La principal complicación es la liberación y acumulación de iones hidrógeno y ácido láctico productos ambos del metabolismo anaerobio provocando a nivel sistémico mayor hipoperfusión y lesión a nivel de las membranas celulares de los diversos tejidos representando la fase terminal en los estados de choque. (2,5,7)

Así como lo previamente mencionado se presentan otro tipo de respuestas, tanto a nivel neuroendocrino como a nivel cardiaco, renal, pulmonar e inflamatorio. Por ejemplo en el primero la detección de hipotensión, hipovolemia o hipoxemia por barorreceptores y quimiorreceptores se concatena a la respuesta autónoma que intenta restablecer el volumen intravascular para mejorar la perfusión, acompañada de la actividad de hormonas como la adrenalina que es liberada por la medula suprarrenal, aumentando la glucogenólisis y la gluconeogénesis, disminuyendo la liberación de insulina pancreática e inhibiendo a la vez la producción de mediadores inflamatorios. Esta hormona condiciona a vasoconstricción en el lecho periférico y esplácnico mejorando el aporte en las estructuras dependientes de esta

irrigación y se da un aumento del gasto cardiaco al disminuir la actividad vagal en respuesta a la inactivación del centro vasomotor por hipotensión. La liberación de la hormona adrenocorticotropina por dolor genera la producción de cortisol que inhibe la utilización de glucosa y aminoácidos contribuyendo al desarrollo de lipólisis y gluconeogénesis lo que al final se traduce en hiperglucemia con el objetivo de mantener el volumen vascular sistémico. Esto último es de suma importancia en el análisis de la insuficiencia suprarrenal, ya que al presentarse condiciona a un colapso circulatorio refractario a los aportes de volumen exógeno. En cuanto a la respuesta cardiaca, el gasto cardiaco se encuentra afectado de forma directa al haber repercusión en cuanto a la precarga por hipovolemia, que al mismo tiempo disminuye el volumen sistólico. La respuesta inicial es un incremento en la frecuencia, que se ve limitado conforme evoluciona el problema sistémico. Cualquier etiología que genere una respuesta inflamatoria sistémica, ya sea desde septicemia, trauma, infarto agudo al miocardio o incluso complicaciones por anestesia general pueden provocar disfunción en la contractilidad y distensibilidad miocárdicas reduciendo el volumen sistólico y telediastólico. La hiperdinámia temprana reflejada en el choque séptico es directamente provocada por el aumento de las resistencias vasculares sistémicas que pueden mantener normal o aumentado el gasto cardiaco, sin embargo el miocardio puede verse comprometido por la liberación de citocinas o factores como la angiotensina II que pueden conllevar a isquemia del músculo, lo cual puede exacerbarse en los casos en donde la disminución del gasto cardiaco condiciona a un inadecuado aporte coronario. (2,3,5)

Un mecanismo hormonal muy importante es el sistema renina-angiotensina-aldosterona desencadenándose en respuesta a la descarga adrenérgica y la disminución del aporte sanguíneo a nivel del aparato yuxtaglomerular. Posterior a la formación de angiotensina I por estimulación de la renina, y la liberación de aldosterona por angiotensina II (formada por la conversión de angiotensina I), se mantiene el volumen intravascular por captación de sodio. Otra hormona relacionada a este nivel es la vasopresina que genera vasoconstricción y facilita la reabsorción de agua a través de los túbulos renales. A pesar de esto el mismo proceso inflamatorio sistémico o de hipoperfusión llegan a dañar la función renal condicionando a fracaso renal agudo o a necrosis tubular. Cuando llega a ser irreversible la hipoperfusión, disminuye el filtrado glomerular secundario al aumento en la resistencia arteriolar aferente, que asociado a las acciones de la vasopresina y la aldosterona, se da la disminución de la diuresis. Al final todo esto puede condicionar a necrosis a nivel tubular, obstrucción por detritos celulares y difusión retrograda del filtrado glomerular. (2,3,5)

En todo esto existe un trasfondo que condiciona a mayor afección tisular sistémica, siendo esto generado por la respuesta inflamatoria, activada por múltiples mediadores humorales liberados por los tejidos dañados por la hipoperfusión o en respuesta a agentes nocivos (virus, bacterias, hongos) como en el caso del choque séptico. La participación de la cascada del complemento, la cascada de la coagulación y la cascada de la calicreina-cinínogeno (que lleva a hipotensión), son parte del gran complejo que provoca lesiones a nivel microvascular, isquemia y daño celular. El complemento produce a anafilotoxinas que progresan hacia el complejo de ataque C5-C9, que potencia la injuria tisular, agregado a una respuesta en la coagulación que induce a trombosis que desarrollando episodios de hipoperfusión y reperfusión en los tejidos, que junto a componentes como la trombina (mediador en la inflamación) generan la producción de moléculas de adherencia endotelial con la consecuente activación de los neutrófilos exacerbando aun mas el compromiso microvascular. Y con ello solo se menciona parte de lo que contribuye a la fisiopatología en cuanto a lo inflamatorio, ya que conocemos las influencias y el desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras tales como el tromboxano A2 y las prostaglandinas, los cisteinil leucotrienos y el factor activador plaquetario, que perpetúan el trastorno a nivel sistémico por estimulación de otros componentes como la respuesta celular (macrófagos, neutrófilos) produciendo niveles mayores de mediadores inflamatorios. (5)

### II.3. ETIOLOGIA Y FORMAS ESPECÍFICAS DE ESTADO DE CHOQUE

Como se menciona dentro de la fisiopatología del estado de choque la evolución final tiene como común denominador la hipoperfusión tisular mas hipoxemia, pero esto puede ser desencadenado por diversas causas que por su naturaleza etiológica pueden ser clasificados de forma clásica como choque hipovolémico, distributivo, cardiogénico u obstructivo extracardiaco, pero incluso con la clasificación puede existir una forma de estado mixto, ya que un choque séptico que es de tipo distributivo puede desarrollar compromiso miocárdico o hipovolemia. (4)

En el choque hipovolémico que puede generarse por hemorragia, pérdidas gastrointestinales, renales o fuga al tercer espacio, ocurre cuando el volumen circulante efectivo disminuye de forma tal que condiciona a compromiso en la hemodinámica por disminución de la precarga y el gasto cardiaco, aumentando las resistencias vasculares sistémicas secundario esto a vasoconstricción por respuesta simpática, que cuando las

pérdidas son intensas o prolongadas (>40% del volumen intravascular) suele tener mal pronóstico a corto plazo. Existe por tanto un incremento en la demanda de oxígeno, disminución de la saturación venosa central y en el caso de pérdidas hemáticas, depleción de la hemoglobina. La mortalidad y las consecuencias clínicas de la hipovolemia están relacionadas de forma directa con la magnitud y la duración de la agresión isquémica, por tanto la reposición del déficit de volumen en este caso es de carácter vital para la supervivencia del paciente iniciándose con soluciones cristaloides que de tener respuesta positiva se continúa con estos, si no se añade al tratamiento coloides, productos sanguíneos y/o medicamentos vasopresores (tomando en cuenta que los coloides no han demostrado ventajas respecto a los cristaloides en cuanto a la supervivencia del paciente durante la reanimación). (1,2,4)

El choque de tipo cardiogénico es la expresión del fracaso agudo y grave del corazón como bomba, que origina la alteración profunda de la perfusión sistémica más hipoxia tisular progresiva, secundario a compromiso del gasto cardíaco. Esto genera aumento compensatorio de las resistencias vasculares, llegando a dar incluso con un volumen intravascular adecuado. La etiología del cuadro puede ser diversa (insuficiencia mitral aguda, defecto del tabique interventricular o la rotura de la pared libre del ventrículo, miocardiopatía hipertrófica) siendo el infarto agudo al miocardio la causa más frecuente. Este último caso se da cuando el compromiso de la masa muscular es del 50% a 70% por necrosis del ventrículo izquierdo, siendo un factor predictivo de choque la localización (anterior 55%, inferior 46%, posterior 21%). Para el diagnóstico es de suma utilidad la electrocardiografía, estudios ecocardiográficos (para valoración de la función ventricular y descartar complicaciones mecánicas), monitoreo cardíaco invasivo a través de un catéter arterial pulmonar y la coronariografía que debe realizarse en todo paciente en el que se sospeche que el infarto agudo al miocardio es la condicionante del estado de choque y que sea candidato a reperfusión percutánea o por tratamiento quirúrgico. El tratamiento va dirigido a proporcionar una adecuada oxigenoterapia (si la saturación es < 90%) que de ser necesario requerirá soporte con ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), manejo del volumen siempre y cuando la presión venosa central no este elevada, que si en dado caso se evidencia congestión pulmonar se inicia el tratamiento con diuréticos de asa. La asociación de medicamentos vasopresores (dopamina, noradrenalina) es importante para la corrección de la hipotensión de acuerdo al manejo guiado por metas o el uso de dobutamina para mejorar el gasto cardíaco si lo requiriera (al documentarse SvO<sub>2</sub> <70% con Ht >30%), pero de forma

primordial la reperfusión cardiaca es lo que contrarrestaría el compromiso de mas masa muscular y generaría la mejoría del cuadro del estado de choque al disminuir la magnitud de la lesión. (1,4)

En el choque obstructivo extracardiaco, se da una obstrucción del flujo por deterioro del llenado cardiaco asociado a una importante dificultad en el vaciamiento ventricular izquierdo. Hemodinamicamente se manifiesta por disminución del gasto cardiaco, incremento de la poscarga y presiones de llenado ventricular aumentadas que generalmente puede encontrarse en patologías como tromboembolismo pulmonar masivo, embolismo aéreo, tumoral, graso o de líquido amniótico. El tratamiento va dirigido a la etiología desencadenante en donde el aporte de volumen se debe brindar para mantener la perfusión tisular asociado si así se requiere el uso de vasopresores para preservar un presión arterial media arriba de 65 mmHg. En el caso de taponamiento cardiaco por derrame pericardico se debe realizar con urgencia la pericardiocentésis tras el diagnostico por ecocardiografía. Otro ejemplo es el neumotórax a tensión que produce inestabilidad hemodinámica y para ello la colocación de un tubo intercostal es vital para preservar la vida del paciente. (1,4)

El choque Distributivo del cual derivan otros tipos de choque como el séptico, neurogénico, anafiláctico o la insuficiencia suprarrenal, se caracteriza principalmente por perdida del tono vascular. La alteración en el continente sanguíneo, con importante vasodilatación y disminución de las resistencias vasculares sistémicas genera una mala distribución del flujo a nivel sistémico, en donde a menudo también se encuentran componentes de tipo hipovolémico y cardiogénico. De estos el más representativo y frecuente es el choque séptico. (1,4)

#### II.4. CHOQUE SEPTICO

Este es definido como sepsis que induce a hipotensión persistente a pesar de un adecuado manejo en cuanto a resucitación hídrica. Esto condiciona a hipoperfusión que se manifiesta a través de hiperlactatemia u oliguria. Actualmente se sabe que existe una mortalidad entre el 40% a 70%, en donde el perfil hemodinámico tiene un gasto cardiaco normal o aumentado con resistencias vasculares bajas y presiones de llenado ventricular disminuidas. Es posible que gasto cardiaco bajo sea secundario a volumen intravascular inefectivo. La saturación venosa central puede ser normal o incrementada a causa del cortocircuito del flujo sanguíneo a nivel microvascular o de la incapacidad del tejido para utilizar el oxígeno

(consumo de oxígeno). La vasodilatación generalizada puede mostrar manifestaciones clínicas como extremidades calientes, disminución de la presión diastólica e incremento de la presión de pulso. El choque séptico es la expresión más grave del proceso infeccioso y su respuesta inflamatoria sistémica, que da un cuadro clínico con una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una presión arterial media menor de 65 mmHg, o la caída mayor de 40 mmHg de la presión arterial sistólica desde la basal, todo esto que no corrige los datos de hipoperfusión tisular ni hipotensión con la administración de fluidos y por tanto requiere el manejo del cuadro en base a metas. (1,2,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15)

La población más afectada son paciente en quienes su sistema inmune este comprometido, tal es el caso de pacientes ancianos, o pacientes con comorbilidades tales como diabetes, enfermedad renal crónica, trastornos de tipo autoinmune o pacientes con HIV. Frecuentemente los lugares donde se puede iniciar el proceso que desencadena el cuadro puede ubicarse a nivel pulmonar, abdominal o urinario, sin embargo la presencia de dispositivos, como catéteres centrales o de hemodiálisis también son factores de riesgo en donde se inocula el agente agresor que desarrollara la enfermedad. En cuanto a esto último cualquier microorganismo puede producir el cuadro clínico del choque séptico siendo la respuesta sistémica independiente del agente invasor. Las manifestaciones clínicas son secundarias a la mezcla de alteraciones metabólicas, inflamatorias y circulatorias impulsadas por la sepsis y la liberación de componentes tóxicos tanto de los microorganismos como de la respuesta humoral y celular inmune. (4,5,9)

En cuanto a la respuesta local y sistémica del hospedador a los microorganismos invasores, las citocinas tienen un papel primordial en cuanto a los efectos endocrinos. El factor de necrosis tumoral alfa estimula la respuesta leucocitaria y endotelial produciendo citocinas y moléculas de adhesión endotelial que proporcionan un medio de fijación para los neutrófilos que incrementan su población en el sitio lesionado liberándose en ese momento prostaglandinas y leucotrienos. El factor de necrosis tumoral alfa es una de las tantas moléculas proinflamatorias, las quimiocinas como la interleucina ocho, contribuye a la atracción de neutrófilos en el sitio donde se genera la infección, así como la interleucina uno beta que tiene funciones similares a las del factor de necrosis tumoral alfa, siendo probable que actúen de forma sinérgica con el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina uno beta, el interferón gamma, interleucina doce y otras citocinas, proviniendo inicialmente del sitio local inflamado. (4,5,10)

Como se menciona con anterioridad, los factores de coagulación intervienen en el cuadro del choque, en donde inicialmente se genera trombosis intravascular que se da de forma local, buscando retener a los microorganismos invasores y evitar su migración a nivel sistémico. Sin embargo al desarrollarse desequilibrio en cuanto a sus funciones, se da el depósito intravascular de fibrina, trombosis y coagulación intravascular diseminada, en donde la interleucina seis se ve involucrada al estimular la liberación de factor hístico por los monocitos, este se une al factor siete activado que convierte a los factores nueve y diez a sus formas activas teniendo como resultado la activación de las vías de la coagulación (extrínseca e intrínseca) culminando en la formación de fibrina. Existen otros factores como la alteración de la vía inhibitoria de la proteína C y S y el agotamiento de antitrombina que favorecen la coagulación, mientras que el aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno no corrige la fibrinólisis, tendiendo todo esto al depósito de fibrina, a la generación de trombos y hemorragia. (4,5,10)

A medida que el cuadro avanza, la mezcla de citocinas circulantes y otras moléculas se vuelve sumamente compleja, creando un desequilibrio entre las funciones proinflamatorias y antiinflamatorias, conllevando en los casos de septicemia grave y choque, a que la respuesta leucocitaria sea deficiente a los agonistas y que de persistir esta situación inclina la evolución de la enfermedad al deterioro y mayor peligro de muerte. (4,5,10)

## II.5. MANEJO POR METAS

La respuesta inflamatoria sistémica puede autolimitarse o bien progresar a un estado de choque. Las anormalidades circulatorias dirigen el la patología hacia un imbalance entre el oxígeno sistémico aportado y su demanda, que resulta en hipoxia y choque. La hipoxia tisular como indicador de daño es la clave que precede a la falla multiorganica y muerte, generándose esto en el periodo crítico de 6 horas, que es en donde la intervención temprana brindara el máximo beneficio para la corrección del cuadro. La forma definitiva de la estrategia de resucitación involucra metas orientadas a la manipulación de la precarga, postcarga y contractilidad cardiacas para alcanzar un balance entre el aporte de oxígeno y su demanda tisular. Los objetivos finales para confirmar si se alcanzo esta meta incluyen valores normales de saturación venosa mixta, ácido láctico, déficit de base y ph. En casos en donde no se puede acceder a la utilización de un catéter de arteria pulmonar, la saturación venosa central puede ser utilizada de forma práctica. (7,8,9,10)

Con estas consideraciones se publica en el año 2001, la terapia de manejo por metas en donde el protocolo de abordaje expone el manejo de cristaloides 500 cc intravenosos en bolus midiéndose los valores de la presión venosa central cada 30 minutos hasta alcanzar valores de 8 a 12 mmHg. Si la presión arterial media fuese menor de 65 mmHg se debe iniciar medicamentos vasopresores hasta la corrección de la misma y de persistir con datos de hipoperfusión tisular se debe evaluar si los valores de hematocrito son mayores de 30%, que de no ser así se brinda apoyo trasfusional y al lograrse el valor de hematocrito requerido, se toma una saturación venosa central que de estar menor al 70% se iniciara la administración de dobutamina a una dosis inicial de 2.5 microgramos por kilo de peso por minuto, la cual se irá duplicando hasta lograr una saturación venosa central arriba del 70% o hasta llegar a la dosis máxima de 20 microgramos por kilo de peso por minuto. La dosis se deberá disminuir si el paciente presentara taquicardia por arriba de 120 latidos por minuto o que la presión arterial media se vea comprometida si disminuye por debajo de 65. (7,8,9,10)

Otra parte importante del abordaje es la iniciación del tratamiento antibiótico empírico considerando la posible condicionante infecciosa del cuadro, tomando de forma inmediata muestras para hemocultivo (tratando de identificar el foco infeccioso en durante el periodo de seis horas), ya que el esquema antibiótico puede ser modificado dependiendo de los resultados del antibiograma. Si existe la sospecha de Pseudomona o el paciente presenta datos de neutropenia se deberá instituir terapia antibiótica combinada. (8,9,10)

## II.6. EFECTOS DEL USO DE DOPAMINA VERSUS NOREPINEFRINA EN TRATAMIENTO DE CHOQUE SEPTICO

Dentro del tratamiento vasopresor en el manejo por metas, los medicamentos de elección para el estado de choque séptico han sido la dopamina y la norepinefrina. La dopamina mejora el índice cardiaco, los índices de trabajo del ventrículo derecho e izquierdo a expensas de aumento de la frecuencia cardiaca. En pacientes que desarrollan choque séptico, la dopamina actúa dependiendo la dosis del medicamento administrada en infusión, ya que a dosis de 10 a 20 microgramos kilo minuto, se da un aumento en las resistencias vasculares sistémicas, produciéndose aumento del índice cardiaco por el aumento del volumen sistólico que en menor medida se da por el aumento de la frecuencia cardiaca. Las infusiones mayores de 20 microgramos kilo minuto no ofrecen ventajas en cuanto a

corrección de la presión arterial comparado con norepinefrina. Respecto a esta última, tiene un potente efecto vasoconstrictor provocando un aumento de la presión arterial por el incremento en las resistencias vasculares sistémicas, con poco efecto en la frecuencia cardiaca o en el índice cardiaco. La frecuencia cardiaca generalmente no se afecta o incrementa por el efecto cronotrópo beta agonista que es contrabalanceado por un incremento en la capacitancia venosa producido por los barorreceptores a nivel cardiaco. La dosis necesaria para aumentar la presión arterial media a más de 65 mmHg en el choque séptico es de 0.03 a 1.5 microgramos kilo minuto y en algunos lugares su utilización se da en pacientes con estado de choque séptico que responden a la dopamina pero que desarrollan excesiva taquicardia o quienes permanecen hipotensos a pesar de dosis altas de dopamina. Sin embargo teniendo en cuenta lo anterior, en la campaña de sobrevivencia para sepsis y choque séptico se recomienda el uso de ambos medicamentos por igual, haciendo la observación que el tratamiento con norepinefrina ha mostrado preservar la perfusión tisular cuando alcanza las presiones arteriales medias por arriba de 65 mmHg siendo este más potente que la dopamina siendo más efectivo para alcanzar esta meta ya que la dopamina condiciona a mayor taquicardia y trastornos arritmogénicos. Diversos estudios apoyan el uso inmediato de norepinefrina tal y como se publicó en el 2008 por Carlos Romero P. et al, en donde se realiza una revisión para la valoración de la reanimación protocolizada del choque séptico, concluyendo que en el caso de hipotensión refractaria a fluidos, se recomienda el inicio de noradrenalina en dosis ascendentes hasta obtener una presión arterial media por arriba de 65. (8,9,10,11,12,13,14,15)

En la sección de investigaciones clínicas en cuidado crítico, de la revista Chest 1,993, Claude Martin et al publican el estudio: "Norepinefrina ó Dopamina para el tratamiento del Choque Séptico Hiperdinámico" un estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, incluyendo pacientes con Choque Séptico hiperdinámico luego de haber recibido terapia con fluidos, en el cual concluyen que a las dosis utilizadas de 0.5 a 5 microgramos/kilogramo/minuto para Norepinefrina y 2.5 a 25 microgramos/kilogramo/minuto para dopamina, la Norepinefrina fue más efectiva que la dopamina en las anomalías hemodinámicas severas del Choque Séptico hiperdinámico. En este estudio la norepinefrina demostró incrementar la presión arterial media sin un aparente efecto adverso en el flujo periférico y renal, al mismo tiempo la captación de oxígeno fue incrementada. (16)

W.O. Schreuder, A.J. Schneider, A.B. Groeneveld and L.G. Thijs, publican el estudio “El efecto de Dopamina vs. la Norepinefrina en la hemodinámica del Choque Séptico, con énfasis en la performance del ventrículo derecho”. Encontrando que la dopamina incremento el índice cardiaco en un 16% pero el ritmo cardiaco y las resistencias vasculares pulmonares no fueron modificadas. Con la Norepinefrina el índice cardiaco no fue modificado, la frecuencia cardiaca bajo en un 7% y las resistencias vasculares pulmonares se incrementaron en un 25 y 36%. (17,18)

En el foro internacional de sepsis, con el tema “controversias en sepsis: mi agente vasopresor en Choque Séptico es Dopamina antes que Norepinefrina”, al final de todos los comentarios se asintió que en la actualidad se prefiere el uso de Norepinefrina como droga de primera línea. Con argumentos sobre que la Norepinefrina produce menos taquicardia fue tomando como un punto a favor de esta, evidenciando que el uso de Norepinefrina incrementa el índice cardiaco. Los puntos a favor finales para la Norepinefrina fueron, que esta no produce un efecto deletéreo en la presión de perfusión cerebral y la disminución rápida de los niveles de lactato sérico. (18,19,20,21,22,23,24)

Sin embargo observando los múltiples estudios en donde se pretendía valorar cual era la amina de elección en el estado de choque, se decide correr el estudio SOAP II tratando de evaluar la superioridad que pudiera existir entre dopamina y norepinefrina, tomando en cuenta 1679 pacientes, de los cuales 858 se asignaron al grupo de dopamina y 821 al de norepinefrina, concluyendo que no había diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad, pero que si se había asociado a un gran número de eventos adversos la utilización de dopamina. De la misma forma en el año 2010, Patel G.P. et al, de la división de medicina pulmonar y cuidado critico de la universidad y centro médico de Rush, Chicago, corren un estudio para valorar la la eficacia y seguridad de la dopamina versus norepinefrina en el manejo de choque séptico teniendo como resultado que ambos medicamentos son igual de efectivos como agentes iniciales en el tratamiento de esta patología basados en la mortalidad a los 28 días de tratamiento, pero que existieron mayores eventos de arritmia con dopamina. Lo previamente mencionado contrasta de sobremanera con la publicación de una revisión sistemática de 6 estudios clínicos ramdomizados en el 2011 por Vasu T.S. et al, en donde se comparaba el uso de norepinefrina o dopamina teniendo como conclusión que la norepinefrina mostro superioridad sobre la dopamina en cuanto a mortalidad, compartiendo estos mismos resultado con las investigaciones desarrolladas por Agrawal A. et al, en la

universidad medica de Chattrapti Shahuji Maharaj, en la india, mencionando que la norepinefrina es más efectiva en cuanto a la reversibilidad de los trastornos hemodinámicos y metabólicos en el choque séptico hiperdinámico en comparación con dopamina. (12,13,14,15,16,17,18)

Por todo lo previamente descrito, nace el interés de iniciar una investigación en pacientes locales de la unidad de cuidado critico del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con la intensión de valorar la mortalidad con el uso de cada uno de estos fármacos y con ello desarrollar protocolos que busquen el beneficio de la medicina basada en evidencia para la aplicación de los resultados en nuestra institución.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

Determinar la mortalidad asociada a la utilización del medicamento vasopresor en los pacientes que presentan Choque Séptico en la Unidad de Terapia Intensiva en el Hospital General de Enfermedades IGSS, febrero a octubre de 2,011

#### **3.2 ESPECIFICOS**

- 3.2.1. Calcular la tasa de mortalidad de los pacientes con choque séptico que requirieron el uso de Norepinefrina.
- 3.2.2. Calcular la tasa de mortalidad de los pacientes con choque séptico que requirieron el uso de Dopamina.
- 3.2.3. Determinar las comorbilidades más frecuentes asociadas al choque séptico.
- 3.2.4. Determinar la causa de choque séptico más frecuente en esta unidad hospitalaria.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio prospectivo experimental aleatorizado ciego.

### **4.2 UNIVERSO Y MUESTRA**

El universo de este estudio está integrado por todo paciente de ambos sexos, adulto con diagnóstico de Choque Séptico, en el servicio de Cuidados Intensivos del Hospital General de Enfermedades (HGE) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante el periodo del 2009 al 2011.

No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, porque se tomó el total de pacientes adultos que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de Choque Séptico, durante el período estudio manejándose como una muestra por conveniencia.

## 4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### 4.3.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Choque Séptico, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, HGE IGSS
- Edad: adultos mayores de 18 años de ambos sexos, beneficiarios del Seguro Social.

### 4.3.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Choque Séptico trasladados de los servicios a la Unidad de Cuidados Intensivos con tratamiento de aminas vasoactivas previo.
- Pacientes con diagnóstico de Choque Séptico utilicen en su tratamiento vasopresor otros fármacos (vasopresina, terlipresina, adrenalina) que no sea Dopamina o Norepinefrina.

#### 4.4 CLASIFICACIÓN DE VARIABLES Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INSTRUMENTO DE MEDICION	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Periodo de vida en el cual se encuentra el paciente a estudio.	Hoja de recoleccion de datos.	Cuantitativa Continua
SEXO	Combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina.	Hoja de recoleccion de datos.	Cualitativa Nominal
TRATAMIENTO VASOPRESOR	Tipo de amina vasoactiva que se utiliza para el manejo del estado de Choque Septico.	Hoja de recoleccion de datos.	Cualitativa Nominal
DIAS DE SEGUIMIENTO	Periodo en el cual se le dio seguimiento al paciente mientras se encontro en estudio por el Estado de Choque septico (hasta su recuperacion o muerte).	Hoja de Recoleccion de Datos	Cuantitativa Continua
CONDICION DE EGRESO	La evolucion clinica del paciente hacia la mejoría o a la muerte.		
DIAGNOSTICO DE ESTADO DE CHOQUE	Tipo de condicionante infecciosa ubicada en un aparato u organo especifico al momento de determinar el estado de choque (Pulmonar, Urinario, Tejidos Blando, etc.).	Hoja de recoleccion de datos	Cuantitativa Nominal
COMORBILIDADES	Enfermedades asociadas al momento de hacer el Diagnostico de Choque Septico (Diabetes Mellitus, Hipertension, etc.)	Hoja de Recoleccion de datos.	Cualitativa Nominal
APACHE II	(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de variables fisiológicas, que expresan la intensidad de la enfermedad y, por tanto, el estado clínico del paciente.	Hoja de Recoleccion de Datos	Cuantitativa

## 4.5 CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 4.5.1 TECNICA

Se utilizará la técnica de observación sistemática, la cual consistirá en realizar una vigilancia de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que presenten el diagnóstico de Choque Séptico, con tratamiento vasopresor con dopamina o norepinefrina, sin intervenir activamente en el diagnóstico revisando continuamente el registro médico, que será tomado como unidad de análisis. Sin embargo respecto a la determinación del tratamiento vasopresor, se desarrollo una tabla de aleatorizacion en donde los casos en que se lleguen a documentar Choque Septico, se asignara el uso de Dopamina o Norepinefrina a través del programa Windows office , EXCEL

### 4.5.2 PROCEDIMIENTOS

- Presentación al Comité docente de los temas de investigación
- Presentación y revisión bibliográfica sobre el tema seleccionado
- Elaboración del proyecto de investigación I (definición del problema, justificación, objetivos e hipótesis)
- Presentación pública del proyecto de investigación.
- Entrega del protocolo corregido del proyecto de investigación
- Recopilación de datos, que se procederá de la siguiente manera:
- Durante los años 2009 a 2011, se observará a todos los pacientes ingresados al servicio de Cuidados Intensivos quienes cumplan con los criterios de inclusión descritos.

- De lunes a domingo el visitador visitará una vez al día, durante la mañana, la Unidad de Cuidado Intensivo en busca de información sobre ingresos de pacientes con diagnóstico de Choque Séptico.
- Verificará que el paciente cumpla con los criterios de inclusión al estudio y anotara los datos en la hoja de recolección de datos.
- También se anotarán los diagnósticos de ingreso del paciente y con el seguimiento se anotaran los diagnósticos que se agregan durante el estudio (comorbilidades asociadas).
- Día a día se dará seguimiento al paciente anotando la duración del tratamiento vasopresor (dopamina o norepinefrina)
- Según la evolución del paciente, el jefe del servicio, determinara la conducta a seguir (continua o finaliza tratamiento vasopresor).
- Se dará seguimiento a cada paciente hasta que resuelva el choque o muera (Condición de Egreso).

#### 4.5.3 INSTRUMENTOS

La hoja de recolección de datos, será individual, de acuerdo a las variables y sus indicadores, estando estructurada en las siguientes partes: (Ver Anexo)

**Sección I:** Datos Generales (No. De registro, edad y sexo)

**Sección II:** Caracterización Clínica (Tratamiento Vasopresor, días de seguimiento, diagnostico clínico del origen del choque séptico (Pulmonar, Abdominal, Vascular, etc.) comorbilidades, puntaje de APACHE II de ingreso y egreso, condición de egreso (vivo, muerto).

#### 4.5.4 PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS DE LA INFORMACION

Se procesaran los datos tabulados de las boletas de recolección. Los resultados se ingresaran a una hoja electrónica del programa EXCEL, con los cuales se obtendrán los valores que luego serán expresados como porcentajes, el resto de la información será procesada en el paquete estadístico de EPI INFO.

Se utilizaran tasas, ya que permiten comparar dos grupos de tamaño diferente, pues a ambos se les asigna la base común de cien, y con ello se puede valorar la importancia relativa de parte de un fenómeno respecto a la totalidad del mismo.

Luego se presentará en distribuciones de frecuencia y gráficas las características generales de la población; edad, sexo, etc.

Se elaboraran tablas y gráficas de los resultados obtenidos, para su posterior análisis.

Se presentaran, entre otros, las siguientes tablas y gráficas:

- Distribución de la población por edad y sexo
- Comorbilidades asociadas
- Porcentaje de mortalidad según tratamiento vasopresor (dopamina vrs noradrenalina) por edad y sexo.
- Puntaje de APACHE II promedio de ingreso y egreso en los grupos a los que se le asigno tratamiento vasopresor con Dopamina o Norepinefrina.

#### 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se basa en la revisión del registro médico del paciente, se involucra activamente al paciente en cuanto a la asignación del tratamiento, ya que se trata de un estudio experimental, tomando únicamente los datos contemplados en el registro médico. No se anotará en ningún momento el nombre del paciente y los datos se manejarán con estricta confidencialidad.

Los datos obtenidos en este estudio servirán para mejorar la calidad de los servicios de cuidados intensivos del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. No se causa daño deliberado a ningún sujeto de investigación. Es de suma importancia que a través de los resultados que se obtengan de la investigación, se podrá beneficiar a los pacientes con un tratamiento que se encamine en alcanzar de forma más efectiva las metas en hemodinamia y que se pueda mejorar la sobrevida, con los datos generados con personas de nuestra población, y quizás a corto y largo plazo disminuya el período de estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo.

El presente estudio se ubica en la categoría II; riesgo mínimo, ya que se utilizará técnicas de intervención con medicamentos de uso común desarrollados para el tratamiento del cuadro de Choque Séptico, ya previamente estudiados en investigaciones con objetivos similares con dosis y vías de administración establecidas. (25)

## V. RESULTADOS

En el apartado de anexo se muestran la tabla general de distribución de pacientes en cuanto a edad y sexo a quienes se les asignó tratamiento vasopresor, periodo de seguimiento y condición de egreso, así como la tabla de puntuación de APACHE II, diagnóstico y comorbilidades asociadas.

**TABLA # 1**

TOTAL DE CASOS POR SEXO Y TRATAMIENTO VASOPRESOR

	<b>NOREPINEFRINA</b>	<b>%</b>	<b>DOPA</b>	<b>%</b>	<b>TOTALES</b>	<b>%</b>
<b>MUJERES</b>	<b>18</b>	<b>17%</b>	<b>19</b>	<b>18%</b>	<b>37</b>	<b>35%</b>
<b>HOMBRES</b>	<b>35</b>	<b>33%</b>	<b>34</b>	<b>32%</b>	<b>69</b>	<b>65%</b>
<b>TOTALES</b>	<b>53</b>	<b>50%</b>	<b>53</b>	<b>50%</b>	<b>106</b>	<b>100%</b>

**TABLA # 2**

	<b>MUERTOS</b>	<b>VIVOS</b>	<b>TOTAL</b>
<b>NOREPINEFRINA</b>	<b>9</b>	<b>44</b>	<b>53</b>
<b>DOPAMINA</b>	<b>46</b>	<b>7</b>	<b>53</b>
<b>TOTALES</b>	<b>55</b>	<b>51</b>	<b>106</b>

RIESGO ABSOLUTO DE LA POBLACION TOTAL: 0.51

RIESGO ABSOLUTO DE LA POBLACION DE NOREPINEFRINA: 0.17

RESGO ABSOLUTO DE LA POBLACION DE DOPAMINA: 0.87

REDUCCION DE RIESGO RELATIVO: -0.804

REDUCCION ABSOLUTA DEL RIESGO: -0.349

NUMERO NECESARIO DE PACIENTES A TRATAR: 2.86

**TABLA # 3**

TASAS DE MORTALIDAD POR SEXO Y POR TRATAMIENTO VASOPRESOR

	NUMERO DE PACIENTES		FALLECIDOS CON NOREPINEFRINA		FALLECIDOS CON DOPAMINA		% DE MORTALIDAD	TOTAL
	VIVOS	FALLECIDOS	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%		
<b>MUJERES</b>	19	18	3	3%	15	14%	17%	37
<b>HOMBRES</b>	32	37	6	6%	31	29%	35%	69
<b>TOTAL</b>	51	55	9	8%	46	43%	52%	106

**TABLA # 4**

PROMEDIOS APACHE II

APACHE	PROMEDIO INICIAL	PROMEDIO FINAL
<b>NOREPINEFRINA</b>	23.25	16.37
<b>DOPAMINA</b>	18.88	22.96

**TABLA # 5**

ETIOLOGIA DEL ESTADO DE CHOQUE TOTALES Y PORCENTAJES

<b>ETIOLOGIA DEL ESTADO DE CHOQUE</b>	<b>NUMERO DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>PULMONAR</b>	<b>51</b>	<b>48%</b>
<b>ABDOMINAL</b>	<b>23</b>	<b>22%</b>
<b>GASTROINTESTINAL</b>	<b>5</b>	<b>5%</b>
<b>URINARIO</b>	<b>11</b>	<b>10%</b>
<b>VASCULAR</b>	<b>7</b>	<b>7%</b>
<b>TEJIDOS BLANDOS</b>	<b>9</b>	<b>8%</b>

**TABLA # 6**

COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES

<b>COMORBILIDADES</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>DIABETES MELLITUS</b>	<b>46</b>	<b>43%</b>
<b>HIPERTENCION ARTERIAL</b>	<b>45</b>	<b>42%</b>
<b>ENFERMEDAD RENAL CRONICA</b>	<b>27</b>	<b>25%</b>
<b>FRACASO RENAL AGUDO</b>	<b>14</b>	<b>13%</b>
<b>POST QUIRURGICO</b>	<b>19</b>	<b>18%</b>
<b>NEOPLASIAS</b>	<b>12</b>	<b>11%</b>
<b>EPOC</b>	<b>9</b>	<b>8%</b>
<b>OTRAS NEUMOPATIAS</b>	<b>12</b>	<b>11%</b>
<b>CARDIOPATIA ISQUEMIA</b>	<b>9</b>	<b>8%</b>
<b>CIRROCIS</b>	<b>5</b>	<b>5%</b>

**TABLA # 7**

RIESGO RELATIVO RESPECTO A TRATAMIENTO VASOPRESOR

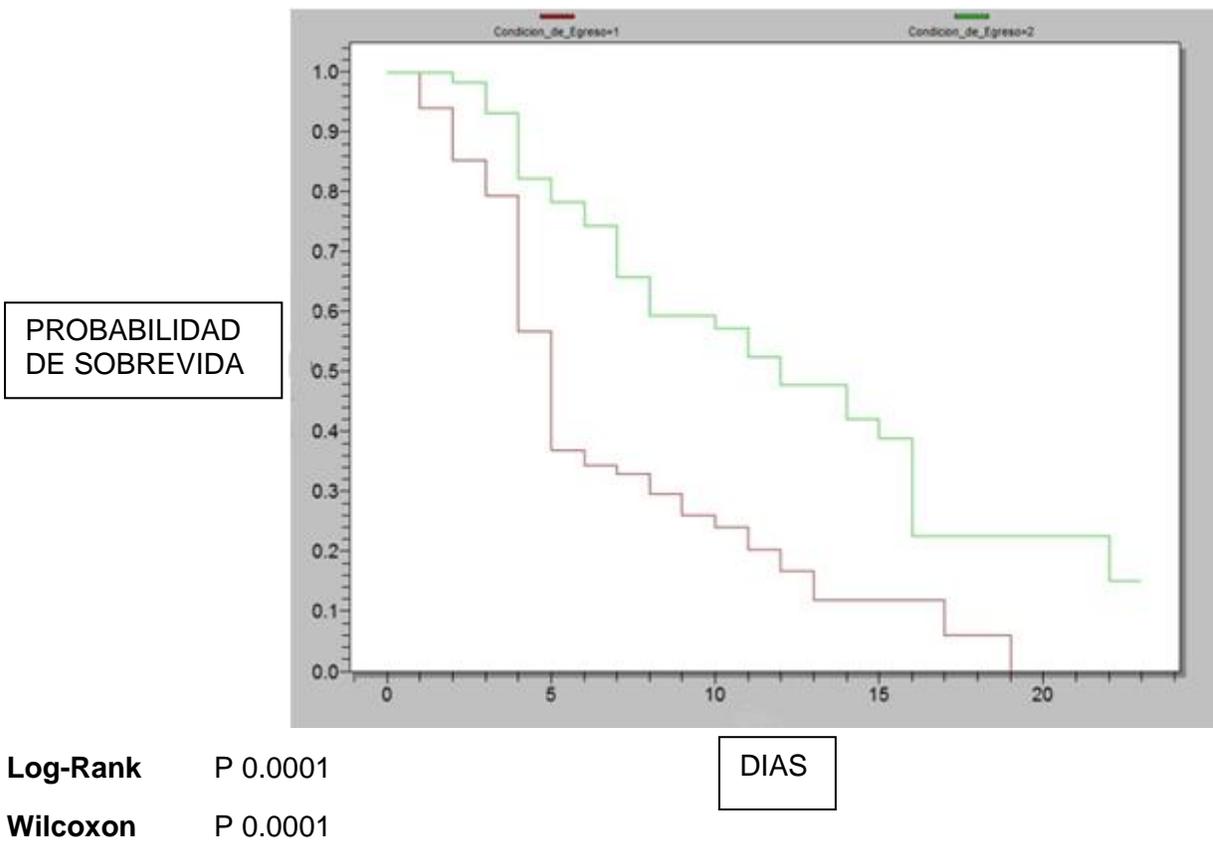
<b>VASOPRESOR</b>	<b>RIESGO RELATIVO</b>
DOPAMINA	5.1111
NOREPINEFRINA	0.1956

**TABLA # 8**

RIESGO RELATIVO RESPECTO A TRATAMIENTO VASOPRESOR Y SEXO

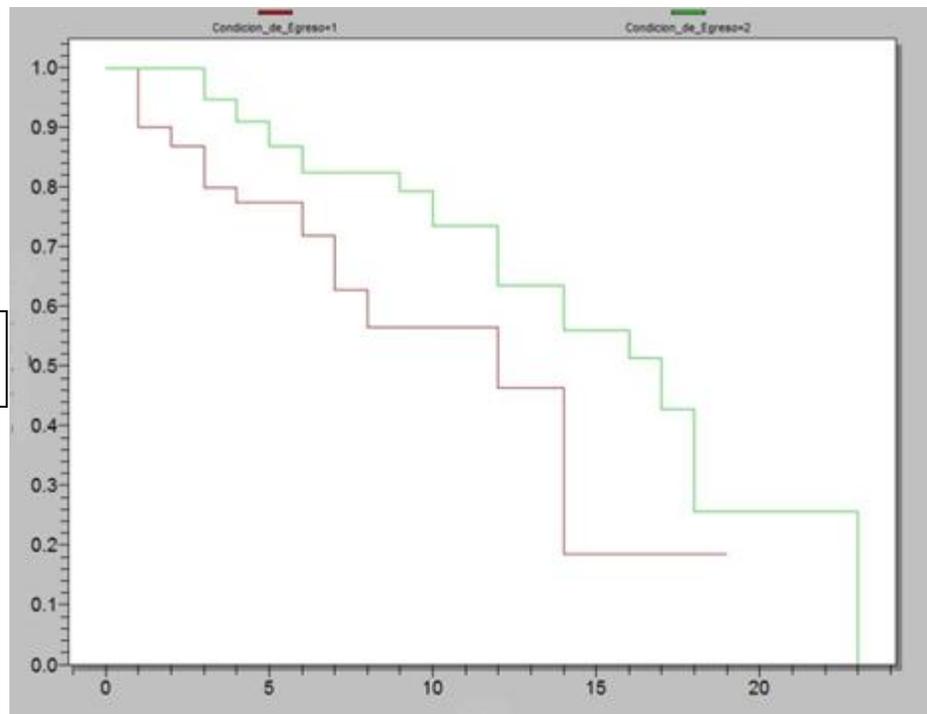
<b>SEXO</b>	<b>VASOPRESOR</b>	<b>RIESGO RELATIVO</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANZA 95%</b>	<b>VALOR DE P</b>
FEMENINO	DOPAMINA	4.5887	3.0427-6.9201	0.0001
MASCULINO	DOPAMINA	4.0341	3.1894-5.1026	0.0001
FEMENINO	NOREPINEFRINA	0.2179	0.1445-0.3287	0.0001
MASCULINO	NOREPINEFRINA	0.2479	0.1960-0.3135	0.0001

**GRAFICA # 1**  
CURVAS DE SUPERVIVENCIA  
CONDICION DE EGRESO DEL SEXO MASCULINO EN QUIENES SE UTILIZO  
NOREPINEFRINA



**GRAFICA # 2**  
CURVAS DE SUPERVIVENCIA  
CONDICION DE EGRESO DEL SEXO FEMENINO EN QUIENES SE UTILIZO  
NOREPINEFRINA

PROBABILIDAD  
DE SOBREVIDA



DIAS

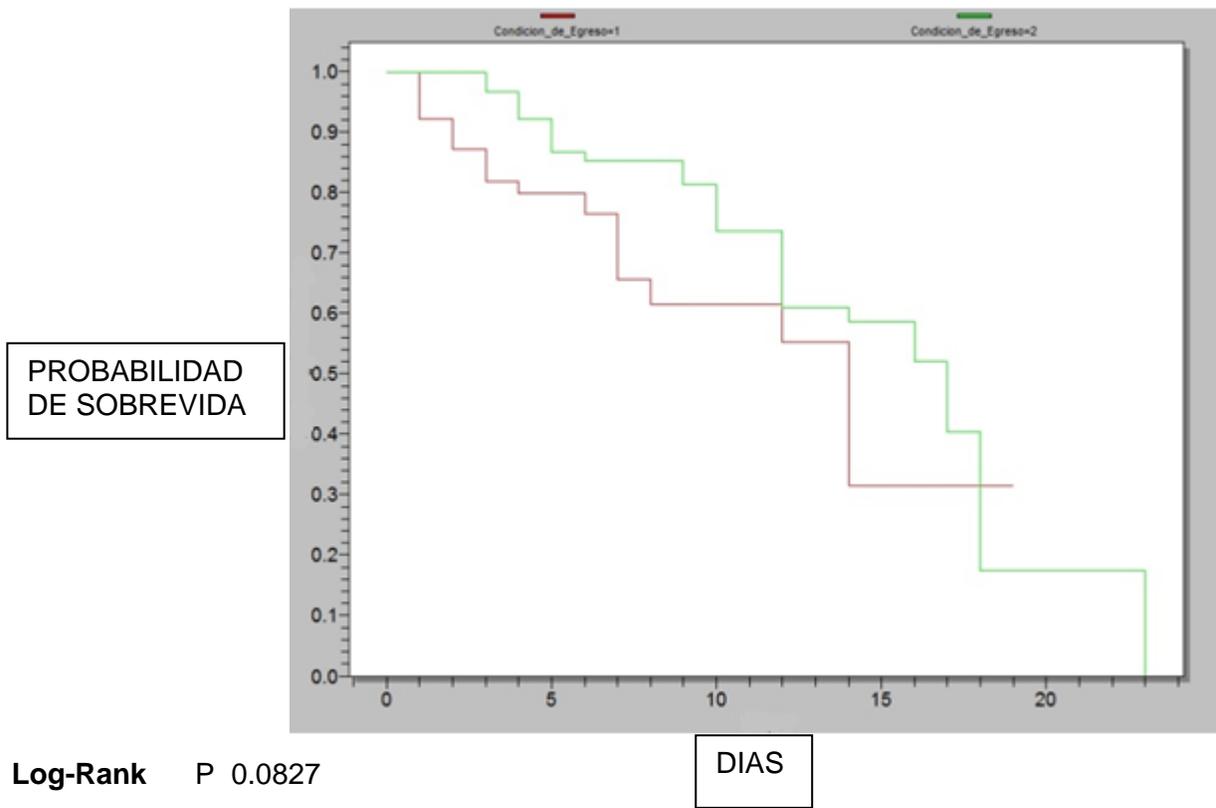
Log-Rank P 0.0138

Wilcoxon P 0.0086

### GRAFICA # 3

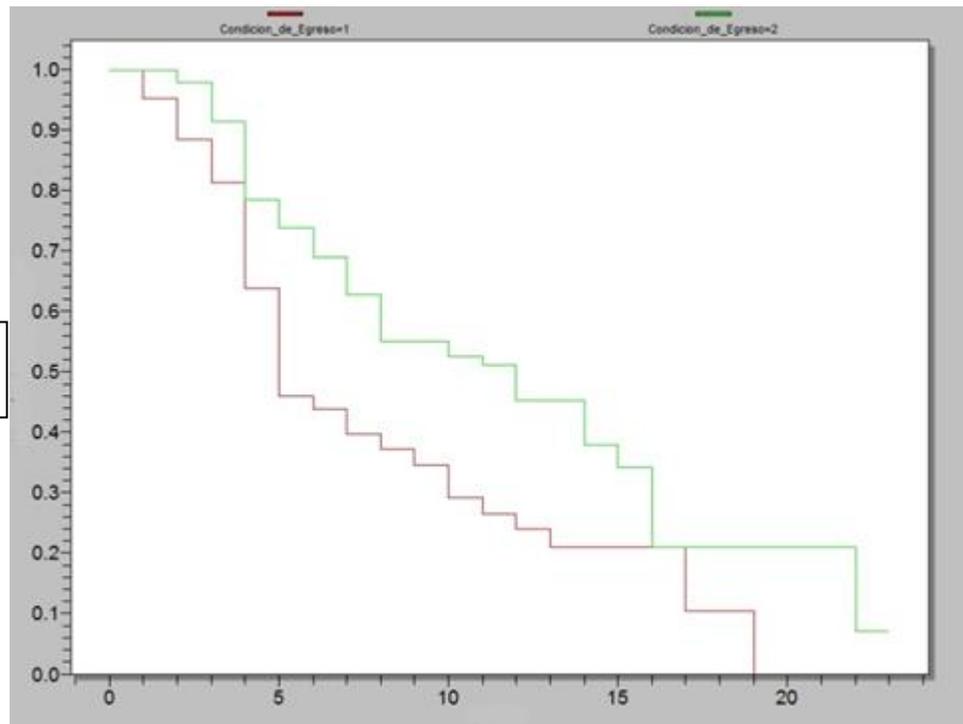
#### CURVAS DE SUPERVIVENCIA

CONDICION DE EGRESO DEL SEXO FEMENINO EN QUIENES SE UTILIZO DOPAMINA



**GRAFICA # 4**  
CURVAS DE SUPERVIVENCIA  
CONDICION DE EGRESO DEL SEXO MASUCULINO EN QUIENES SE UTILIZO  
DOPAMINA

PROBABILIDAD  
DE SOBREVIDA

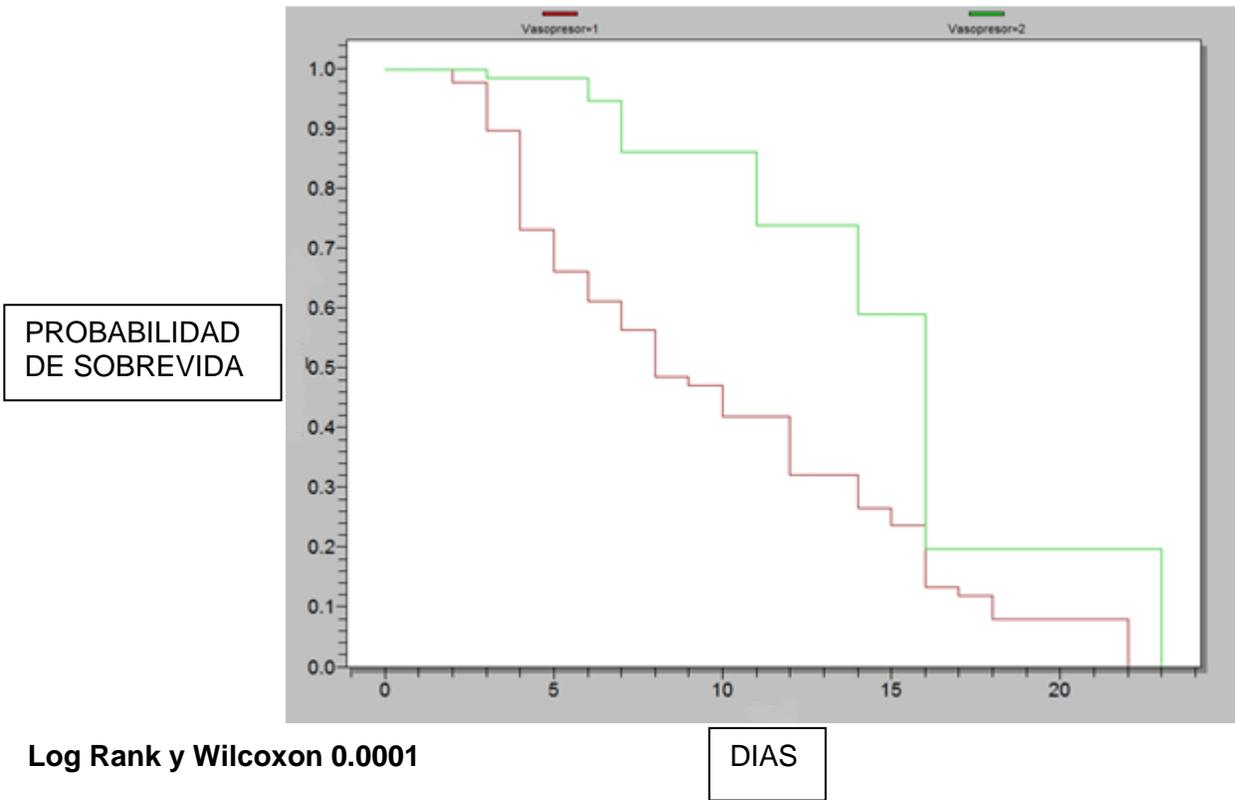


DIAS

**Log-Rank** P 0.0025

**Wilcoxon** P 0.0019

**GRAFICA # 5**  
CURVA DE SUPERVIVENCIA  
CONDICION DE EGRESO RESPECTO AL TRATAMIENTO VASOPRESOR, DOPAMINA  
VRS NOREPINEFRINA



## VI. ANALISIS Y DISCUSION

En este estudio se comparo la utilización de medicamentos vasopresores en el manejo del paciente con choque séptico, siendo estos dopamina o norepinefrina. Para esto dividimos la recopilación de datos en dos brazos. En el primer brazo se registraron a los pacientes en quienes se brindo manejo únicamente con Norepinefrina, el segundo en donde solo se registraron a los pacientes a quienes se les administro dopamina El registro de pacientes para el estudio se desarrollo en base a un muestreo por conveniencia, creando una tabla de aleatorización en donde se asignaba de forma ramdomizada el tratamiento que se iba a brindar al paciente en quien se desarrollara el choque séptico.

Al tener ya la base de datos de los pacientes durante el periodo de estudio establecido, se empieza a realizar el análisis estadístico introduciendo la información recopilada dentro del paquetes estadístico EPI INFO, mostrando importantes resultados en cuanto a lo que se esperaba encontrar dentro de los objetivos específicos de la investigación.

Se realizo un estudio de tipo prospectivo experimental aleatorizado ciego, en el cual con la tabla de aleatorización, se asigno a cada caso el tratamiento farmacológico que debía iniciarse para el cuadro de choque séptico, y con ello el objetivo principal fue determinar la mortalidad asociada a cada uno de los medicamentos, así como documentar la etiología del estado de choque más frecuente y sus comorbilidades asociadas. Se obtuvo 106 casos con choque séptico en donde se administro de forma aleatoria a un grupo Dopamina y a otro Norepinefrina, haciendo el análisis de mortalidad a través de curvas de supervivencia Kaplan Meier (Graficas 1 a la 4) mostrando que en el uso de dopamina se da entrecruzamiento de las curvas, sin embargo en todas estas el análisis para los test de Wilcoxon y Log Rank mostraron valores de p estadísticamente significativos, interpretándose en que a cualquier paciente con el diagnostico de choque séptico que se le administre tratamiento vasopresor (ya sea dopamina o norepinefrina) tendrá una disminución en cuanto a mortalidad en comparación de que no se le administrara ningún medicamento. A pesar de lo anterior, al momento de valorar riesgo, el análisis para ambos grupo presenta datos interesantes, ya que para la utilización del medicamento Dopamina en el sexo femenino el riesgo relativo fue de 4.5887 (3.0427-6.9201, IC 95%, valor de p 0.0001), situación similar que observamos en el sexo masculino con un riesgo relativo de 4.0341 (3.1894-5.1026, IC 95%, valor de p 0.0001),

siendo evidentemente un factor de riesgo en cuanto a mortalidad la utilización de dopamina en ambos sexos con el diagnóstico de choque séptico

Situación contraria se evidenció con el uso de Norepinefrina ya que para el grupo del sexo femenino el riesgo relativo correspondió a 0.2179 (0.1445-0.3287, IC 95%, valor de p 0.0001) de la misma forma para el grupo masculino con un riesgo relativo de 0.2479 (0.1960-0.3135, IC 95%, valor de p 0.0001) y al no sobrepasar el valor de la unidad, con estos datos se considera que la utilización de Norepinefrina es un factor protector al momento de manejar al paciente críticamente enfermo que cursa con choque séptico y en quien se inicia el manejo guiado por metas.

Es importante mencionar que dentro de la valoración del estado del paciente al inicio del estudio, se utilizó el registro del puntaje de APACHE II. Se observó que el promedio de APACHE II del grupo con dopamina al principio del estudio fue inferior respecto del grupo de Norepinefrina y llama la atención que el valor de APACHE II final en el grupo de Dopamina fue incluso superior al de Norepinefrina, lo que se relaciona en cuanto al hecho que el uso de Dopamina se considera factor de riesgo y que la tasa de mortalidad fue también superior en comparación con el otro medicamento vasopresor (Dopamina 43% vs Norepinefrina 8%, ver tabla # 4). Es necesario recalcar la gráfica de Kaplan Meier número 5, que compara a ambas aminas vasoactivas en donde no hay entrecruzamiento de curvas hasta posterior al día 15, evidenciando que previo a este periodo la disminución de la mortalidad es superior con el uso de norepinefrina, pero después de 15 días ambos grupos la mortalidad es igual.

En cuanto a las comorbilidades más frecuentes y etiología del choque séptico (ver la tabla # 5 y 6) la causa de Choque séptico más frecuente fue la infección a nivel pulmonar, seguida del origen abdominal (condicionado por procesos quirúrgicos o infecciones de tipo peritoneal), Urinario, Tejidos Blandos, Vascular (por catéteres de hemodiálisis) y Gastrointestinal; teniendo como comorbilidades más frecuentes padecimientos de tipo crónico como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial (por antecedente documentado en la unidad de análisis), Enfermedad Renal Crónica, Estados post quirúrgicos, Fracaso Renal Agudo, y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Sin embargo en el aspecto de esta última patología, se engloba en los trastornos de afección pulmonar del grupo de Neumopatías (en donde se incluyen cuadros como Edema Agudo de Pulmón, Síndrome de Distress Respiratorio Agudo, Asma, Neumonitis Lúpica, Insuficiencia Respiratoria Aguda, Síndrome de Pulmón Blanco,

Tuberculosis Pulmonar, Derrame Pleural, Neumotórax Espontaneo) ya que cada una de ellas tuvieron una baja frecuencia, pero que en conjunto representan al compromiso pulmonar asociado al estado de Choque y que tuvo una alta frecuencia.

Con lo previamente descrito, tomando en cuenta la significancia estadística determinada por los test practicados y los hallazgos en cuanto a sobrevida y mortalidad, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna valorada en este estudio.

## **6.1. CONCLUSIONES**

- 6.1.1 El uso de norepinefrina condiciona a disminución de la mortalidad en los pacientes que cursaron con choque séptico hasta el día 15 del tratamiento en la unidad de terapia intensiva.
- 6.1.2 El uso de norepinefrina es un factor protector en los pacientes que cursan con choque séptico.
- 6.1.3 El uso de dopamina es un factor de riesgo en los pacientes que cursan choque séptico.
- 6.1.4 Las principales comorbilidades asociadas al estado de choque séptico manejado en la unidad de terapia intensiva fueron la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y las patologías pulmonares.
- 6.1.5 La causa más frecuente de estado de Choque fue la infección a nivel pulmonar.

## **6.2. RECOMENDACIONES**

- 6.2.1 Se recomienda no utilizar dopamina como tratamiento vasopresor en el inicio del manejo del paciente con choque séptico.
- 6.2.2 Se debe valorar la realización de un protocolo local para el manejo de choque séptico en el que se inicie como tratamiento vasopresor norepinefrina.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cancio M., "Shock, clasificación, diagnóstico y tratamiento", Hospital Donostia, Servicio de Urgencias Generales, 2007, España.
2. Goytia G., et al, "Consideraciones Farmacocinéticas en el paciente en estado de Choque", Revista Mexicana de Anestesiología, 2006, Abril-Junio, año/vol. 29, suplemento 1 México, pp 121-123.
3. Brunicardi F., "Capítulo 4: Choque".Schwartz: Principios de cirugía, 8 edición, McGraw-Hill.
4. Gulias A.; "Choque", Manual de Terapéutica Médica y Procedimientos de Urgencias, 6 edición, editorial McGraw Hill, 2011, Capítulo 9, 97-106, México.
5. Maier R., "El Paciente en Choque", capítulo 253, Harrison Principios de Medicina Interna, 16 edición, 2005; 2;1766-1773.
6. Derek C. Angus and Tom van der Poll, "Sepsis Severa y Choque Séptico", New England Journal of Medicine, Agosto 2013;369:840-51.
7. Brancho F. "Sépsis Severa y Shock Séptico" Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica, julio 2004, Vol. 1, Número 3.
8. Acuña O., et al, "Correlación de niveles séricos de lactato con la saturación Venosa Central de Oxígeno como marcador de perfusión en pacientes con Sépsis, Sépsis severa y choque séptico", Archivos de Medicina de Urgencia, Mayo-Agosto 2009;1(1);12-17.
9. Romero C., et al, "Reanimación protocolizada del shock séptico" Unidad de Pacientes Críticos, Revista del Hospital Clínico Universitario, Chile 2008; 19:127-141.

10. Dellinger P., et al “Surviving Sepsis Campaign International guidelines for management of severe sepsis and septic shock”, *Intensive Care Medicine*, 2008; 34:17–60.
11. Dellinger P., et al “Surviving Sepsis Campaign International guidelines for management of severe sepsis and septic shock”, *Critical Care Medicine* 2013; 41:580–637
12. River E., et al “Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of severe sepsis and septic shock”, Therapy Collaborative Group, *New England Journal of Medicine*, November, 2001; 345(19);1368-1377.
13. Paul R. Mouncey, et al “Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock”, *New England Journal of Medicine*, 2015;372:1301-11.
14. Donald M. Yealy, et al “A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock”, *New England Journal of Medicine*, 2014;370:1683-93.
15. Sandra L. Peake, et al “Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock”, *New England Journal of Medicine*, 2014;371:1496-506.
16. De la Cruz Pérez C., et al, “Shock Septico”, Servicio de Anestesiología y Reanimación , *Medicina Intensiva Hospital Virgen de la Victoria Málaga*, 2010, [www.medynet.com/usuarios/jraguilar/.../sepsis.pdf](http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/.../sepsis.pdf)
17. Backer D., et al, “Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock”, for the SOAP II Investigators *New England Journal of Medicine* 2010; 362:779-789
18. Vasu T.S., et al; “Norepinephrine or Dopamine for Septic Shock: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials “, *Intensive Care Med*, 2011.

19. Saudi J.A., et al, "Comparative study of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock" Department of Internal Medicine, Chatrapati Shahuji Maharaj Medical University, Lucknow, Uttar Pradesh, India 2011 Apr;5(2):162-6.
20. Patel, G.P., et al, "Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock" 2010 Apr;33(4):375-80, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Rush University Medical Center and Rush Medical College, Chicago, USA.
21. Martin C., et al; "Norepinefrina o Dopamina para el tratamiento de Shock Septico Hiperdinamico", Chest 1993; 103; 1896-1831.
22. Schreuder W.O., et al; "Effect of dopamina vrs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Enphasis on right ventricular performance", Chest 1989; 95; 1282-1288.
23. Vincent J., et al; "The International Sepsis Forum controversies in sepsis; my initial vasopresor agent in septic shock is dopamine rather than norepinephrine"; Critical Care; 2003;7(1);6-8.
24. Morales C. Jorge; "Monitoreo y resucitación del paciente en estado de choque"; Acta Med Per 27(4) 2010.
25. Comite de Bioetica en Investigacion en Salud de la Universidad de San Carlos de Guatemala: Fundamentos y procedimientos, 2009, <http://digi.usac.edu.gt/sitios/puiis/uploads/3/0/3/8/3038880/bioeticausac.pdf>

## 8. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

<b>TRATAMIENTO VASOPRESOR EN CHOQUE SEPTICO: NOREPINEFRINA VRS DOPAMINA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA</b>																			
SECCION I																			
DATOS GENERALES																			
CASO #: _____						EDAD: _____						SEXO: _____							
SECCION II																			
CARACTERIZACION CLINICA																			
AMINA VASOACTIVA: DOPAMINA: _____ NOREPINEFRINA: _____																			
CONDICION DE EGRESO: VIVO: _____ MUERTO: _____																			
APACHE II DE INGRESO: _____																			
APACHE II DE EGRESO: _____																			
DIAGNOSTICO DEL ESTADO DE CHOQUE: _____																			
COMORBILIDADES																			
ASOCIADAS: _____																			
_____																			
_____																			
_____																			
_____																			
DIAS DE SEGUIMIENTO:																			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: TRATAMIENTO VASOPRESOR EN CHOQUE SEPTICO: NOREPINEFRINA VRS DOPAMINA EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERPAIA INTENSIVA, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.