

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERIA Y TECNOLOGIA MÉDICA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA
RESIDENCIA MÉDICA



NORADRENALINA VS DOPAMINA
VASOACTIVO INICIAL EN EL SHOCK SEPTICO

Postulante: Dr. José Luis Viruez Soto

Tutor: Dr. Oscar Vera Carrasco

Tesis para postular al Título Universitario en
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

La Paz – Bolivia

2016

Para Valentina Andrea, Sarah Michelle y Shirley mis hijas y esposa:

porque se constituyen en el impulso más importante de mi vida

y porque son la base de mis logros

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

Por el apoyo incondicional prestado para la realización del presente estudio, mis más sinceros agradecimientos a Leonardo Téllez, sin él no hubiese sido posible el análisis estadístico, al personal médico y de enfermería del Instituto Nacional de Tórax.

Al Dr. Oscar Vera Carrasco por haber apoyado y guiado la investigación; así como al Dr. Glenn Hernández Poblete por los aportes y sugerencias que le dio a la misma.

A mis padres y mi esposa por el aliento constante que me dieron para seguir adelante y por el amor que siempre me han brindado para construir conmigo mis ideales.

INDICE

INTRODUCCION	1
CAPITULO I	4
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.1 Situación problémica	4
1.2 Situación deseada	
1.3 Pregunta de investigación	5
1.4 Hipótesis	5
1.5 Objetivos	
1.5.1 Objetivo General	6
1.5.2 Objetivos específicos	6
1.6 Justificación	6
1.7 Estrategia metodológica	8
1.7.1 Estudio de los pacientes	8
1.7.2 Asignación del tratamiento	8
1.7.3 Infusión de los vasoactivos	8
1.7.4 Objetivos terapéuticos	13
1.7.5 Punto final	13
1.7.6 Análisis estadístico	14
CAPITULO II	15
2. FUNDAMENTOS TEORICOS Y CONTEXTUALIZACION	15

2.1	SEPSIS: unificando criterios	15
2.2	TRATAMIENTO DE LA SEPSIS: resumen y críticas a la Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (GCSS).	16
CAPITULO III		27
3. RESULTADOS, ANALISIS Y CONCLUSIONES		27
3.1	RESULTADOS	27
3.2	ANÁLISIS; CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		34

INDICE DE TABLAS

TABLA 1	
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO	28
TABLA 2	
TRATAMIENTO REALIZADO	30
TABLA 3	
MORTALIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO	31

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACCP:	Colegio Americano de Medicina Torácica (American College of Chest Physicians)
AD:	Adrenalina
APACHE II:	Escala de Evaluación de la Fisiología Aguda y Crónica de Salud II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)
CVC:	Catéter Venoso Central
DP:	Dopamina
DO2:	Disponibilidad de oxígeno
EGDT:	Terapia Temprana Dirigida por Metas (Early Goal-Directed Therapy)
GC:	Gasto Cardíaco
GCSS:	Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis
IC:	Intervalo de confianza
INT:	Instituto Nacional de Tórax
IOM:	Insuficiencia Orgánica Múltiple

NA:	Noradrenalina
PAM:	Presión Arterial Media
SAPS II:	Sistema de Clasificación de la Severidad de Enfermedades II (Severity of Disease Classification System)
SCCM:	Sociedad Americana de Cuidados Intensivos (Society Critical Care Medicine)
SDOM:	Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple
SIRS:	ver SRIS
SOAP:	Ocurrencia de Sepsis den Pacientes Agudos (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients)
SOFA:	Evaluación de la Insuficiencia relacionada con la Sepsis (Sequential Organ Failure Assessment)
SRIS:	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SS:	Shock séptico
SvcO2:	Saturación Venosa Central de Oxígeno
UCI:	Unidad de Cuidado Intensivo

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

VO2: Consumo de oxígeno

X² Chi cuadrado

INTRODUCCION

El shock séptico (SS) constituye una de las causas más frecuentes de muerte en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no coronarias, posee una tasa de mortalidad que oscila entre el 40 y 60%. El SS es un estado de “Fallo Cardiocirculatorio” asociado a un “Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica” (SIRS); que se caracteriza por una vasodilatación-arteriolar y venosa- sostenida y excesiva que deteriora el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales.¹

Dentro de las “estrategias de reanimación” de la Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (GCSS), se incluyen a la administración de soluciones parenterales y al uso de vasoactivos -noradrenalina, dopamina, adrenalina, y dobutamina– como parte de la estrategia que busca restablecer una Presión Arterial Media (PAM) mínima y aceptable por ende una mínima presión de perfusión orgánica. En la GCSS se establece a la Dopamina (DP) y a la Noradrenalina (NA) como “vasoactivos iniciales” durante la reanimación del SS; sin embargo no se considera que alguna posea ventajas significativas sobre la otra.³

En 1993, Martín C et al, mediante un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado, compararon los efectos hemodinámicos de la Dopamina (DP) de 2,5 a 25 ug/Kg/min vs Noradrenalina (NA) 0.5 a 5ug/Kg/min en pacientes adultos con Shock Séptico (SS). Encontrando que la NA era más eficaz que la DP para revertir las alteraciones hemodinámicas y metabólicas asociadas a la hipotensión arterial sistémica. Destacaron que

la NA era capaz de aumentar la PAM, sin efectos adversos sobre el flujo sanguíneo periférico o renal (ya que se restableció flujo urinario horario).¹

2003, De Backer et al. Mediante un estudio prospectivo y aleatorizado evaluaron los efectos de diferentes dosis de DP, NA y Adrenalina (AD) sobre la circulación esplácnica en 20 pacientes con SS, demostrando que la DP y la NA poseían efectos hemodinámicos similares sin gran diferencia en lo concerniente a la perfusión renal. Destacaron que la AD afectaba negativamente a la circulación esplácnica.⁴

2006, Sakr et al., en un estudio observacional, multicentrico, evaluaron a 1058 pacientes, estudio al que denominaron “¿La administración de dopamina en el shock séptico influencia resultado?”; resultados del estudio SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients)”, mostraron que la administración de DP produce un aumento de aproximadamente 8% en la tasa de mortalidad a los 60 días; constituyéndose así en un predictor de mortalidad independiente.³

En la actualización del año 2008 de las GCSS la NA y la DP siguen considerándose como los agentes vasoactivos de primera elección durante la corrección de la hipotensión arterial sistémica asociada al SS. En la presente publicación sin embargo se realizaron algunas consideraciones importantes¹:

- i) la DP aumenta la PAM y el Gasto Cardíaco (GC) mediante el aumento en el volumen latido y la frecuencia cardíaca mientras que la NA la aumenta a través de la estimulación de receptores alfa 1 ubicados a nivel vascular demostrando que esta última posee poco impacto en la frecuencia cardíaca y en el volumen latido; y⁴

- ii) la NA es más potente que la DP para revertir la hipotensión arterial sistémica; sin embargo la DP puede ser más útil en pacientes con compromiso de la función sistólica.³

El objetivo del presente documento fue determinar el beneficio en la mortalidad a corto y mediano plazo de la utilización de DP frente a NA como vasoactivo inicial en pacientes con SS, y posteriormente desarrollar una alternativa de tratamiento para nuestro medio.¹

CAPITULO I

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Situación problemática

Las guías de práctica clínica del 2008 para el tratamiento de la sepsis denominadas “Guías de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis” (GCSS) consideran tanto a la dopamina (DP) como a la noradrenalina (NA) como fármacos de primera línea en el soporte vasoactivo del shock séptico. Sin embargo, por falta de evidencia contundente la GCSS no puede afirmar la existencia de un claro beneficio en la administración de NA con respecto a la DP en lo concerniente a la mortalidad a corto plazo.⁵

La GCSS indica además que la administración precoz de NA puede corregir mucho más rápidamente la hipotensión arterial del shock séptico en comparación de la DP, lo cual puede ser beneficioso durante la resucitación volumétrica; ya que no se asocia a empeoramiento de una función sistólica del ventrículo izquierdo ni de la circulación esplácnica; sin embargo aún queda por evaluar si ello se traduce en un mejor pronóstico en los pacientes sépticos.³

1.2 Situación deseada

La administración protocolizada de NA como vasoactivo inicial en el tratamiento del shock séptico además de su mejor acoplamiento farmacodinámico a la fisiopatología inicial del shock séptico puede mejorar la supervivencia a corto plazo de los pacientes sépticos ya que permite alcanzar de una forma mucho más rápida los objetivos terapéuticos de la GCSS.¹

1.3 Pregunta de investigación

¿Qué efectos se pueden conseguir con la administración de Noradrenalina (NA) como vasoactivo inicial en el tratamiento del shock séptico (SS), que permitan desarrollar una estrategia complementaria a la Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (GCSS) en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Instituto Nacional de Tórax (INT) de la ciudad de La Paz en la gestión 2008?

1.4 Hipótesis

La mortalidad a las 24h y 7 días es menor con la administración de Noradrenalina (NA) que con Dopamina (DP) cuando la NA es utilizada como vasoactivo inicial en el tratamiento del shock séptico.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo General

Evaluar la mortalidad asociada al shock séptico a las 24h y a 7 días de la administración de Noradrenalina (NA) o Dopamina (DP) como vasoactivo inicial durante el tratamiento del shock séptico.

1.5.2 Objetivos específicos

- Realizar un tratamiento inicial dando cumplimiento a los objetivos de tratamiento de la Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (GCSS).
- Comparar los objetivos terapéuticos cumplidos de las GCSS en los grupos de tratamiento con NA y DP.

1.6 Justificación

Las guías de práctica clínica de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (GCSS) del 2008 consideran tanto a la dopamina (DP) como a la noradrenalina (NA) fármacos de primera línea en el soporte vasoactivo del shock séptico¹. Sin embargo,

dos recientes ensayos clínicos sugieren la superioridad de la noradrenalina, aunque en ninguno se demuestra una disminución de la mortalidad. ^{2,3}

En revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos que comparan NA con DP en pacientes con shock séptico, se encontraron seis estudios, con un total de 2.043 pacientes, el principal de los cuales² incluía una población mixta de pacientes con shock de diversas etiologías, sin que se pudiera estudiar en él de forma independiente el subgrupo (mayoritario) de pacientes con shock séptico. La mortalidad hospitalaria o a los 28 días con NA (48%) fue menor que con DP (53%): (RR 0,91; IC 95% 0,83-0,99; P = 0,028). La noradrenalina se asoció a un menor riesgo de arritmias (RR 0,43; IC 95% 0,26-0,69; P < 0,001). ¹

Ahora bien, considerando que la principal limitación de este metaanálisis es que sus resultados están influidos sobretodo por el estudio de De Backer², que incluyó no solo pacientes sépticos, la homogeneidad de los resultados de todos los ensayos clínicos incluidos refuerza la validez del metaanálisis, importante porque confirma la superioridad de la noradrenalina como fármaco vasoactivo en el shock séptico. ³

Hasta el momento no contamos con evidencia disponible en nuestro medio, lo que obliga a evaluar de forma objetiva en nuestra realidad, esta supuesta ventaja

con respecto a la disminución de la mortalidad en los pacientes sépticos que utilizan a la NA como vasoactivo inicial.¹

1.7 Estrategia metodológica

El presente estudio se llevó a cabo en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del instituto Nacional de Tórax (INT) de la ciudad de La Paz- Bolivia; desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2008; con el consentimiento informado de parte de los familiares de aquellos pacientes que ingresaron al estudio. Los datos fueron recolectados con la ayuda de los médicos residentes de la UTI, fueron procesados por una tercera persona -no participante directa del estudio- para finalmente ser analizados, compilados y presentados por el autor.

Estudio de los pacientes

Participaron del estudio todos aquellos pacientes internados en la UTI del INT en el periodo de tiempo indicado anteriormente -enero a diciembre del 2008- en quienes se consignó el diagnóstico de shock séptico; el cual fue definido en base a los criterios del American College of Chest Physicians (ACCP)/Society Critical Care Medicine (SCCM) del año 1991⁵.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de shock séptico –todos aquellos que cumplieron dos de los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), con foco infeccioso identificado clínica o laboratorialmente, disfunción de al menos un órgano, hipotensión arterial sistémica a pesar de una adecuada resucitación inicial con soluciones parenterales y la necesidad de soporte hemodinámico con vasoactivos por un lapso de tiempo mayor a 1h (media arbitraria)-
- Mayores de 18 años.

Criterios para Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS): presencia de dos o más de los siguientes^{1, 5}:

1. Fiebre mayor de 38° C o hipotermia menor de 36° C (temperatura central).
2. Taquicardia (frecuencia cardíaca superior a 90lpm).
3. Taquipnea (más de 20 rpm, o paCO₂ menor de 32 mmHg), o necesidad de ventilación mecánica.
4. Alteración del recuento de leucocitos (más de 12000 o menos de 4000 leucocitos por mm³ o más del 10% de cayados).

Shock séptico: hipotensión debida a sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia), disfunción de órganos o necesidad de fármacos vasoactivos.³

Hipotensión debida a la sepsis: presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, o disminución de la presión arterial sistólica en 40 mmHg o más con respecto a los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión.¹

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- Fallecimiento en el servicio de procedencia y/o traslado a la UTI.
- Shock séptico asociado a otras patologías (traumatismos craneoencefálicos severos, trauma raquimedular, postparocardiorrespiratorio revertido o anafilaxia).
- Permanencia en la UTI menos de 12h o 7 días.

Asignación del tratamiento

El tratamiento con la administración con DP o NA como vasoactivo inicial fue asignado en forma alterna y consecutiva entre los pacientes seleccionados para el estudio.

Se consideró como variable independiente a la administración inicial de DP o NA y como variables dependientes se definieron a las metas de la GCCS a la PVC, PAM, Ht, DH, y a la SvcO₂. Posteriormente se realizó el análisis de su relación con la mortalidad.

Infusión de los vasoactivos

Posterior a la administración de 500 a 1000mL de cristaloides – Solución fisiológica o Ringer Lactato – o 300 a 500mL de coloides en 30 minutos y, después de repetir la misma dosis en base a la respuesta hemodinámica (aumento en la presión arterial y gasto urinario) y a la tolerancia (evidencia de sobrecarga de volumen intravascular), cuando no se logró alcanzar una Presión Arterial Media (PAM) de 65 mmHg como mínimo, se inició el apoyo de NA o DP de acuerdo al algoritmo de tratamiento de la GCCS. La noradrenalina (8mg) y la dopamina (400mg) fueron preparadas en frascos de 250mL de dextrosa al 5% o

solución fisiológica al 0,9%, con una concentración final de 32ug/ml y 1,6 mg/ml respectivamente. Ambas soluciones comenzaron su administración a 11mL/h con una dosis de 0,1ug/Kg/min para la noradrenalina y 5ug/Kg/min para la dopamina. Durante las primeras 6 horas de tratamiento del shock séptico, se incrementó 5mL/h la velocidad de infusión cada 10 minutos hasta lograr una PAM entre 65 y 75mmHg.

Posteriormente en el caso de no obtenerse una SvcO₂ de 70% con la resucitación con líquidos -teniendo una presión venosa central de 8 a 12 mmHg (11 a 16cmH₂G -1,36 como factor de conversión-) y con la administración de DP y/o NA se transfundió paquetes globulares con el objetivo de lograr un hematocrito > 30% y/o se indicó infusión de dobutamina (hasta un máximo de 20 ug/kg/min) para lograr este objetivo.

Los corticoides intravenosos (hidrocortisona 300 mg/día) se iniciaron en aquellos pacientes con shock séptico en quienes, a pesar del reemplazo apropiado con líquidos, requirieron dosis cada vez más elevadas de vasoactivos para mantener una PAM objetivo.

Por las características socioeconómicas de la población participante en el estudio y la no disponibilidad del equipo respectivo para la medición de gasto cardiaco de forma continua, se administró adrenalina a 0,05 ug/Kg/min como

dosis inicial con incrementos graduales cada 10 minutos hasta un máximo de 0,5 ug/Kg/min en todos los pacientes que se encontraban con PAM menor a 65mmHg, PVC al menos de 12cmH₂O, Ht mayor a 30%, asociación de vasoactivos a dosis máximas -dopamina/dobutamina y/o noradrenalina/dobutamina-

Objetivos terapéuticos

De acuerdo a los objetivos del estudio, y en base a la Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis se realizó el esquema de tratamiento indicado anteriormente, buscando lograr una PAM entre 65 a 75mmHg, PVC: 12 a 16cmH₂O, Ht: 30%, SvcO₂: 70%, DH: 0,5 mL/Kg/h.

Punto final

El resultado primario que se evaluó fue la mortalidad asociada al shock séptico a las 24h y a los 7 días, además de los posibles factores involucrados.

Análisis estadístico

Para la recolección de datos se procedió al llenado de un formulario previamente confeccionado, extrayéndose de los datos de las historias clínicas seleccionadas, los datos necesarios acerca del puntaje: APACHE II, SAPS II, SOFA, cultivo y antibiograma del material infectado, hemocultivos seriados, requerimiento de vasopresores, transfusión de hemoderivados y mortalidad. Para calcular la frecuencia de las diferentes características cualitativas de la población estudiada se utilizaron medidas de tendencia central. Para el análisis multivariado acerca de los factores asociados con la mortalidad de los pacientes con SS se utilizó la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher y la diferencia de proporciones, según correspondiera. Los cálculos se realizaron con el programa Epi-info 6.04. Los valores de probabilidad < 0.05 fueron considerados significativos.

CAPITULO II

2 FUNDAMENTOS TEORICOS Y CONTEXTUALIZACION

2.1 SEPSIS: unificando criterios

La definición y las manifestaciones clínicas de la sepsis han supuesto un motivo de controversia, tanto por la importancia de la enfermedad en cuanto a incidencia y altas tasas de mortalidad, como por la dificultad en la determinación de manera consensuada de una definición que permita realizar un diagnóstico certero a la cabecera del paciente y establecer un tratamiento adecuado lo más precoz posible, impidiendo la evolución a fallo multiorganico, de pronostico peor. ¹

En 1992 el *American College of Chest Physicians (ACCP)* y la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* celebraron una Conferencia de Consenso¹³ en la que se establecieron las definiciones en un intento de acabar con la terminología confusa que existía en el contexto de los pacientes sépticos. Se introdujo el término “Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (SRIS) definido como la respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos, cuya presencia puede deberse etiología infecciosa o no infecciosa, en la que aparecen dos o más de los siguientes hallazgos clínicos: ³

- Temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C

- Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.
- Hiperventilación con frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg.
- Alteración del recuento de leucocitos con más de 12.000 o menos de 4.000/mm³, o más del 10% de cayados.

Sin embargo, estos criterios son poco específicos para diagnosticar la causa del síndrome o para identificar distintos patrones de respuesta del huésped. Así, en una nueva Conferencia de Consenso de los mismos organismos celebrada en 2001¹⁸ se propuso un listado más amplio de criterios diagnósticos de inflamación sistémica en respuesta a la infección. La identificación de algunos de estos criterios llevaría de una manera rápida a concluir que un paciente “parece séptico”. Es importante enfatizar que ninguno de estos criterios es específico para la sepsis¹⁴, por lo que para el presente estudio desde el punto de vista operacional se decidió utilizar los criterios del consenso de la década del 90, que son mucho más sencillos y prácticos a la hora de su evaluación a la cabecera del paciente.¹

Basándose en los síntomas y signos anteriormente expuestos se han propuesto los siguientes síndromes sépticos o estadios de la sepsis.³

- **Sepsis:** SRIS debido a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente.⁶

- **Sepsis grave:** sepsis asociada a disfunción orgánica, hipotensión [presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o disminución de la PAS en 40 mmHg o más con respecto a valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión] o hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria, alteración aguda del estado mental...)⁶
- **Shock séptico:** Hipotensión debida a la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión o disfunción de órganos o necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial.⁶

2.2 TRATAMIENTO DE LA SEPSIS: resumen y críticas a la Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (GCSS).¹

El manejo inicial de la sepsis incluye maniobras básicas de reanimación, con el objetivo de restablecer una entrega adecuada de oxígeno a los tejidos, así como la administración de antibióticos y el control del foco infeccioso. Las maniobras de reanimación inicial comprenden la administración de fluidos intravenosos, uso de vasoactivos/inótrofos, transfusión de glóbulos rojos, y el soporte ventilatorio. Todas estas medidas deben estar dirigidas no sólo a la estabilización macrohemodinámica, sino que muy especialmente a la normalización de la perfusión. Este conjunto de medidas administrada en forma protocolizada y guiada por objetivos claros se conoce como terapia temprana dirigida por metas (Early Goal-Directed Therapy, [EGDT])⁴, y en ella se basan

las recomendaciones para el paquete (bundle) de reanimación inicial (primeras 6 horas) de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis⁷.

1. Medir lactato arterial.
2. Tomar hemocultivos antes de iniciar la administración de antibióticos.
3. Administrar antibióticos de amplio-espectro dentro de las primeras 3 horas de ingreso al servicio de urgencia o dentro de 1 hora de ingreso a la Unidad de Pacientes Críticos, cuando no viene desde la urgencia.
4. En presencia de hipotensión y/o lactato ≥ 4 mmol/L:
 - Administrar 2 litros de cristaloides (o coloides equivalente).
 - Administrar noradrenalina o dopamina cuando la hipotensión no responda a la reanimación inicial con fluidos, con la finalidad de mantener una presión arterial media (PAM) entre 65 a 75 mm Hg.
5. Si la hipotensión persiste a pesar de la resucitación con fluidos, y/o lactato es ≥ 4 mmol/L:
 - Obtener una medición de presión venosa central (PVC) y asegurarse de llevarla sobre 8 mmHg.
 - Medir y llevar la SvcO₂ a un valor $\geq 70\%$.

Este paquete de medidas de reanimación inicial tiene el mérito fundamental de que imprime un sentido de urgencia tanto a la reanimación como al tratamiento del foco infeccioso, y que plantea metas de reanimación que van más allá de la normalización de la macrohemodinámica.¹

Sin embargo, no todas las medidas tienen una aceptación universal. Particularmente, se discute la necesidad de guiar la reanimación de acuerdo a SvcO₂ ya que el clásico estudio de Rivers et al, que fundamenta dicha estrategia, se realizó sólo en un centro y la mortalidad del grupo control fue demasiado elevada.⁴ Por otro lado, diversos estudios realizados en pacientes críticos con sepsis no han podido confirmar la alta incidencia de SvcO₂ < 70% encontrada en el estudio de Rivers^{8, 9, 10}.

Otra de las indicaciones controversiales de este paquete es el uso de la PVC para guiar la administración de fluidos. Múltiples estudios han demostrado que la PVC es un muy mal predictor de respuesta a fluidos¹¹. Por otro lado, en los últimos años se han publicado numerosos estudios que avalan el uso de parámetros dinámicos tales como la variabilidad de la presión de pulso, en pacientes conectados a ventilación mecánica y en ritmo sinusal, o la respuesta a una maniobra de elevación de piernas, la cual no requiere que el paciente esté conectado a ventilación mecánica, ni que esté en ritmo sinusal.¹²

Estos parámetros se pueden obtener fácilmente en el servicio de urgencia y constituyen una alternativa mucho más racional para guiar la administración de fluidos durante la reanimación.¹³

El rol de la dobutamina y de las transfusiones de glóbulos rojos en las primeras horas de reanimación, los cuales estaban insertos en el protocolo de Rivers, también es controvertido ya que su sustento fisiológico es relativamente pobre y resulta contradictorio con evidencia previa.^{14, 15, 16, 19, 20}

Administración de fluidos

La administración de fluidos intravenosos ha sido siempre un pilar fundamental del manejo de pacientes críticos de distintas etiologías. Sin embargo, existe poca claridad sobre la mejor estrategia de volemicación, incluyendo el tipo de fluido, momento de la volemicación, cantidad de fluido administrado, metas y límites de seguridad en los distintos escenarios clínicos. En las secciones previas discutimos acerca de la fisiopatología de la hipovolemia de la sepsis, así como sobre las metas de administración de fluidos.¹

En la actualidad no existe evidencia clínica que demuestre la superioridad de un fluido en particular. Sin embargo, existe evidencia indirecta que sugiere que los balances hídricos excesivos se asocian a mayor mortalidad en el contexto de la sepsis¹³. Por otra parte, un gran estudio multicéntrico australiano-neozelandés que comparó una reanimación basada en albúmina al 4% (diluido en solución fisiológica) vs solución fisiológica exclusiva, en pacientes críticos, encontró que en el subgrupo de pacientes con sepsis hubo una fuerte tendencia a una menor mortalidad en

aquellos tratados con albúmina.¹⁴ Estos pacientes requirieron un menor aporte total de fluidos y tuvieron balances menos positivos que los tratados con solución fisiológica. Estos datos, si bien no constituyen una evidencia clara en contra de los cristaloides, sugieren que se debe poner atención en evitar los balances excesivamente positivos. En esa perspectiva una combinación de cristaloides/coloides parece una estrategia razonable mientras no se cuente con evidencia de mayor nivel.^{21, 22, 24, 25, 26, 27}

Desde el punto de vista de la temporalidad de la administración de fluidos la estrategia más racional desde el punto de vista fisiopatológico y también de acuerdo a la evidencia reciente es focalizar la administración de fluidos en las primeras horas de reanimación y restringir su uso una vez que se ha logrado revertir la hipoperfusión. El estudio de Rivers et al. Indica que la reanimación con fluidos debe ser agresiva, inmediata, y dirigida a metas de perfusión⁴. Un retraso en la administración de fluidos puede tener graves consecuencias para la evolución posterior del paciente. Por otra parte, un cúmulo de evidencia sugiere que mantener una estrategia agresiva de fluidos hacia el 2º o 3er día de reanimación puede también tener consecuencias adversas para el paciente, al condicionar balances excesivamente positivos. Esta estrategia agresiva de aporte de fluidos sólo debe mantenerse en la medida que persisten manifestaciones de hipoperfusión y que la respuesta a fluidos es favorable. La persistencia de dependencia de vasopresores en dosis moderadas a bajas, sin manifestaciones asociadas de hipoperfusión, no justifica mantener una estrategia agresiva de administración de fluidos.

Drogas vasoactivas e inótropos

Las catecolaminas vasopresores más empleadas son dopamina, noradrenalina y adrenalina. Todas estas drogas tienen un efecto alfa adrenérgico en grado variable.¹

Dopamina:

Parece efectiva en aumentar la presión arterial media (PAM) en pacientes que permanecen hipotensos, pese a una expansión óptima de volumen. Este aumento de PAM está asociado a un aumento del gasto cardíaco. Debido a que para lograr aumentar la PAM se debe pasar necesariamente por una estimulación cardíaca, y que la droga sólo ejerce efectos vasoconstrictores en altas dosis asociadas inevitablemente a taquicardia, se le podría considerar como una droga alternativa en el shock séptico hiperdinámico. Las mayores desventajas de dopamina son sus potenciales efectos negativos a nivel cardíaco (taquicardia, isquemia o arritmias). Por otra parte, el tiempo se ha encargado de demostrar el carácter mítico del supuesto efecto protector esplácnico y renal de dopamina¹⁵. El consenso es que actúa fundamentalmente como diurético, y que su eventual efecto protector renal no existe.

Noradrenalina:

Tiene sólo moderada actividad ^{beta1} e intensa actividad alfa adrenérgica. La experiencia clínica sugiere fuertemente que puede aumentar la PAM sin deteriorar el gasto cardiaco ni las funciones orgánicas. Se ha empleado la noradrenalina en dosis desde 0,01 hasta 3,3 µg/kg/min. En general, la droga aumenta el gasto cardiaco entre 10 a 20%, y el volumen sistólico en 10 a 15%. Un estudio reciente comparó el efecto de noradrenalina versus dopamina como vasopresor inicial en pacientes con shock. Si bien el estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas hubo un 4% de reducción absoluta de mortalidad a favor de noradrenalina¹⁶.

Adrenalina:

Esta droga puede aumentar la PAM en pacientes que no responden a agentes tradicionales, especialmente por su intenso estímulo inotrópico y vasoconstrictor. Por ello, en diversos protocolos tradicionales se emplea como droga de rescate. Sin embargo, debido a sus efectos negativos en el consumo de oxígeno miocárdico, su arritmogenicidad, su potencial impacto negativo en flujo esplácnico, y su tendencia a aumentar las concentraciones de lactato, su uso como rescate tiene poco sustento. En cambio, datos recientes sugieren que podría emplearse más precozmente como primer vasopresor, en dosis más bajas y alternativamente a

noradrenalina. Un estudio multicéntrico francés comparó el efecto de adrenalina versus una combinación de noradrenalina y dobutamina en pacientes con shock séptico. Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas, se observó un 6% de aumento absoluto de mortalidad con el uso de adrenalina.¹⁷

Adicionalmente a las catecolaminas en el último tiempo se ha discutido extensamente en torno al rol de la vasopresina como agente vasopresor. Los estudios clínicos muestran que su efecto vasopresor es muy potente y que permite reducir fuertemente los requerimientos de catecolaminas. Sin embargo, no está claro que este efecto sea una ventaja pues se han descrito numerosos casos de eventos isquémicos gatillados por vasopresina, así como importantes caídas del gasto cardíaco, particularmente en dosis altas. Un estudio multicéntrico randomizado comparó el uso de vasopresina versus noradrenalina en pacientes con shock séptico sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.¹⁸

Actualmente no se recomienda emplearlo como agente de primera línea aunque puede constituir un agente opcional en determinados casos. Eso sí, sólo deben emplearse dosis muy bajas (0,02 unidades/min), y fijas. Respecto al uso de inótropos en el shock séptico su rol no está claro. A pesar de que muchos pacientes presentan alteraciones de la contractilidad se desconoce si dicha alteración es adaptativa y por tanto contribuye a proteger al miocardio, o si por el contrario es una alteración patológica que debe ser revertida con inótropos. El inótropo más empleado es la dobutamina, droga con la cual existe una larga experiencia y cuya

seguridad está bien establecida. En general se recomienda utilizar inótropos cuando existan evidencias de bajo débito con aumento de presiones intracardíacas, y/o una disminución importante de la contractilidad, asociados a la presencia de hipoperfusión que no responde a la reanimación inicial con fluidos y vasopresores. Sin embargo, esta recomendación está basada principalmente en opinión de expertos ya que no existen estudios multicéntricos randomizados que hayan evaluado en forma específica el impacto de dobutamina sobre la evolución de los pacientes con shock séptico. En la gran mayoría de los casos una dosis baja entre 2,5 y 5 ug/kg/min es suficiente para mejorar la contractilidad y no se asocia a taquiarritmias u otros efectos adversos.¹

Corticoides

Su uso en el manejo del shock séptico tiene una larga y controversial historia cuyo análisis escapa a los objetivos de este artículo. Desde un punto de vista práctico es necesario mencionar que actualmente no existe evidencia clara que justifique su uso rutinario en pacientes con shock séptico. Está bien establecido que dosis moderadas de hidrocortisona entre 200 a 300 mg/día aumentan la reactividad vascular y permiten disminuir los requerimientos de vasopresores. Asimismo, estas dosis tienen un importante efecto antiinflamatorio que puede evidenciarse por una disminución de los marcadores clínicos de respuesta inflamatoria. Sin embargo, la evidencia actual no indica que disminuya la mortalidad ni la morbilidad. Si bien un estudio multicéntrico francés inicialmente mostró que sí habría un efecto protector

de hidrocortisona¹⁹, un estudio multicéntrico europeo posterior no pudo confirmar este efecto benéfico²⁰. A pesar de estos resultados contradictorios existe la posibilidad de que el beneficio de los corticoides esté restringido a aquellas formas más severas de shock, con mayor vasoplejia. De hecho, el estudio original francés incluyó pacientes con shock refractario y cuya gravedad general era mucho mayor a la de los pacientes del estudio CORTICUS²⁰. De ahí que muchos autores aún recomiendan considerar el uso de hidrocortisona en forma precoz en aquellos pacientes que manifiestan una severa vasoplejia. En nuestro protocolo utilizamos un límite de 0,3 ug/kg/min de requerimiento de noradrenalina para definir aquellos pacientes con vasoplejia severa, y en quienes indicamos hidrocortisona 100 mg cada ocho horas²¹.

CAPITULO III

3 RESULTADOS, ANALISIS Y CONCLUSIONES

3.1 RESULTADOS

De 30 pacientes seleccionados, 14 cumplieron los criterios de inclusión y se sometieron a la aleatorización después de que la familia autorizara el ingreso a la Unidad de Terapia intensiva (UTI) del Instituto Nacional de Tórax (INT) a través de la firma de un consentimiento informado. De estos apacientes, 2 fueron excluidos del estudio, puesto que solicitaron el alta de la unidad antes de las 24h. Así, de los 12 pacientes que se sometieron a la aleatorización para el inicio de la infusión de los vasoactivos del estudio; en tres pacientes asignados al grupo de la noradrenalina, la falta de recursos económicos de la familia obligo a incluirlos en el grupo dopamina como vasoactivo inicial.

Por lo tanto se incluyeron a un total de 12 pacientes para el último análisis primario: 3 en el grupo noradrenalina y 9 en el grupo de la dopamina (Tabla 1). Las características de los miembros de los dos grupos se muestran en la Tabla 1. Los pacientes escogidos para el estudio, se encontraban con alto riesgo de mortalidad según los resultados mostrados por las escalas empleadas: APACHE II, SAPS II y SOFA.

La presión arterial media (PAM) en ambos grupos de tratamiento fue similar al inicio y a lo largo del estudio, sin embargo la velocidad de infusión fue menor para la noradrenalina en relación a la dopamina ($P < 0,05$) (Tabla 2). Las variables monitorizadas durante el tratamiento, mostraron una recuperación clínica muy similar a las 24h (Tabla 1) en ambos grupos. Sin embargo destaca que en el caso de la administración de un solo vasoactivo - ya sea dopamina o noradrenalina- no se evidenció diferencias estadísticamente significativas (33% $p > 0,88$), siendo la velocidad de infusión de noradrenalina menor que de dopamina.

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Características	Grupo Noradrenalina (n=3)	Grupo Dopamina (n=9)	Valor de P
Edad	36 +/- 13.8	44 +/- 16.8	0.05
Sexo femenino (n°) %	(1) 33	4 (44)	0,73
Patología de ingreso (n°) %			
Quirúrgica	(1) 33.3	6 (66.6)	
No quirúrgica	(2) 66.7	3 (33.3)	
APACHE II	23 +/- 11.9	28 +/- 12.1	0.03
SAPS II	12 +/- 7.7	20 +/- 13.8	0.26
SOFA	4 +/- 1,5	3 +/- 1.3	0.79
Patología asociada			
Insuficiencia renal crónica	(1) 33	0	0,19
Cor pulmonale crónico	0	(3) 33	0,43

Desnutrición proteico calórica	(2) 67	4(44)	0,04
Tuberculosis	0	(1) 11	0,71
Enfermedades inmunológicas	(1) 33	0	0,14
Nro órganos en disfunción	3,4 +/- 1,1	3,5 +/- 1,1	0,04
Sitio de infección			
Pulmón	(1) 33	(2) 22	
Abdomen	(1) 33	(4) 44	
Otro	(1) 33	(3) 33	
Variables hemodinámicas a las 24h			
PAM (mmHg)	65 +/- 5.3	64 +/- 4.9	0.22
PVC (cmH2O)	7 +/- 3.1	8 +/- 3.1	0.76
Ht (%)	25 +/- 4.1	24 +/- 1.1	0.69
DH (mL/Kg/h)	0.3 +/- 0.1	0.2 +/- 0.1	0.62
SvcO2 (%)	60 +/- 9.6	59 +/- 8,7	0.26
SpO2 (%)	85 +/- 5.3	85 +/- 5.2	0.63
pH	7.13 +/- 0,16	7.12 +/- 0,15	0.26
PaO2 (mmHg)	50 +/- 12.4	51 +/- 15.3	0.79
PaCO2 (mmHg)	25 +/- 12.2	25 +/- 12.2	0.88
BE (mmol/l)	4 +/- 0.1	4.1 +/- 0.1	0.53

+ Fuente propia

En el 67% de los casos fue necesaria la administración conjunté de vasoactivos, incluyendo la adrenalina (p >0, 89).

No se registró diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la mortalidad entre el grupo de la noradrenalina y la dopamina (33% y 33%, respectivamente, $p = 0,03$ y $p = 0,04$, OR: 0,90; IC: 95%) a los siete días de permanencia en la UTI, sin embargo se evidenció mayor mortalidad en el grupo de la dopamina durante las primeras 24h de internación (11% $p = 0,03$, OR: 0,8. IC: 95%). En los análisis realizados no se evidenció una interacción estadísticamente significativa entre la gravedad de la enfermedad, la elección de la noradrenalina o dopamina como vasoactivo inicial y la mortalidad.

TABLA 2

TRATAMIENTO REALIZADO

Características	Grupo Noradrenalina (n=3)	Grupo Dopamina (n=9)	Valor de P
Dosis de vasoactivos			
Noradrenalina (ug/Kg/min)	0,4 +/- 0.16		0.01
Dopamina (ug/Kg/min)		15 +/- 5.5	0.02
Dobutamina (ug/kg/min)	7 +/- 4.8	5 +/- 5.6	0.78
Adrenalina (ug/Kg/min)	0.3 +/- 2.6	0.35 +/- 0.33	0.16
N° vasoactivos empleados			
Noradrenalina sola n (%)	1 (33)		0.79
Dopamina sola n (%)		3 (33)	0.68

Dos o más vasoactivos	n (%)	2 (67)	6 (67)	0.89
N° de días con vasoactivos		6 +/- 2.3	5 +/- 2.1	
Otro tratamiento asociado	n (%)			
Hidrocortisona (300mg/d)		2 (67)	6 (67)	0,48

* Fuente propia

TABLA 3

MORTALIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO

Variables		Grupo Noradrenalina (n=3)	Grupo Dopamina (n=9)	Valor p x2	Riesgo Relativo
Mortalidad a las 24h	n (%)	1/3 (33)	1/9 (11)	0.03/1,93	0.91 (0,85 a 0,95)
Mortalidad a los 7 días	n (%)	1/3 (33)	2/9 (22)	0,04/2.04	0,87 (0,82 a 0,92)

* Fuente propia

3.2 ANÁLISIS; CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Durante los últimos años la administración más frecuente de noradrenalina en el shock séptico se basó en escasos estudios clínicos que demostraron un supuesto efecto beneficioso en lo concerniente a la mortalidad.

Sin embargo su uso como vasoactivo inicial no fue respaldado por las recomendaciones de la Guía de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (GCSS) del año 2003 ni 2008, motivo que fue el incentivo la realización de este trabajo de investigación.

Como en cualquier estudio clínico, los análisis los resultados de ambos subgrupos debe considerarse con cautela, ya que además de la noradrenalina o dopamina como vasoactivo inicial, existen otros muchos factores que pueden influir en las diferencias observadas, mismos que no fueron investigados en el presente estudio por escapar a los objetivos del mismo.

Una cuestión que no pudo ser resuelta por el presente estudio fue si la noradrenalina puede mejorar la supervivencia en pacientes con shock séptico y con persistencia de hipotensión arterial sistémica o hipoperfusión “shock séptico refractario”, puesto que en ambos grupos la administración de adrenalina como “esquema de rescate” fue

estadísticamente similar y no demostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Basándose en los resultados del presente trabajo no se puede recomendar el uso de uno u otro vasoactivo, como “vasoactivo inicial” para el tratamiento del shock séptico. Por lo tanto la elección de vasopresores y su combinación deben individualizarse para cada paciente.

Aunque los agentes vasoactivos pudieron mejorar los parámetros macro hemodinámicos se necesita una investigación con mayor profundidad y mayor población de pacientes antes de poder efectuar una recomendación definitiva en lo relativo a la administración de un agente vasoactivo inicial puesto que en el presente estudio no se evaluó el estado de la microcirculación a través de pruebas como la fonometría gástrica y su relación con la mortalidad, puesto que la estabilidad macrohemodinámico no garantiza la ausencia de hipoxia tisular, factor causal de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach

- H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. *Intensive Care Med* 2008; 34(1): 17-60.
2. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 779-789.
 3. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, Singla S, Elpern E, Lateef O, Balk RA. Efficacy and Safety of Dopamine versus Norepinephrine in the Management of Septic Shock. *Shock* 2010; 33(4): 375-380.
 4. Rivers E, Coba V, Visbal A, Whitmil M. et al., Management of Sepsis: Early resuscitation. *Clin Chest Med* 29 (2008) 689-704.
 5. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung M. et al Does dopamine administration in shck influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study *Crit Care Med* 2006; 34: 589-597.
 6. Krejci J. MD; Hildebrand L, Gisli H, Sigurdsson. E. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34 No. 5: 1456-1463.
 7. Hurtado F, Nin N. The Role of Bundles in Sepsis Care *Crit Care Clin* 22, 2006: 521-529.
 8. Lemaire L, Kruif D, Giebelen A, Levi M. et al Dobutamine does not influence inflammatory pathways during human endotoxemia. *Crit Care Med*. 2006 Vol. 34 No. 5: 1365-7.
 9. Sihler K, Nathens A. Management of Severe Sepsis in the Surgical Patient *Surg Clin N Am* 86 (2006) 1457-1481.

10. Beloeil H, Mazoit J, Benhamou D. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients *Br. J. Anesth* 2005; 95:782-90
11. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1825-31
12. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003; 18: 259-63
13. 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: 381-8
14. Martin GS, Manino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003; 348: 15-58.
15. Zhang H, Smail N, Cabral A, Rogiers P, Vincent JL. Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1965-71
16. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*; 39:259-65.
17. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
18. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Australian and New*

- Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
19. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-89.
 20. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 676-84.
 21. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877-87.
 22. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
 23. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-24.
 24. Castro R, Regueira T, Aguirre ML, et al. An evidence-based resuscitation algorithm applied from the emergency room to the ICU improves survival of severe septic shock. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 223-31.
 25. Cornejo R, Downey P, Castro R, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32:713-22.
 26. Honore PM, Matson JR. Short-term high-volume hemofiltration in sepsis: perhaps the right way is to start with. *Crit Care Med* 2002; 30: 1673-4.
 27. Ruiz C, Hernandez G, Godoy C, Downey P, Andresen M, Bruhn A. Sublingual microcirculatory changes during high-volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. *Crit Care*; 14:R170.

