



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**



**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA.**

**INICIO TEMPRANO DE NOREPINEFRINA Y MORTALIDAD A 28 DÍAS EN  
PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA  
ESPECIALIDAD DE OAXACA.**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL**

**GRADO ACADEMICO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**Dr. Lamberto Miguel Caballero Zavala.**

**ASESORES.**

**Dr. Fortunato Vásquez Manuel.**

**Dr. Sergio García Méndez.**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**

**Dr. Erick Azamar Cruz.**

**Julio 2017.**

**Ciudad de México**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

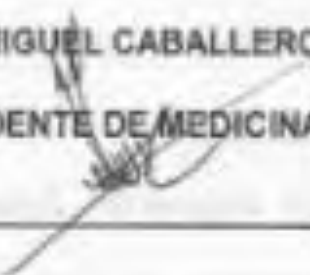
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

VIII. FIRMAS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL E INVESTIGADORES  
ASOCIADOS.

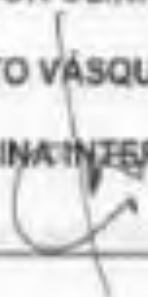
INVESTIGADOR.

LAMBERTO MIGUEL CABALLERO ZAVALA.  
MÉDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA.




ASESOR CLÍNICO.

DR. FORTUNATO VÁSQUEZ MANUEL.  
MEDICINA INTERNA.



ASESOR METODOLÓGICO.

DR. SERGIO GARCÍA MÉNDEZ.  
REUMATOLOGIA.



## **INDICE.**

Resumen	1
Marco teórico	3
Objetivos	9
Material y métodos	9
Aspectos éticos	12
Resultados	13
Discusión	17
Conclusiones	21
Referencias bibliográficas	22
Anexos	27

## **Resumen**

**Introducción:** La sepsis es una complicación potencialmente mortal, su definición así como los protocolos de tratamiento han cambiado a lo largo del tiempo, actualmente se define como la disfunción orgánica causada por la disregulación homeostática de un huésped en respuesta a una infección, es una entidad clínica que incluso con la terapéutica adecuada basada en las guías de tratamiento actuales alcanza una alta mortalidad; se ha propuesto que la terapia acelerada en la que se emplea el inicio temprano y agresivo con vasopresores produce mejores desenlaces en los pacientes con esta condición en comparación con la terapia convencional.

**Objetivos:** El objetivo principal fue conocer la relación que existe entre el inicio temprano de la norepinefrina y la mortalidad a 28 días en los pacientes con diagnóstico de choque séptico ingresados en el área de Hospitalización del HRAEO.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, que incluyó los expedientes de pacientes ingresados en el área de hospitalización del HRAEO en un periodo comprendido entre marzo 2014 y febrero 2016 con diagnóstico de choque séptico (Según la definición del consenso “Sobreviviendo a la Sepsis 2012”) o que su causa de ingreso fue distinta pero que durante su estancia hospitalaria hayan desarrollado choque séptico.

**Resultados:** Analizamos un total de 105 expedientes, 49 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión; por lo tanto, analizamos los datos de expedientes de 25 (51%) hombres y de 24 (49%) mujeres, en los cuales la supervivencia a 28 días del grupo total fue de 52% (25 pacientes); en el análisis de la supervivencia estratificada por momento de inicio de NE, observamos que la supervivencia fue mayor entre los

pacientes del grupo de inicio temprano VS los pacientes con inicio tardío de NE (58.8 VS 32.3), sin embargo, esta diferencia no tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0.128$ ).

## **Marco teórico.**

### **Definición del problema.**

La sepsis es una complicación potencialmente letal secundaria a un proceso infeccioso que condiciona anomalías circulatorias y celulares lo suficientemente graves para incrementar considerablemente la mortalidad; las guías de “sobreviviendo a la sepsis 2012” consideraban que ésta ocurría cuando existía de forma concomitante síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un foco infeccioso demostrado. Actualmente el consenso SEPSIS-III define sepsis como la disfunción orgánica causada por la disregulación homeostática de un huésped en respuesta a una infección (1).

Se ha establecido que las primeras 6 horas posteriores al diagnóstico de sepsis son las más importantes para corregir todas las anomalías circulatorias y alcanzar las metas terapéuticas y así disminuir la posibilidad de muerte del paciente; las medidas para alcanzar estas metas son variadas, dentro de ellas se incluyen la administración de líquidos intravenosos y cuando estos fallan está indicado el inicio de vasopresores.

El vasopresor de primera línea es la norepinefrina ya que por su bajo potencial arritmogénico y mejor afinidad por los receptores  $\alpha$  y pobre sobre los  $\beta_1$  y  $\beta_2$  incrementa las resistencias vasculares sistémicas e incrementa levemente el gasto cardíaco, generalmente, la dosis oscila entre 0.05 y 1 mcg/kg/minuto (2).

Las guías actuales recomiendan el uso de norepinefrina como vasopresor de primera elección y después de la reanimación adecuada con líquidos intravenosos, sin embargo, el tiempo óptimo para el inicio no se ha estandarizado, esto puede

condicionar que las metas terapéuticas en el paciente con sepsis no sean alcanzadas.

Existen estudios que reportan que el incumplimiento de las metas terapéuticas se asocia a incremento de la mortalidad; de igual forma algunos han publicado que el inicio de vasopresores de forma temprana incrementa la supervivencia y disminuye ciertas complicaciones condicionadas por la hipoxia e hipovolemia secundarias a las alteraciones hemodinámicas condicionadas por la sepsis, estos resultados han condicionado que algunos autores propongan una terapia acelerada que incluye inicio precoz de norepinefrina.

### **Antecedentes.**

En 1992 se realizó el primer consenso de sepsis, la Asociación Americana de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica (EUA) establecieron los criterios para su diagnóstico y se introdujo el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) (3). Posteriormente, en 2001 Marshall y colaboradores introdujeron el término PIRO (Predisposición, Infección, Respuesta y disfunción Orgánica) (4), en el mismo año Rivers estableció en un ensayo clínico la terapia temprana guiada por metas y además estableció que se disponen sólo de 6 h a partir del diagnóstico para cumplirlas (5). En 2004, fueron publicadas las guías de práctica clínica de la Campaña sobreviviendo a la sepsis y en 2007 se publicó un consenso para el diagnóstico y tratamiento inicial de la sepsis grave. Los autores han realizado revisiones y actualizaciones periódicas de esta guía de práctica clínica, la más reciente actualización fue publicada en el 2012 (6-9). En esta guía, se establecieron las metas terapéuticas que son: PVC (presión venosa central) >8-12 (en pacientes



con asistencia mecánica ventilatoria: 12-15), PAM (presión arterial media) >65 mmHg, uresis >0.5 mL/kg/h, saturación de O<sub>2</sub> (oxígeno) VC (venosa central) >70%, mixta >65%, lactato <1 mmol/L; de igual forma se establecieron las medidas terapéuticas para alcanzarlas (9). En el consenso SEPSIS-III, que fue publicado en este año, se establecieron los nuevos criterios para su diagnóstico y son: la presencia de un proceso infeccioso confirmado o sospechado, más disfunción orgánica definida con escala *Sequential Organic Failure Assessment* (SOFA) o quickSOFA (qSOFA) >2 puntos. De forma adicional, establece que para emitir el diagnóstico de choque séptico deben estar presentes todos estos criterios: diagnóstico de sepsis más la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) en 65 mmHg o mayor y, lactato sérico mayor a 2 mmol/L o 18 mg/dL (1).

Se han realizado múltiples ensayos clínicos con el fin de validar y encontrar nuevos protocolos terapéuticos, en algunos de ellos demuestran la validez de algunas recomendaciones y otros las concluyeron como ineficaces. Recientemente, en el 2014 dos ensayos clínicos, los estudios *Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation* (ARISE) y *Protocol Based Care Early Septic Shock* (ProCESS) compararon mortalidad utilizando terapia temprana guiada por metas contra terapia usual, los resultados concluyeron que estas maniobras no ofrecían mejoría en la mortalidad (10, 11). En el mismo año, fue publicado en México un estudio retrospectivo realizado por Duarte y colaboradores, en este estudio se demostró que el incumplimiento de la terapia temprana guiada por metas incrementa la mortalidad (12). En 2015 un ensayo clínico conducido por Mouncey y colaboradores comparó la terapia temprana guiada por metas (Rivers) contra la terapia usual y

demonstró que no hay diferencia ni impacto sobre la mortalidad de los pacientes con choque séptico (13).

La utilidad de los vasopresores en pacientes con choque séptico se ha evaluado en diversos estudios, un resultado recurrente demuestra la efectividad y seguridad de su empleo en choque séptico. En julio de 2015, Feihu et al, realizaron un meta-análisis con la finalidad de comparar los perfiles de seguridad de diversos agentes vasopresores, para la elaboración de este meta análisis se tomaron en cuenta ensayos clínicos controlados aleatorizados y los resultados demostraron la superioridad de la norepinefrina frente a dopamina en cuanto a una mejoría significativa del perfil hemodinámico con una menor proporción de eventos adversos (14). Otro meta-análisis, publicado en agosto de 2015 por Avni y colaboradores, tomó en cuenta ensayos clínicos controlados aleatorizados en los que se compararon diversos vasopresores en pacientes con choque séptico; tuvo como objetivo primario evaluar la mortalidad a 28 días y como objetivo secundario, evaluar días de estancia en UCI (unidad de cuidados intensivos), días libres de vasopresor, días libres de ventilación mecánica y los perfiles hemodinámicos durante las primeras 6 h después del inicio de la reanimación. Sus resultados demostraron la eficacia y seguridad de la norepinefrina frente a otros agentes vasopresores, así como reducción significativa en la incidencia de arritmias, además encontraron reducción significativa de la mortalidad y mejoría del perfil hemodinámico (15).

Respecto al inicio temprano de norepinefrina en el tratamiento del choque séptico, en mayo de 2014 Beck, publicó los resultados del análisis de una cohorte de 6,514 pacientes con diagnóstico de choque séptico; el objetivo de este estudio era demostrar que el inicio temprano de vasopresores aumentaba la sobrevivencia de los

pacientes. Los objetivos primarios fueron sobrevida y estancia hospitalaria, sus objetivos secundarios fueron los días de estancia en UCI, duración del soporte ventilatorio y el uso de vasopresor; los resultados indicaron que el retardo en el inicio de norepinefrina se asociaba con un incremento de la mortalidad que fue considerablemente mayor si el inicio del vasopresor ocurría después de 14 horas de haber sido documentado el primer episodio de hipotensión (16).

En octubre de 2014, Xiaowu Bai et al, reportaron los resultados del análisis de su cohorte de pacientes con choque séptico. Los autores analizaron los datos de 213 pacientes y su objetivo primario fue evaluar la mortalidad a 28 días; dividieron a los pacientes en dos grupos, en el primer grupo la norepinefrina se inició durante las 2 primeras horas de establecer el diagnóstico de choque séptico y un segundo grupo donde el inicio ocurrió después de más 2 horas del diagnóstico. Otras variables estudiadas fueron: puntaje de escala de Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) a las 6 y 24 horas del diagnóstico de choque séptico, requerimientos de norepinefrina en 24 horas, cantidad líquidos intravenosos administrados, administración de terapia antimicrobiana efectiva, dosis de esteroides empleados. En sus resultados, los autores reportaron una disminución significativa de la mortalidad a 28 días, acortamiento del tiempo de duración de la hipotensión, mejoría en los niveles de lactato séricos e incremento de la PAM; la conclusión del estudio fue que el inicio temprano de la norepinefrina disminuyó la mortalidad de pacientes con choque séptico (17).

Por último, existe un ensayo clínico registrado en [clinical trials.org](http://clinicaltrials.org), en este estudio los autores evaluarán los efectos del inicio temprano de norepinefrina o bien conocido como terapia temprana acelerada dirigida a metas; este estudio pretende

demostrar que el inicio concomitante de norepinefrina y el reto de líquidos dirigido a metas establecidas influirá directamente en la mortalidad de los pacientes con choque séptico.

### **Justificación.**

En México, el choque séptico tiene una prevalencia de 40/100,000 habitantes e incidencia de 40,957 casos/año, alcanza una mortalidad de hasta 80% y el costo de atención aproximado oscila entre 600,000 a 1, 870,000 pesos; por lo tanto, el choque séptico representa un gran problema de salud a nivel nacional (18).

La sepsis es una entidad clínica que incluso con la terapéutica adecuada basada en las guías de tratamiento actuales alcanza una alta mortalidad; en este contexto, como hemos revisado en los antecedentes, la terapia temprana guiada por metas es el protocolo con mayor validez, ya que diversos estudios han demostrado que la terapia acelerada en la que se emplea el inicio temprano y agresivo con vasopresores produce mejores desenlaces en los pacientes con esta condición en comparación con la terapia convencional.

Este estudio retrospectivo pretende evaluar la asociación que existe entre el inicio temprano de norepinefrina y la supervivencia dentro de los primeros 28 días en los pacientes con choque séptico de nuestro hospital.

Los autores de este estudio consideramos que es muy importante aumentar nuestro conocimiento sobre esta entidad patológica en nuestros pacientes, además consideramos la utilidad de estos resultados como marco para el desarrollo de futuros estudios.

#### **d. Hipótesis.**

Fue un estudio observacional que no requirió de hipótesis.

#### **Objetivos**

##### **a. Objetivo general.**

1. Conocer la relación que existe entre el inicio temprano de la norepinefrina y la mortalidad a 28 días en los pacientes con diagnóstico de choque séptico ingresados en el área de Hospitalización del HRAEO.

##### **b. Objetivos específicos.**

1. Identificar las diferencias de los resultados de las variables asociadas a la gravedad de la sepsis (tabla de variables) mediante la estratificación del momento de inicio de la norepinefrina (inicio temprano vs tardío).
2. Establecer la correlación entre el tiempo de inicio de norepinefrina y la necesidad de terapia adyuvante con otros vasopresores.
3. Conocer la correlación entre el tiempo de inicio de la norepinefrina y los días de estancia hospitalaria.
4. Identificar los factores de riesgo que se asocian a mortalidad a 28 días en este grupo de pacientes.

#### **Material y métodos.**

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, que incluyó los expedientes de pacientes ingresados en el área de hospitalización del HRAEO en un periodo comprendido entre marzo 2014 y febrero 2016 con diagnóstico de choque séptico o

que su causa de ingreso fue distinta pero que durante su estancia hospitalaria hayan desarrollado choque séptico.

**a. Definición de las unidades de observación.**

Expediente de paciente con diagnóstico de choque séptico que cumpla con los criterios de inclusión.

**e. Criterios de inclusión.**

1) Expedientes de pacientes que hayan cursado con choque séptico en base a los criterios establecidos por la definición del consenso “Sobreviviendo a la Sepsis 2012”. Emplearemos la definición de choque séptico de acuerdo a las guías “Sobreviviendo a la Sepsis 2012” ya que se trata de un estudio retrospectivo y los pacientes fueron diagnosticados en el periodo de tiempo en el que estas guías tuvieron vigencia; actualmente existe la actualización de estas guías (2016), sin embargo, utilizar esta definición puede ser inapropiado por la metodología del estudio.

**f. Criterios de exclusión.**

1) Expedientes de pacientes con choque séptico que de forma concomitante hayan cursado con otras causas de choque.

2) Expedientes de pacientes que de forma inicial hayan recibido aminas vaso activas distintas a la norepinefrina.

**g. Criterios de eliminación.**

1) Expedientes con información incompleta.

## h. Definición de variables y unidades de medida.

Variable.	Definición	Unidad de Medida	Tipo de variable	Análisis estadístico
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso hospitalario	Años	Cuantitativa continua	Estadística descriptiva, t de Student, Chi cuadrada, análisis de correlación de Pearson y Spearman, y regresión logística.
Sexo	Características morfológicas que diferencian un hombre de una mujer	Femenino Masculino	Cualitativa nominal	
APACHE-II (19)	Escala de gravedad	Puntuación	Cuantitativa discontinua	
SOFA (20)	Escala de medición para falla orgánica	Puntuación	Cuantitativa discontinua	
Dosis de norepinefrina	Dosis de norepinefrina en mcg sobre unidades de tiempo que se administran a un paciente	mcg/kg/minuto.	Cuantitativa continua	
Tiempo de inicio de norepinefrina	Unidades de tiempo (minutos) transcurridos desde el diagnóstico de choque séptico hasta el momento del inicio de la administración del vasopresor que fue registrada en la hoja de enfermería correspondiente	minutos	Cuantitativa continua	
Inicio temprano de norepinefrina	Inicio del vasopresor antes de 3 h de haberse establecido el diagnóstico de choque séptico	Sí o no	Cualitativa nominal	
Presión arterial media	Media de presión arterial que se obtiene al sumar dos veces la TA sistólica más la diastólica y el resultado es dividido entre 3	mmHg	Cuantitativa continua	
Presión venosa central	Es la fuerza que ejerce la sangre a nivel de la aurícula derecha	mmHg	Cuantitativa continua	
Saturación venosa central	Cantidad de oxígeno en una muestra aislada de sangre venosa central	Porcentaje	Cuantitativa continua	
Gasto urinario	Cantidad de orina por kilo de peso en una hora	mL/kg/h	Cuantitativa continua	
Líquidos en 24 h	Cantidad de líquidos cristaloides o coloides administrados a un paciente en 24 h	mL	Cuantitativa continua	
Lactato sérico	Cantidad de lactato contenido en una muestra de sangre arterial o venosa central.	mmol/L o mg/dL	Cuantitativa continua	
Vasopresores adicionales	Requerimiento de vasopresor de segunda línea para mantener PAM después del inicio de norepinefrina	Sí o no	Cualitativa nominal	
Estancia hospitalaria	Periodo de tiempo en hospitalización desde su ingreso	Días	Cuantitativa discontinua	

Mortalidad a 28 días	Fallecimiento en los siguientes 28 días de diagnóstico del evento agudo	Si o no	Cualitativa nominal	
----------------------	---	---------	---------------------	--

**i. Recolección de la información.**

Los datos de los expedientes se registraron en una hoja de captura de datos individual (anexo 1) para posteriormente realizar el registro electrónico de los mismos.

**j. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.**

La información se concentró en una base de datos del programa estadístico SPSS versión 21 y en este mismo programa se realizó el análisis de la información.

**k. Análisis estadístico**

Realizamos un análisis descriptivo de todas las variables utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, realizamos un análisis comparativo de variables cualitativas (chi cuadrada) y cuantitativas (T de Student) estratificado por momento de inicio de la norepinefrina (inicio temprano VS inicio tardío); de forma adicional estableceremos asociación de variables mediante un análisis de correlación (Pearson y Spearman) y finalmente ponderación de riesgos mediante regresión logística.

**Aspectos éticos.**

Se trata de un estudio retrospectivo que es considerado sin riesgos para el paciente y por lo tanto no tiene implicaciones éticas.

De forma adicional el investigador principal de este estudio firmo una carta para asegurar la confidencialidad en el manejo de los datos.



## **Resultados.**

### **Estadística descriptiva**

Analizamos un total de 105 expedientes, 49 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión; por lo tanto, analizamos los datos de expedientes de 25 (51%) hombres y de 24 (49%) mujeres, que tenían una mediana de edad de 58.0 años con un rango intercuartil (RIQ) de 41.5-71.0 años.

Los resultados de la medición de los parámetros clínicos basales al diagnóstico de choque séptico y después de 24 horas (PAM, Gasto urinario, PVC, SVC y lactato sérico) se observan en la tabla 1. La medición PAM medida después de 24 horas fue significativamente mayor que la basal [72.0 (67.0-76.5) VS 57.0 (49.0-59.0) mmHg;  $P = 0.001$ ], el resto de las variables no tuvo diferencias estadísticamente significativas (figura 1).

En relación al uso de vasopresores encontramos que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de norepinefrina tuvo una mediana de 120.0 minutos (60.0-240.0), dos terceras partes de los pacientes tuvieron inicio temprano de este fármaco y la mediana de dosis inicial fue de 0.170 mcg/kg/minuto (0.110-0.215) y 18% de los pacientes requirieron uso adicional de otros fármacos vasopresores.

Los resultados de la medición de los índices pronósticos de mortalidad fueron los siguientes: la mediana de SOFA fue de 9 (7.5-14.0) puntos y en cuanto al estrato porcentaje de mortalidad encontramos que el más frecuente fue el de 15-20% con 29 (59.2%) pacientes, seguido del grupo con >90% de mortalidad con 6 pacientes (12.2%), posteriormente el grupo de 50-60% de mortalidad con 5 pacientes (10.2%), 4 (8.2%) pacientes con 40-50% de mortalidad, 3 (6.1%) pacientes con mortalidad <10% y por último, el grupo con mortalidad >80% con 2 (4.1%) pacientes. En cuanto

al puntaje de APACHE II, la mediana fue de 18 (12.0-26.0) puntos, con una mortalidad de 25%.

Finalmente, la duración de la estancia hospitalaria tuvo una mediana de 10 (4.5-18.5) días y 24 (49%) pacientes murieron durante los primeros 28 días, solo un paciente falleció en el seguimiento posterior a este periodo (tabla 1).

### **Análisis estratificado de variables: inicio temprano VS inicio tardío de norepinefrina.**

Realizamos un análisis de variables estratificado por tiempo de inicio de la norepinefrina, no encontramos diferencias en la distribución de género y edad de los pacientes (tabla 2).

Aunque los valores basales de la PAM y el lactato sérico fueron menores y el gasto urinario fue mayor en los pacientes con inicio temprano de NE, no hubo diferencias estadísticamente significativas al ser comparados con los valores de los pacientes con inicio tardío de NE. Este comportamiento también se observó en los valores de PVC y SVC entre ambos pacientes.

Tampoco encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las dosis de NE, cantidad de líquidos infundidos durante las primeras 24 horas y el uso adicional de otros vasopresores.

La medición de la PAM a las 24 horas de ingreso si fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ ) en los pacientes con inicio temprano de NE; sin embargo, el resto de las variables clínicas cuantificadas a las 24 horas tuvieron valores semejantes entre ambos grupos de pacientes.

De forma complementaria, en ambos grupos de pacientes la PAM medida después de 24 horas fue significativamente mayor que la PAM basal; el resto de las variables clínicas no tuvo cambios en este análisis (figuras 2 y 3).

En cuanto a los índices pronósticos de mortalidad SOFA y APACHE II, los puntajes y porcentajes de mortalidad tuvieron valores semejantes para ambos grupos.

Finalmente, en cuanto a los desenlaces, aunque los pacientes con inicio temprano de NE tuvieron una mediana de estancia más prolongada y que un porcentaje menor de estos pacientes murieron dentro de los primeros 28 días en comparación con los pacientes de inicio tardío, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 2).

### **Análisis de correlación de variables**

El inicio temprano de la NE tuvo una correlación de 0.235 y no significativa ( $P = 0.104$ ) con la mortalidad de los pacientes durante los primeros 28 días de seguimiento; sin embargo, hubo una correlación débil negativa y no significativa ( $-0.240$ ;  $P = 0.096$ ) entre el inicio temprano de NE y los días de estancia hospitalaria, de forma adicional, encontramos una correlación semejante entre el inicio temprano de NE y el uso de Vasopresores adicionales ( $-0.028$ ;  $P = 0.0849$ ).

Por otra parte, hubo correlaciones significativas entre la mortalidad a 28 días y la PAM medida a las 24 horas ( $-0.337$ ;  $P = 0.018$ ), gasto urinario basal ( $-0.330$ ;  $P = 0.021$ ), gasto urinario medido a las 24 horas ( $-0.533$ ;  $P = 0.001$ ), lactato sérico basal ( $0.367$ ;  $P = 0.001$ ), lactato sérico a las 24 horas ( $0.424$ ;  $P = 0.002$ ), puntaje SOFA ( $0.427$ ;  $P = 0.002$ ), APACHE II ( $0.521$ ;  $P = 0.001$ ), porcentaje de mortalidad de

APACHE II (0.475;  $P = 0.001$ ) y con los días de estancia hospitalaria (-0.443;  $P = 0.001$ ).

## **Medidas de asociación, ponderación de riesgos (HR)**

### **Análisis univariado**

Realizamos un análisis univariado de regresión de Cox y los resultados fueron los siguientes: encontramos asociaciones de riesgo significativas entre la mortalidad a 28 días y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de choque séptico y el inicio de NE (HR 1.002, IC 1.000-1.005;  $P = 0.058$ ), con el lactato sérico basal (HR 1.283, IC 1.133-1.454;  $P = 0.001$ ), con la medición de lactato a las 24 horas (HR 1.377, IC 1.210-1.567;  $P = 0.001$ ), así como con los puntajes de las escalas de mortalidad SOFA (HR 1.142, IC 1.059-1.232;  $P = 0.001$ ), puntaje de APACHE II (HR 1.115, IC 1.055-1.179;  $P = 0.001$ ) y con el porcentaje de mortalidad de APACHE II (HR 1.036, IC 1.017-1.054;  $P = 0.001$ ). Las asociaciones protectoras para mortalidad a 28 días fueron: la PAM medida a las 24 horas (0.925, IC 0.885-0.968;  $P = 0.001$ ), gasto urinario basal (0.471, IC 0.252-0.879;  $P = 0.018$ ) y el gasto urinario medido a las 24 horas (0.157, IC 0.062-0.397;  $P = 0.001$ ). El resto de las variables analizadas no tuvieron asociaciones de riesgo o protectoras que fueran estadísticamente significativas (tabla 3).

### **Análisis multivariado**

Realizamos dos modelos de regresión, en el primer modelo incluimos variables medidas al ingreso del paciente y en el segundo modelo incluimos las mediciones de estas variables a las 24 horas de estancia hospitalaria.

En ambos modelos, la única variable que tuvo una tendencia a ser significativa fue la medición del lactato sérico basal y a las 24 horas de ingreso (tabla 4).

### **Supervivencia a 28 días**

La supervivencia a 24 días del grupo total fue de 52% (25 pacientes); en el análisis de la supervivencia estratificada por momento de inicio de NE, observamos que la supervivencia fue mayor entre los pacientes del grupo de inicio temprano VS los pacientes con inicio tardío de NE (58.8 VS 32.3), sin embargo, esta diferencia no tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0.128$ ).

Por otra parte, el resultado de la prueba de Mantel-Cox fue de 2.743 con una tendencia a ser estadísticamente significativa ( $P = 0.098$ ); la curva de supervivencia de esta ecuación se observa en la figura 4.

### **Discusión.**

De acuerdo con los resultados obtenidos de este estudio, encontramos que las variables demográficas de ambos grupos fueron homogéneas y sin diferencias significativas, las dosis de inicio de NE estuvieron dentro del rango recomendado por las guías internacionales “Surviving the sepsis” (9), de forma semejante las medianas de PAM, gasto urinario, PVC y saturación venosa central a las 24 horas en nuestros pacientes se encontraron dentro de los parámetros considerados como metas en el tratamiento de estos pacientes; sin embargo, únicamente la medición de PAM a las 24 horas en el grupo de inicio temprano fue significativamente mayor ( $P = 0.006$ ) que en el grupo de inicio tardío (PAM: 74.0 VS 67.0 mmHg), a pesar de esto, la cantidad de líquidos intravenosos administrados y el uso de vasopresores

adicionales fue semejante entre ambos grupos. A diferencia de lo que fue publicado por Xiaowu Bai et al en 2014, quienes, en una cohorte pacientes con sepsis, observaron que aquellos pacientes que recibieron de forma temprana NE tuvieron menores requerimientos de líquidos intravenosos y de vasopresores, de forma adicional estos pacientes también tuvieron menores niveles de lactato (17).

En nuestro estudio, no encontramos correlaciones significativas entre el inicio temprano de norepinefrina y la mortalidad a los 28 días de seguimiento; sin embargo, el gasto urinario basal y la PAM medida a las 24 horas tuvieron una correlación negativa con la mortalidad, esos resultados son similares a los resultados del estudio de Rivers en el 2001 en donde los pacientes tratados con la “terapia temprana guiada por metas” tuvieron mayores niveles de PAM y gasto urinario y menores niveles de mortalidad en comparación con los observados en los pacientes tratados con la “terapia usual” (5).

Por otra parte, los niveles de lactato sérico basal y a las 24 horas, así como los puntajes SOFA y APACHE II tuvieron una correlación positiva con la mortalidad a 28 días, y de forma adicional, en el análisis univariado encontramos un incremento del 28% en el riesgo de mortalidad para niveles elevados de lactato sérico basal y de 37% para la medición de lactato sérico a las 24 horas, ambos con significancia estadística ( $P < 0.05$ ), en este sentido, nuestros resultados son similares a los reportados en la literatura; en un estudio de casos y controles publicado en el 2015 por Jasso y colaboradores, en el que evaluaron a 67 pacientes con diagnóstico de choque séptico, los autores encontraron que los niveles de lactato  $>4.9$  mmol/L presentan un OR de 8.7 y al comparar los niveles de lactato con puntaje de APACHE

El encontraron una sensibilidad de 90.9% y una especificidad de 46.7% (21) para mortalidad. En otro estudio de cohorte publicado en 2013 por Londoño *et al*, en el que incluyeron 961 pacientes con diagnóstico de sepsis normotensos, se reportó un OR de 1.16 (IC 1.02-1.33) para la asociación entre niveles séricos de lactato y la mortalidad a 28 días (22); de igual forma, un estudio observacional publicado por Freund *et al* en el 2012 que incluyó a 462 pacientes, reportó un OR de 2.95 (IC 1.76-4.94;  $P < 0.001$ ) para la asociación entre lactato y mortalidad en pacientes con choque séptico (23). Es importante mencionar que en la última actualización de la guía internacional “Surviving the sepsis 2016”, las medidas de reanimación se centran en normalización de lactato, sin dar mucho peso al cumplimiento de metas terapéuticas específicas (28), contrario al protocolo de reanimación establecido por Rivers (5).

En relación a los predictores de mortalidad empleados (SOFA y APACHE II), encontramos que los puntajes SOFA (14%) y APACHE II (11%) tuvieron un HR significativo para mortalidad en el análisis univariado siendo lo esperado según lo reportado en la literatura ya que a más alta puntuación en estas escalas traducen un riesgo de mortalidad mayor (24, 26, 27); aunque, estudios más recientes recomiendan utilizar delta SOFA en lugar de una medición estática de SOFA (25). En el análisis multivariado, no encontramos asociaciones significativas entre estas variables y la mortalidad a 28 días de seguimiento.

La mortalidad de nuestros pacientes fue superior a la reportada en algunos estudios previos, sin embargo, esos estudios se han realizado en unidades de cuidados intensivos, nuestro estudio incluyó pacientes que se encontraban en un piso de

hospitalización de medicina interna donde las condiciones son diferentes: no se cuentan con sistemas de monitoreo avanzado e incluso el personal por turno encargado del tratamiento y vigilancia de estos pacientes es mucho menor en número, además es importante mencionar que en los diversos estudios la mortalidad varía dependiendo del país incluso en cada una de las UCI dentro del mismo país, en México la mortalidad global reportada por Carrillo y colaboradores en su estudio de cohorte fue de 30.4% de pacientes hospitalizados en UCI, mientras que en una cohorte publicada por Quenot *et al* en el 2013, la mortalidad en UCI fue de 39.5% y en las salas de hospitalización general de 48.7% (29), este resultado es similar a lo acontecido en nuestro estudio. En cuanto al análisis de la mortalidad a 28 días estratificada por tiempo de inicio de NE, los pacientes con inicio temprano de NE tuvieron menor mortalidad en comparación con los pacientes a quienes se les inició de forma tardía la NE y en nuestro estudio, este resultado tiene una tendencia a ser significativamente diferente ( $p=0.098$ ); en estudios previos se ha reportado una diferencia significativa en los desenlaces en pacientes con inicio temprano de NE VS inicio tardío de NE (16, 17).

En cuanto a las limitantes de nuestro estudio podemos mencionar el número reducido de pacientes, esto ha condicionado que algunas variables no alcanzaran la significancia estadística reportada en estudios previos, principalmente la mortalidad a 28 días, de forma adicional, por los objetivos del estudio no se analizaron las comorbilidades asociadas de los pacientes. Nuestro estudio tiene las limitantes de cualquier análisis retrospectivo, sin embargo, la evidencia actual indica que el inicio temprano de NE se asocia a un mejor pronóstico en la mortalidad, por



lo tanto, no es éticamente posible realizar estudios en los que se evalúe de forma prospectiva el empleo de esta maniobra. También, consideramos que es importante contextualizar el sitio en el que fueron tratados estos pacientes, ya que las condiciones ideales solo pueden alcanzarse en unidades de cuidados intensivos y es probable que esto influya en los desenlaces de los pacientes.

## **Conclusión**

A pesar del número reducido de pacientes incluidos en nuestro estudio, observamos un menor porcentaje de mortalidad dentro de los primeros 28 días en pacientes que recibieron de forma temprana el inicio de la norepinefrina, de forma adicional estos pacientes tuvieron mejores niveles de presión arterial media y de lactato sérico a las 24 horas de seguimiento en comparación que sus contrapartes; de forma adicional, es importante realizar más estudios que evalúen los resultados de este tipo de intervenciones en poblaciones mexicanas.

A pesar de que los estudios recientes apoyan las mediciones dinámicas de lactato sérico, SOFA y APACHE II, las mediciones estáticas variables continúan siendo predictores de mortalidad confiables con resultados similares en la mayoría de los estudios.

## Referencias bibliográficas.

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315(8):801-10.
2. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med; 2010;362(9):779-89.
3. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20(6):864-74.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31(4):1250-6.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345(19):1368-77.

6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):536-5.
7. Gil L, García Castrillo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges S, Candel González FJ. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva* 2007;31:375-387.
8. 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. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34(1): 17-60.
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39(2):165-228.

10. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(16):1496-506.
11. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370(18):1683-93.
12. Duarte J, Verduzco J, Jiménez M, Lee-Eng V, Romero S, Espinosa R, Jiménez M, Sánchez G, Calvo J. Efecto del incumplimiento de las metas terapéuticas en la mortalidad por choque séptico según la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign). *Med Int Méx* 2014;30:43-50.
13. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015;372(14):1301-11.
14. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, Hou PC. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1047-59.
15. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(8):0129305.

16. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A, Zanotti S, Parrillo JE, Kumar A. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care* 2014;18(3):97.
17. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014;18(5):532.
18. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77(4):301-308
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22(7):707-10.
21. Jasso G, González F, Bello L, García A, Muñoz MR, Pereda L. Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic shock. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*; 2015 May-Jun;53(3):316-21.
22. Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, Dueñas C. Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension. *Med Clin (Barc)*; 2013 Sep 21;141(6):246-51.

23. Freund Y, Delerme S, Goulet H, Bernard M, Riou B, Hausfater P. Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. *Biomarkers*. 2012 Nov;17(7):590-6.
24. Naqvi IH, Mahmood K, Ziaullah S, Kashif SM, Sharif A. Better prognostic marker in ICU - APACHE II, SOFA or SAP III!. *Pak J Med Sci*. 2016;32(5):1146-1151.
25. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017 Feb 24;21(1):38.
26. Wang JY, Chen YX, Guo SB, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med*. 2016 Sep;34(9):1788-93.
27. Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR, Yu CJ, Ko WJ. Severe Sepsis and Septic Shock: Timing of Septic Shock Onset Matters. *Shock*. 2016 May;45(5):518-24.
28. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377.
29. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Critical Care* 2013, 17:R65.

## Anexos.

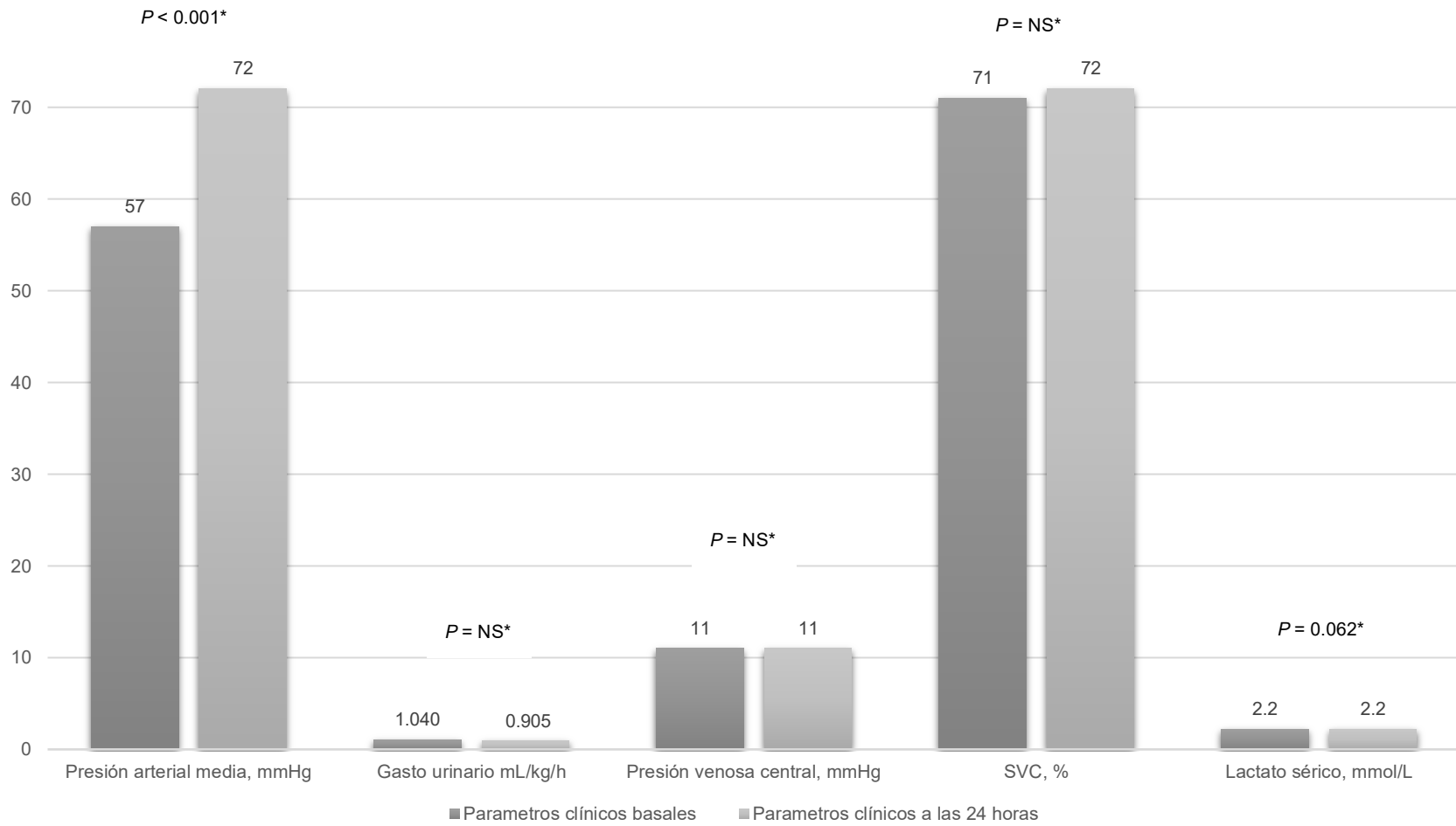
**Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables estudiadas.**

<b>Variable*</b>	<b>Resultado</b>
<b><i>Variables demográficas</i></b>	
Género	
Mujeres; n (%)	24 (49.0)
Hombres; n (%)	25 (51.0)
Edad, años	58.0 (41.5-71.0)
<b><i>Parámetros clínicos basales</i></b>	
Presión arterial media, mmHg	57.0 (49.0-59.0)
Gasto urinario, mL/kg/h	1.04 (0.50-1.50)
Presión venosa central, mmHg	11 (9.5-13.0)
Saturación venosa central, %	71 (67.5-78.5)
Lactato sérico, mmol/L	2.20 (1.42-5.47)
<b><i>Uso de vasopresores</i></b>	
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de NE, minutos	120.0 (60.0-240.0)
Inicio temprano de NE; n (%)	34 (69.4)
Dosis de NE, mcg/kg/min	0.170 (0.110-0.215)
Líquidos intravenosos, mL/24 horas	4,328.0 (2,819.0-5,462.0)
Uso de vasopresores adicionales; n (%)	9 (18.4)
<b><i>Parámetros clínicos a las 24 horas</i></b>	
Presión arterial media, mmHg	72.0 (67.0-76.5)
Gasto urinario, mL/kg/h	0.9 (0.4-1.3)
Presión venosa central, mmHg	11 (10.0-12.0)
Saturación venosa central, %	72 (68.0-76.0)
Lactato sérico, mmol/L	2.20 (1.10-3.95)
<b><i>Índices pronósticos de mortalidad</i></b>	
Puntaje de SOFA, puntos	9 (7.50-14.0)
Puntaje de APACHE II, puntaje	18 (12.0-26.0)
Porcentaje de mortalidad APACHE II; n (%)	25 (15.0-55.0)
<b><i>Desenlaces</i></b>	
Días de estancia intrahospitalaria, días	10 (4.5-18.5)
Mortalidad a 28 días, n (%)	24 (49.0)

\*Resultados expresados en medianas y rangos intercuartiles, mediana (RIQ); excepto cuando se indique algo distinto.

NE, norepinefrina; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

**Figura 1. Comparación de variables clínicas, medición basal VS medición a las 24 horas.**



\*Prueba de Wilcoxon.



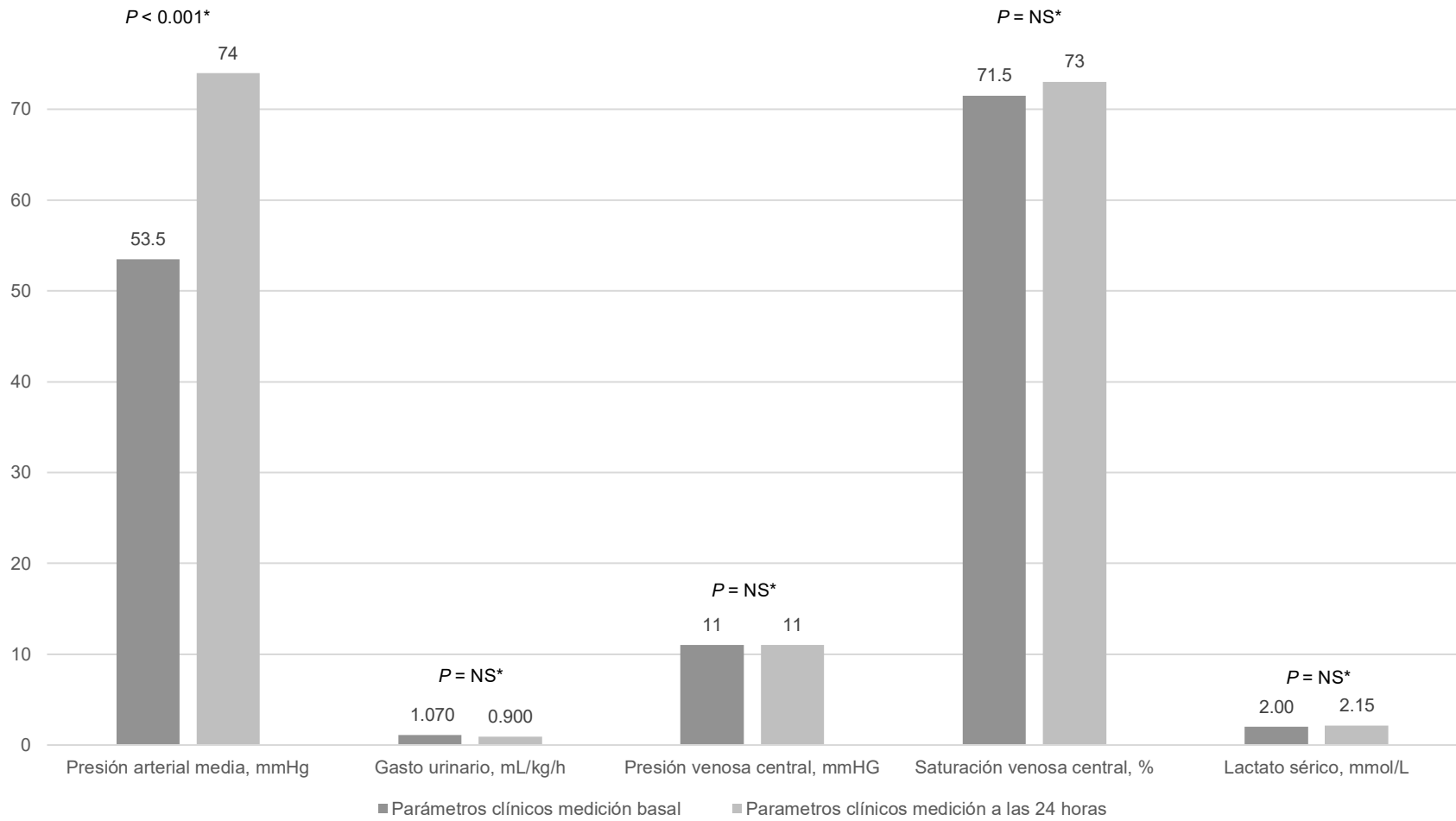
**Tabla 2.**

Variable*	Inicio temprano de NE n=34	Inicio tardío de NE n=15	P
<b><i>Variables demográficas</i></b>			
Genero			
Mujeres; n (%)	18 (52.9)	6 (40.0)	0.538
Hombres; n (%)	16 (47.1)	9 (60.0)	0.538
Edad, años	58.50 (48.7-70.0)	48.0 (36.0-85.0)	0.728
<b><i>Parámetros clínicos basales</i></b>			
Presión arterial media, mmHg	53.50 (47.5-60.0)	57.0 (51.0-59.0)	0.500
Gasto urinario mL/kg/h	1.07 (0.4-1.6)	0.80 (0.50-1.3)	0.853
Presión venosa central, mmHg	11.0 (9.7-13.2)	11.0 (9.0-12.0)	0.548
Saturación venosa central, %	71.50 (66.7-80.0)	70.0 (68.0-78.0)	0.974
Lactato sérico basal, mmol/L	2.00 (1.40-4.95)	2.70 (1.60-8.20)	0.449
<b><i>Medidas vasopresoras</i></b>			
Dosis de NE (mc/kg/min)	0.170 (0.107-0.202)	0.180 (0.110-0.260)	0.602
Líquidos intravenosos, mL/24 horas	4,197.0 (2,820.0-5,468.5)	4,586.0 (2,784.0-5,477.0)	0.983
Uso de vasopresores adicionales; n %	6 (17.6)	3 (20.0)	1.000
<b><i>Parámetros clínicos a las 24 horas</i></b>			
Presión arterial media, mmHg	74.0 (69.5-78.0)	67.0 (60.0-72.0)	0.006
Gasto urinario, mL/kg/h	0.9 (0.482-1.425)	0.83 (0.400-1.200)	0.551
Presión venosa central, mmHg	11.0 (10.0-2.0)	12.0 (10.0-2.0)	0.807
Saturación venosa central, %	73.0 (67.7-76.5)	72.0 (70.0-73.0)	0.492
Lactato sérico, mmol/L	2.15 (1.10-3.87)	2.20 (1.70-6.70)	0.513
<b><i>Índices pronósticos de mortalidad</i></b>			
Puntaje de SOFA	9.0 (7.75-11.25)	9.0 (7.0-14.0)	0.379
Puntaje de APACHE II	17.0 (12.0-24.5)	22.0 (16.0-32.0)	0.167
Porcentaje de mortalidad APACHE II	25.0 (15.0-43.7)	40.0 (25.0-75.0)	0.154
<b><i>Desenlaces</i></b>			
Días de estancia intrahospitalaria	12.0 (4.0-32.2)	8.0 (5.0-15.0)	0.241
Mortalidad a 28 días	14 (41.2)	10 (66.7)	0.128

\*Resultados expresados en medianas y rangos intercuantiles, mediana (RIQ); excepto cuando se indique algo distinto.

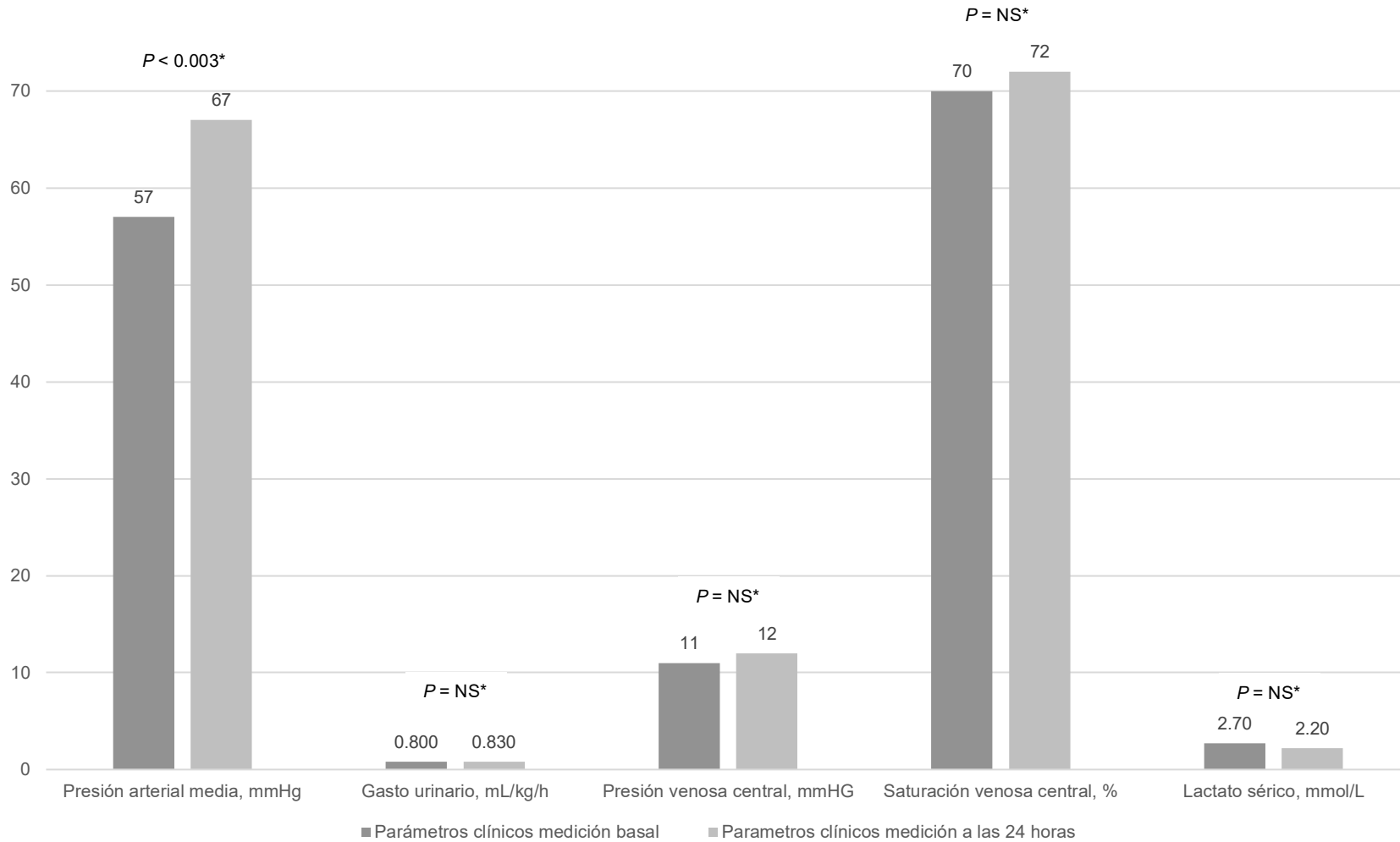
NE, norepinefrina; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

**Figura 2. Comparación de variables clínicas en pacientes con inicio temprano de norepinefrina, medición basal VS medición a las 24 horas.**



\*Prueba de Wilcoxon.

**Figura 3. Comparación de variables clínicas en pacientes con inicio tardío de norepinefrina, medición basal VS medición a las 24 horas.**



\*Prueba de Wilcoxon.

**Tabla 3. Análisis univariado**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>HR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b><i>Variables demográficas</i></b>			
Edad	0.975	0.975-1.013	0.532
Sexo	1.299	0.576-2.926	0.528
Tiempo transcurrido	1.002	1.000-1.005	0.058
Inicio temprano de NE	1.970	0.859-4.522	0.110
<b><i>Parámetros clínicos basales</i></b>			
Presión arterial media	0.983	0.925-1.044	0.578
Gasto urinario	0.471	0.252-0.879	0.018
Presión venosa central	1.043	0.902-1.205	0.572
Saturación venosa central	0.959	0.919-1.001	0.065
Lactato sérico	1.283	1.133-1.454	0.001
<b><i>Medidas vasopresoras</i></b>			
Dosis de NE	5.393	0.938-30.996	0.059
Líquidos intravenosos en 24 horas	1.000	1.000-1.000	0.334
Vasopresores adicionales	0.669	0.265-1.691	0.396
<b><i>Parámetros clínicos a las 24 horas</i></b>			
Presión arterial media	0.925	0.885-0.968	0.001
Gasto urinario	0.157	0.062-0.397	0.001
Presión venosa central	1.148	0.910-1.449	0.244
Saturación venosa central	0.952	0.886-1.023	0.180
Lactato sérico	1.377	1.210-1.567	0.001
<b><i>Índices pronósticos de mortalidad.</i></b>			
Puntaje SOFA	1.142	1.059-1.232	0.001
Puntaje APACHE II	1.115	1.055-1.179	0.001
Porcentaje de mortalidad APACHE II	1.036	1.017-1.054	0.001
<b><i>Desenlaces</i></b>			
Días de estancia hospitalaria	0.830	0.747-0.922	0.001

NE, norepinefrina; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

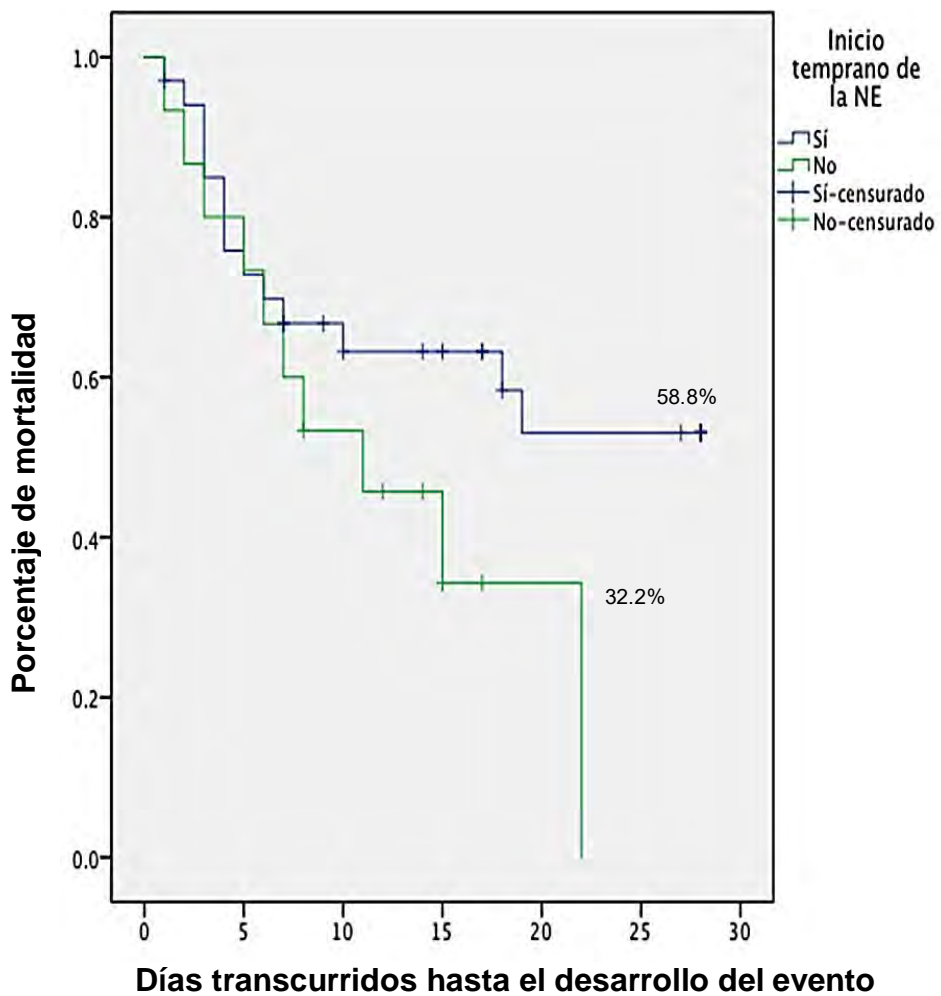
**Tabla 4. Análisis multivariado**

Variable	HR	IC	P
Modelo 1*			
Lactato sérico basal	1.045	0.864-1.264	0.649
Días de estancia intrahospitalaria	0.007	0.000-1.542	0.072
Modelo 2 <sup>&amp;</sup>			
Lactato sérico a las 24 horas	1.077	0.872-1.330	0.493
Días de estancia intrahospitalaria	0.006	0.000-2.178	0.089

\*Variables incluidas en el modelo 1: Edad, sexo, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de choque séptico hasta el inicio de la norepinefrina, dosis de norepinefrina; presión arterial media, gasto urinario, presión venosa central, saturación venosa central y lactato sérico basales, puntaje de SOFA, puntaje de APACHE II, cantidad de líquidos intravenosos administrados en las primeras 24 horas, uso de vasopresores adicionales y días de estancia intrahospitalaria.

<sup>&</sup>Variables incluidas en el modelo 2: Edad, sexo, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de choque séptico hasta el inicio de la norepinefrina, dosis de norepinefrina; presión arterial media, gasto urinario, presión venosa central, saturación venosa central, lactato sérico medidas a las 24 horas y puntaje de SOFA, puntaje de APACHE II, cantidad de líquidos intravenosos administrados en las primeras 24 horas, uso de vasopresores adicionales y días de estancia intrahospitalaria.

Figura 4. Curva de supervivencia.



**Anexo 1. Hoja individual de recolección de datos.**

<i>Edad (años).</i>		
<i>Sexo.</i>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>
<i>Tiempo transcurrido en minutos desde el diagnóstico de choque séptico y el momento del inicio de norepinefrina que fue registrado en la hoja de enfermería.</i>		
<i>Dosis de norepinefrina (mcg/kg/minuto).</i>		
<i>Inicio temprano de norepinefrina.</i>	<b>Si</b>	<b>No</b>
	<b>Basal</b>	<b>24 horas</b>
<i>PAM (mmHg).</i>		
<i>Gasto urinario (mL/kg/h).</i>		
<i>PVC (mmHg).</i>		
<i>SVC (%).</i>		
<i>Lactato sérico (mg).</i>		
<i>Puntaje SOFA.</i>		
<i>Puntaje APACHE II.</i>		
<i>Líquidos intravenosos en 24 h (mL).</i>		
<i>Vasopresores adicionales.</i>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<i>Días de Estancia intrahospitalaria.</i>		
<i>Fallecimiento.</i>	<b>Si</b>	<b>No</b>

## Anexo 2. Clasificación de severidad de enfermedad APACHE II (19).

Variables fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
<b>Puntaje</b>									
Temperatura rectal (axilar aumentar 0.5 grados)	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
PAM	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
FC	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
FR	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oxigenación, elegir a o b a) si FiO2 >0.5 anotar gradiente A-a b) si FiO2 <0.5 anotar PaO2	>500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
pH	>7.7	7.6-7.59		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.5
HCO3	>52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Na mEq/L	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129		<110
K mEq/L	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina mg/dL	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0-6-1-4		<0.6		
HTO%	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (miles)	>40		20-39.9	15-19.9			1-2-9		<1
Glasgow	Puntuación actual.								
<b>APS: suma de las 12 variables fisiológicas.</b>									
<b>B. puntuación por edad:</b>									
<b>C. puntuación por enfermedad crónica:</b>									
<b>Apache total: suma A+B+C</b>									

### Evaluación de la escala.

Puntos	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85



### Anexo 3. Evaluación del Fallo Orgánico secuencial (SOFA) (20).

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiratorio. PaO2/FiO2	>400	<400	<300	<200	<100
Plaquetas	>150 000	<150 000	<100 000	<50 000	<20 000
Bilirrubinas	1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Hipotensión	No	TAM<70	Dopamina <5 o dobutamina	Dopamina >5 o norepinefrina	Dopamina >15 o norepinefrina
Glasgow	15	13-14	10-12	9-6	<6
Creatinina	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5

Evaluación de la escala:

Puntos	Mortalidad (%)
0-6	<10
7-9	15-20
10-12	40-50
13-14	50-60
15	>80
16-24	>90