

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
CHOQUE SEPTICO**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:
DR. CÉSAR ENRIQUE GARNICA CAMACHO

TUTOR:
DR. JESÚS RODRÍGUEZ ANDONEY

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

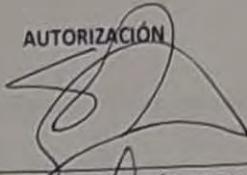
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SEPTICO

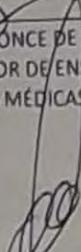
AUTORIZACIÓN



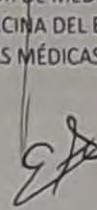
DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



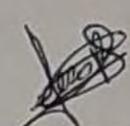
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



DR. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT
SUBDIRECTOR DE MEDICINA CRÍTICA
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



DR. JESÚS RODRÍGUEZ ANDONEY
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO A TERAPIA INTENSIVA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ANTECEDENTES	4
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVOS	9
Objetivo principal	9
Objetivos Específicos.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	12
CONCLUSIÓN	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13

ANTECEDENTES

Sepsis es un síndrome con alteraciones fisiológicas, patológicas, y bioquímicas inducidas por infección. Se trata de una entidad de alta importancia en salud pública, de la cual no se tiene una incidencia real perfectamente conocida.

Los casos nuevos de sepsis en Estados Unidos exceden los 750, 000 por año y a nivel mundial se reportan hasta 19 millones, teniendo números equiparables a los del infarto agudo al miocardio o al cáncer de mama. De acuerdo a estos reportes, la incidencia está aumentando a tasas entre 1.5% y 8% por año. La pregunta de por qué la incidencia sigue en aumento ha sido extensamente discutida, pero una respuesta certera no se ha podido dar.

En países en vías de desarrollo como los de Latino América, la incidencia de sepsis y mortalidad puede llegar a ser inclusive más alta. Los rangos de mortalidad, tanto estadounidenses como europeos, son de 30% aproximadamente, caso contrario a los reportados en Brasil, que reportan hasta el 52%. Respecto a México, existen algunos estudios epidemiológicos con cifras similares a las previas: Se reporta a la sepsis como la tercera causa de ingreso a UCI, siendo la neumonía (44%) la principal causa de esta, y a su vez, con una mortalidad del 30%.

No está de más reiterar que los pacientes que sobreviven tras un episodio de sepsis presentan incapacidades a nivel físico, psicológico, y cognitivo con serias implicaciones sociales.

En 1991 se realizó el primer consenso que desarrollara la definición inicial de sepsis. Ésta se enfocó en la respuesta inflamatoria (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: SRIS) generada por el hospedero hacia la infección. Se definió sepsis grave a aquél episodio de sepsis complicado por disfunción orgánica y a choque séptico como aquella hipotensión inducida por sepsis que no respondió a una adecuada resucitación con líquidos. A partir del 2001 se empezaron a reconocer ciertas limitaciones en dichas definiciones, sin embargo, pese al reconocimiento de tales irregularidades se mantuvieron vigentes por 2 décadas.

En el año 2016, durante el 3er. Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3) se publicaron nuevas definiciones para sepsis y choque séptico. Sepsis se definió como una disfunción orgánica potencialmente mortal provocada por una respuesta desmedida del huésped a la infección. Choque séptico es una sub-entidad de la sepsis que incluye la depleción circulatoria, celular y metabólica asociados con un mayor riesgo de mortalidad. Respecto a las previas definiciones, se eliminó el término de sepsis grave debido a que se consideró como superfluo, ya que sepsis de por sí ya es grave.

En definitiva, Sepsis-3 realizó las siguientes consideraciones:

- Pacientes con sospecha de infección que tengan alta probabilidad de estancia prolongada en UTI o de morir en el hospital se pueden identificar rápidamente en la cabecera de la cama con un valor de 2 o más puntos de qSOFA (alteración del estado mental, presión arterial sistólica menor a 100 mmHg, o frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto).

- Pacientes con choque séptico se pueden identificar clínicamente con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener tensión arterial media (TAM) >65 mmHg y un lactato sérico > 2 mmol/L a pesar de una reanimación hídrica adecuada. Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria es superior al 40%.

Cabe aclarar que la definición emitida por Sepsis-3 no ha dejado conforme a algunos sectores, ya que han catalogado a su herramienta principal, qSOFA, como poco sensible para detectar sepsis temprana, y tiende a ubicar pacientes más graves que los que se detectaban con los criterios previos (SRIS, sepsis grave). La ventaja que se le adjudica al qSOFA es que la forma de diagnóstico es más sencilla (baumanómetro, reloj y ojo clínico) a comparación de los previos en los que se requerían de análisis de laboratorio, cultivos, etc.

Una vez conocidas las nuevas definiciones, es menester el reconocimiento que el choque séptico es la principal causa de ingreso y mortalidad (ronda del 10 al 50%, según la serie publicada) en la UTI, por tal, el objetivo de ingresar a los pacientes con esta variedad de choque es la inmediata resucitación con volumen, combinado a un adecuado espectro antibiótico y a agentes vasopresores que, hasta la fecha, son la piedra angular del tratamiento.

Cuando se da una resucitación adecuada y la hipotensión, aunada a signos de hipoperfusión, es refractaria a estas medidas se debe iniciar medicamentos vasopresores. Es bien sabido que las actuales recomendaciones sobre el uso de estos medicamentos tienen como agente de elección a norepinefrina. La norepinefrina aumenta la TAM debido a sus efectos vasoconstrictores, con poco cambio en la frecuencia cardíaca y menos aumento en el volumen sistólico en comparación con la dopamina (agente alternativo en pacientes seleccionados: bajo riesgo de taquiarritmias y bradiarritmias absolutas o relativas). Existen otros agentes se consideran adyuvantes a la norepinefrina, como es el caso de la vasopresina y epinefrina. Además, ha habido una gran cantidad de agentes no validados que se han intentado implementar en este escenario como terlipresina, azul de metileno, levosimendán, milrrinona, y recientemente Angiotensina II.

Tal ha sido la estandarización del uso de norepinefrina que para definir a un paciente con choque como refractario se requiere cierta dosis del mismo agente. A lo largo de los años ha cambiado su definición generando amplias variaciones entre dosis, desde una dosis tan baja como 0.1 mcg/kg/min hasta mayor a 3 mcg/kg/min, dependiendo la serie revisada. Esto nos explica que aún no haya una definición universal para choque refractario. Definiciones propuestas incluyen falla para alcanzar una meta en la TAM pese a terapia vasoactiva, necesidad de vasopresor de rescate, o necesidad de altas dosis de vasopresor. Pero, ¿cuánto es altas dosis? Un estudio reciente, ATHOS-3 (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3) utilizó norepinefrina >0.2 mcg/kg/min para definir choque refractario y mostró peores desenlaces en pacientes que requirieron >0.5 mcg/kg/min o equivalentes de norepinefrina. Se ha propuesto este punto de corte o 1 mcg/kg/min para definir vasopresor a altas dosis y choque refractario, respectivamente. En base a estas observaciones, una definición razonable de choque refractario podría ser una respuesta inadecuada a altas dosis de vasopresor, es decir, ≥ 0.5 mcg/kg/min de norepinefrina o equivalentes.

MARCO TEÓRICO

Con la definición de choque refractario, estudios observacionales han sugerido que hasta el 7% de los pacientes críticos pueden presentarlo, y su mortalidad sobrepasa el 50%. Es importante reconocer que tal dosis de vasopresor es un factor independiente de mortalidad, lo cual implica que

una vez iniciado ≥ 0.5 mcg/kg/min de norepinefrina el pronóstico no es tan favorable. En diversas series se han observado otros factores potenciadores como lesión renal aguda al momento del choque, puntuación de SOFA >10 y APACHE II >40 , así como trombocitopenia y fosfatasa alcalina elevada que empobrecen aún más el pronóstico (mayor mortalidad) del paciente con necesidad de esas dosis de norepinefrina.

Recabando todos los datos anteriores, surge la pregunta si la norepinefrina con dosis mayores a 0.5 mcg/kg/min y otros factores, como los antes mencionados, podrán afectar el pronóstico con choque séptico refractario en pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

JUSTIFICACIÓN

En base al estudio *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis (Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 159–66)* sepsis, el punto máximo de infección, puede causar falla multi-orgánica y muerte en 30 – 50% de los casos. La incidencia anual de sepsis es alrededor del 7 – 8% por año en un período de 8 años (221 sobre cada 100 000 personas en el año 2000 a 377 por cada 100 000 en 2008). Pese al continuo declive en mortalidad, más de 200 000 personas murieron por sepsis en Estados Unidos en 2007.

Datos importantes se lograron obtener del estudio de *Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 (JAMA. 2014;311(13):1308-1316)*, donde se encontró que, si bien, los casos de sepsis iban en aumento, la mortalidad contrariamente descendía: En el año 2000, el número de pacientes recabados fue de 2708 pacientes, de los cuales fallecieron 35% (949), entre los que se distribuían 1411 casos de sepsis grave sin choque (30.2% = 426 muertes) y 1297 casos de choque séptico (40.3% = 523 muertes). En el año 2012 se obtuvieron 12 512 casos, de los cuales fallecieron 18.4% (2300), entre los que se desglosaban 5755 casos de sepsis grave sin choque (14.2% = 815 muertes) y 6757 casos de choque séptico (22% = 1485 muertes).

Pese a las cifras antes mencionadas, existen diversas series a nivel mundial que han conseguido recolectar un gran número de pacientes con sepsis y con choque séptico, sin embargo, en México no se han podido reconocer los grupos más vulnerables o con mayor probabilidad de requerir altas dosis de vasopresor (norepinefrina es catalogada como la de elección).

Para esto hay que entender que no existe una dosis máxima bien definida de norepinefrina, ni mucho menos un tiempo máximo establecido de uso. Se han realizado múltiples estudios donde han buscado una dosis que sea benéfica y una dosis fútil para el paciente, sin embargo, estas han sido muy heterogéneas. Considerando lo previo, es complicado saber cuándo será el momento en que el aumento de la dosis de norepinefrina será ineficaz (fútil) y, por ende, decidir cuándo no proseguir con éste aumento. Esto ya fue observado en el estudio ETHICUS, donde el principal motivo de no seguir con el manejo del paciente, fue el choque refractario (a sabiendas que no había dosis máxima establecida al momento).

El último reporte respecto a la dosis de definición de choque refractario fue dado por Jentzer en una publicación emitida por la revista CHEST, en la cual definieron choque refractario a dosis mayores a 0.5 mcg/kg/min, ya que a partir de esta dosis en adelante, la mortalidad se eleva por arriba del 50%, inclusive dosis mayores a 1 mcg/kg/min la mortalidad llega a ser mayor al 90%.

A nuestro conocimiento, no ha habido un estudio mexicano ni latinoamericano que haya estudiado una población con choque séptico refractario con la finalidad de conocer los factores pronósticos que diferencian a pacientes con dosis menores y dosis mayores a este nuevo punto de corte.

HIPÓTESIS

- Los pacientes con choque séptico refractario tienen mayor probabilidad de morir en comparación con los pacientes sin choque séptico refractario.
- Existen factores de riesgo para mortalidad que son independiente a la dosis de vasopresor entre los pacientes con y sin diagnóstico de choque séptico refractario.

OBJETIVOS

Objetivo principal.

- Evaluar si la mortalidad de pacientes con choque séptico refractario es diferente a la de los pacientes sin choque séptico.

Objetivos Específicos.

- Caracterización clínica y demográfica de los pacientes con choque séptico refractario.
- Determinar los factores de riesgo relacionados a mortalidad en paciente con choque séptico refractario en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Determinar la mortalidad hospitalaria a 28 y 90 días de los pacientes con choque séptico.
- Evaluar si existe diferencia en la mortalidad hospitalaria de pacientes con choque séptico y estado basal de inmunosupresión.
- Evaluar la relación entre la dosis de vasopresor y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y prospectivo que se desarrollara en la unidad de cuidados intensivos del INCMNZ. Se incluirán pacientes con diagnóstico de choque séptico que cumplan con la definición propuesta en el tercer consenso de sepsis:

- **Choque séptico:** Es una sub-entidad de la sepsis caracterizada clínicamente por hipotensión, lactato elevado y necesidad sostenida de vasopresor, en el cual el metabolismo circulatorio y celular están profundamente alterados, suficiente para incrementar substancialmente la mortalidad.
- **Choque séptico refractario:** Una respuesta inadecuada a altas dosis de vasopresor, es decir, ≥ 0.5 mcg/kg/min de norepinefrina o equivalentes.

Se revisaran los expedientes de los pacientes en el archivo clínico del instituto que cuente con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Edad mayor de 18 años
- 2) Pacientes de ambos sexos.
- 3) Pacientes con diagnóstico de choque séptico de cualquier sitio infeccioso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes con choque de otro tipo (p.ej. hipovolémico, cardiogénico, neurogénico, anafiláctico).
- 2) Pacientes con esperanza de vida menor a 6 meses o con orden de no reanimación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1) Pacientes sin expediente clínico completo.

En este estudio se evaluará la dosis máxima de norepinefrina, así como los factores que pudieran influir en la mortalidad de los pacientes con choque séptico refractario. Entre estos factores a estudiar se encuentran los demográficos como género (masculino o femenino), edad (en años), índice de masa corporal (IMC = Calculado como Peso/Talla al cuadrado), tipo de paciente (médico o quirúrgico), días de estancia en Unidad de Terapia Intensiva, días de ventilación mecánica, grado de comorbilidad cuantificada por medio del índice de comorbilidad de Charlson, disfunción orgánica cuantificada por medio de la escala de SOFA, índices de gravedad al ingreso en la UCI (APACHE II y SAPS II), valor de lactato al y máximo, balance de líquidos dentro de las primeras 48h, necesidad de hemodiálisis, hemoderivados, presencia o ausencia de inmunosupresión y mortalidad hospitalaria a los 28 días. Para fines del estudio se definió inmunosupresión como:

Se llevara a cabo pase de visita diario en la UCI a fin de identificar aquellos pacientes candidatos a ingresar al protocolo de estudio y se registraran las variables de interés en una hoja de recolección de datos. Se muestra flujograma de actividades en la figura 1.

Tamaño de la muestra: se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión entre el periodo comprendido por lo que se considera que el tamaño de la muestra quedara por conveniencia.

Análisis estadístico: Se utilizara estadística descriptiva expresando los resultados de las variables cuantitativas como media con desviación estándar o medidas con rangos intercuartílicos al 95% de acuerdo a la distribución de la variable. Las variables categóricas serán expresadas como proporciones. Se utilizara estadística inferencias para comparar las variables cuantitativas con prueba “t de student” o rangos sumados de Wilcoxon de acuerdo a la distribución de la variable. Para la comparación de las variables categóricas se utilizara prueba X² o prueba exacta de Fisher. Se considerara un valor de $p < 0.05$ como significativa. Se utilizara el paquete estadístico de Stata versión 14.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 93 pacientes de los cuales 45 (48%) se catalogaron como choque séptico no refractario. Cincuenta y cinco por ciento de los pacientes fueron hombres, la media de edad fue de 48 años (RIC 34-63), siendo el 84.9% de los pacientes de tipo médico. El foco de infección más frecuente fue el pulmonar (51.6%), seguido del abdominal (19.3%) y urinario (6.45%). Al realizar el análisis bivariado de acuerdo a la dosis del vasopresor encontramos que los pacientes con choque séptico refractario mayor puntaje en los scores de gravedad en UCI SOFA 8 (7-10) vs 11 (8-12) p 0.0016, APACHE 13 (11-18) VS 19 (13-22) P 0.009 y SAPS II 38 (32-44) vs 48 (38-54) p 0.004; mayor balance hídrico en las primeras 24h 1132 (459-1913) vs 2360 (1216-3132) p 0.006, sin encontrar diferencias en relación al balance a las 48h. La mortalidad en el grupo de paciente con choque séptico refractario fue del 73.9% vs 26.1% (p 0.000).

Cuadro comparativo entre pacientes con y sin choque séptico refractario				
Variable	Todos N 93	Choque no refractario n 45 (48%)	Choque refractario n 48 (52%)	p
Genero				
• Mujer	42 (45%)	22 (49%)	20 (42%)	0.48
• Hombres	51 (55%)	23 (51%)	28 (58%)	x2
Edad años (RIC)	48 (34-63)	52 (36-66)	47 (34-61)	0.5 (Rangos sum W)
IMC (RIC)	25.8 (21.7-28.6)	24.7 (22.7-28.8)	25.8(21.5-28.3)	0.49 (Rangos sum W)
Tipo de ingreso				
• Médico	79 (84.9%)	34(75.5%)	45 (93.7%)	0.02
• Quirúrgico	14(15%)	11 (24.5%)	3 (6.25%)	(Exacta Fisher)
Días estancia (días)	7 (3-11)	8 (4-12)	5.5 (2-10)	0.59 (Rangos sum W)
Scores gravedad				
• SOFA	10 (8-12)	8 (7-10)	11(8-12)	0.0016
• APACHE	15 (12-22)	13(11-18)	19 (13-22)	0.0009
• SAPS II	42 (33-51)	38(32-44)	48 (38-54)	0.0004
No de fallas orgánicas				
1	1 (1.08%)	-	1 (2.08%)	
2	10 (10.7%)	8 (17.7%)	2 (4.17%)	
3	33 (35.4%)	20 (44.4%)	13 (27.08%)	
4	33 (35.4%)	14 (31.1%)	19 (39.5%)	
5	16 (17.2%)	3 (6.67%)	13 (27.2%)	
CHARLSON	3(2-4)	3(2-5)	3(2-4)	0.57
Dosis Norepinefrina (mcg/kg/min)	0.51 (0.11-1.1)	0.17 (0.96-0.35)	1.0(0.76-1.8)	0.000
Inotrópico	13 (13.9%)	3 (6.6%)	10 (20.8%)	0.04
Sitio de infección				
• Pulmón	48 (51.6%)	24 (53.3%)	24 (50%)	>0.05
• Abdomen	18 (19.3%)	9 (20%)	9 (18.5%)	
• Urinario	6 (6.45%)	3 (6.6%)	3(6.2%)	
• Piel y tej blandos	8 (8.6%)	4 (8.8%)	4 (4.3%)	
• Otros:	5 (5.38%)	3 (6.6%)	2(4.1%)	
• >2 sitios	8 (8.6%)	2 (4.4%)	6 (12.5%)	
Lactato inicial mmol (RIC)	3.9 (2.5-7.0)	2.9 (2.1-4.5)	5.6 (3.2-9.8)	0.000 (Rangos sum W)
Lactato >4	45 (48.3%)	13 (28.8%)	32 (66.6%)	0.003 OR 4.9 (2.0-11.8)
Ventilación mec	79 (84.9%)	35 (77.7%)	44 (91.6%)	0.000 0.06
Días ventilación	3 (1-8)	3 (1-8)	3 (1-8.8)	0.56
Hemodiálisis	16 (17.2%)	2 (4.4%)	14 (29.1%)	0.001 OR 8.85 (1.88-41.6) 0.006
Hemoderivados	41 (44%)	22 (53.6%)	19 (46.4)	0.36
Balance 24h (ml)	1653 (766-2771)	1132 (459-1913)	2360 (1216-3142)	0.006 (Rangos sum W)
Balance 48h (ml)	2643 (815-4131)	2418 (815-3069)	3038 (876-4867)	0.08 (Rangos sum W)

Mortalidad (28 días)	46 (49.4%)	12 (26.1)	34 (73.9%)	0.000
-------------------------	------------	-----------	------------	-------

Por análisis de regresión logística y ajustado a confusor de acuerdo al grado de disfunción orgánica cuantificado por SOFA y a un valor de lactato mayor a 4mmol/l, encontramos que aquellos pacientes catalogados con choque séptico refractario dentro de las 24h presentan 6.4 veces el riesgo en morir en comparación con los paciente sin refractariedad. No encontramos diferencia en relación a la edad, estado de inmunosupresión.

CONCLUSIÓN

La mortalidad en paciente con choque séptico refractario es mayor en comparación con los pacientes sin refractariedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
- 2- Riedemann, N., Guo, R.-F., & Ward, P. (2003). The enigma of sepsis. *J. Clin. Invest.*, 460-467.
- 3- Martin, G., Mannino, D., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 1546-1554.
- 4- Silva, E., Pedro, M. d., & Sogayar, A. (2004). Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Critical Care*, 251-60.
- 5- Ponce de León Rosales, S., Molinar Ramos, F., & Domínguez Cherit, G. (2000). Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Critical Care Medicine*, 1316-1321.
- 6- Carrillo, R. (2009). Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*, 301-308.
- 7- Cabrera Rayo, A., Laguna Hernández, G., López Huerta, G., Villagómez Ortiz, A., Méndez Reyes, R., & Guzmán Gómez, R. (2008). Mecanismos patogénicos en sepsis y choque séptico. *Medicina Interna de México*, 38-42.
- 8- Mervyn Singer. EDITORIAL: The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): the good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Med* (2016) 42:2027–2029.
- 9- Paul E. Marik and Abdalsamih M. Taeb SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017 Apr; 9(4): 943–945.
- 10- Cook D. Dying in the ICU: strategies that may improve end-of-life care. *Can J Anesth* 2004;51:266-72
- 11- Derek AC. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 12- Julie Benbenishty, et al. Characteristics of patients receiving vasopressors. *Heart & lung* 40 (2011) 247 e252.

- 13- Donna Döpp-Zemel and Johan Groeneveld. High-dose norepinephrine treatment: determinants of mortality and futility in critically ill patients. *American Journal of Critical Care*, January 2013, Volume 22, No. 1
- 14- 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 S. Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric: surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.
- 15- Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, Baras M, Bulow HH, Hovilehto S, Ledoux D, Lippert A, Maia P, Phelan D, Schobersberger W, Wennberg E, Woodcock T. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. *JAMA.* 2003;290(6):790–7.
- 16- Samuel M. Brown, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest.* 2013 Mar;143(3):664-671
- 17- Stilianos, K, et al. Refractory septic shock: efficacy and safety of very high doses of norepinephrine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006 Jun;28(5):307-13.
- 18- Martin C, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000 Aug;28(8):2758-65.
- 19- Martin C, et al. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches.* 44(4):305–309, OCT 2015.
- 20- B. Levy, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* (2010) 36:2019–2029
- 21- Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock, *CHEST* (2018).
- 22- Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K: Hospital incidence and mortality rates of sepsis—an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 159–66.
- 23- Kirsi-Maija Kaukonen, Michael Bailey, Satoshi Suzuki, et al. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308-1316