

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Administración temprana comparada con administración tardía de noradrenalina en el pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico.

Área de Investigación:

Emergencias y desastres.

Autor:

Centeno Pacheco Naldy Claribel

Asesor:

Rodríguez Chávez Luis Ángel

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7704-2530>

Jurado Evaluador:

Presidente: Vásquez Tirado Gustavo Adolfo

Secretario: Alva Guarniz Hugo Nelson

Vocal: Alcántara Figueroa Christian Eduardo

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 09/03/2023

DEDICATORIA

A Dios por guiarme y protegerme durante toda la carrera, por darme una familia amorosa con valores y principios, quienes son mi apoyo incondicional día a día.

AGRADECIMIENTOS

Inmenso agradecimiento a mi mamá Consuelo Pacheco, mi papá Julián Centeno y mi hermano Aldo por inculcarme valores, ser mi fortaleza en los momentos más débiles de la carrera, ustedes son lo más sagrado que tengo, espero retribuirles todo lo que hicieron y hacen por mí, siempre orgullosa de ustedes, los amo.

A mi asesor Rodríguez Chávez Luis Ángel, quien estuvo apoyándome en el desarrollo de la tesis.

A mi novio por su apoyo incondicional, física y emocionalmente, a mis amigos que se volvieron parte de mi familia y han estado acompañándome durante toda la carrera y como olvidar a sus papás que abrieron las puertas de sus hogares y brindaron frases emotivas durante las semanas de parciales y finales.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN:	7
I.1 Enunciado del problema	11
I.2 Objetivos	11
I.3 Hipótesis	11
II. MATERIAL Y MÉTODO	12
II.1 Diseño del estudio	12
II.2 Población, muestra y muestreo	12
II.3 Criterios de selección	13
II.4 Definición operacional de variables	15
II.5 Procedimientos y métodos	17
II.6 Aspectos éticos	18
III. RESULTADOS	19
IV. DISCUSIÓN	25
V. CONCLUSIONES	30
VI. RECOMENDACIONES	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	32
VIII. ANEXOS	35

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad comparada con su administración tardía en pacientes con shock séptico.

Material y métodos: Se desarrolló un estudio analítico, de cohorte retrospectiva. La muestra estuvo constituida por 56 pacientes con diagnóstico de shock séptico expuestos a administración temprana de noradrenalina y 56 pacientes que recibieron administración tardía de noradrenalina.

Resultados: Se revisaron un total de 112 historias clínicas de los cuales el grupo que recibió noradrenalina temprana tenía un promedio de $70,2 \pm 18,8$ años de edad, 42 (75%) fueron mujeres, el 92,9% tuvo alguna comorbilidad. El shock séptico de origen respiratorio predominó en un 44,6% y 41,1% en el grupo de administración temprana y tardía respectivamente. La probabilidad de morir disminuyó 42% en los pacientes con administración temprana con respecto al grupo que se administró en forma tardía ($P=0,008$ RR: 0,58, IC95%: [0.38-0.88]). De las variables intervinientes, se encontró que la injuria renal aguda es un factor de riesgo independiente para mortalidad (RRa: 1,69, IC95%: 1,27 - 2,25).

Conclusión: La administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad en comparación con la administración tardía en pacientes con shock séptico.

Palabras claves: Shock séptico, noradrenalina, administración temprana, mortalidad.

ABSTRACT

Objective: To determine if the early administration of norepinephrine decreases mortality compared with its late administration in patients with septic shock.

Material and methods: An analytical, retrospective cohort study was developed. The sample consisted of 56 patients diagnosed with septic shock exposed to early administration of noradrenaline and 56 patients who received late administration of noradrenaline.

Results: A total of 112 medical records were reviewed, of which the group that received early norepinephrine had an average of 70.2 ± 18.8 years of age, 42 (75%) were women, 92.9% had some comorbidity. Septic shock of respiratory origin predominated in 44.6% and 41.1% in the early and late administration group, respectively. The probability of dying decreased 42% in patients with early administration compared to the group that was administered late ($P=0.008$ RR: 0.58, 95%CI: [0.38-0.88]). Of the intervening variables, it was found that acute kidney injury is an independent risk factor for mortality (RRa: 1.69, 95% CI: 1.27 - 2.25).

Conclusion: Early norepinephrine administration decreases mortality compared with late administration in patients with septic shock.

Keywords: Septic shock, norepinephrine, early administration, mortality.

I. INTRODUCCIÓN:

El shock séptico y la sepsis son factores que presentan alto riesgo para mortalidad en pacientes críticamente enfermos. La sepsis es la disfunción de órgano debido a una respuesta inapropiada del huésped a la infección ⁽¹⁾. La heterogeneidad de ambos síndromes dificulta la generación de datos reproducibles y disidencia sobre la mortalidad, con rangos informados entre 15 y 56%. Respecto a las tendencias en la mortalidad, la mayoría de los estudios han informado una disminución anual en el rango de 0,42 a 3,3% ⁽²⁾⁽³⁾.

El shock séptico en el huésped se manifiesta como sepsis e hipotensión constante, requiriendo vasopresores para conservar la presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y tener un nivel >2 mmol/L de lactato sérico a pesar de la reanimación con fluidoterapia adecuada ⁽⁴⁾. Las recomendaciones internacionales para el manejo de shock séptico, sugieren administrar antibióticos de amplio espectro, administrar rápidamente 30 ml/kg de cristaloides para hipotensión o lactato ≥ 2 mmol/L y aplicar vasopresores si el paciente está hipotenso durante o después de la reanimación con líquidos para mantener PAM ≥ 65 mmHg dentro de la primera hora ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

La fisiopatología del shock séptico es compleja e implica vasodilatación, hipovolemia relativa y absoluta, disfunción miocárdica, aumento de la tasa metabólica, y alteración del flujo sanguíneo regional y microvascular, conllevando a hipotensión; la sepsis puede resultar en una regulación a la baja de receptores de norepinefrina ⁽⁸⁾⁽⁹⁾. El aumento de la presión arterial media con la norepinefrina puede mejorar la perfusión de órganos y esto puede resultar en niveles más bajos de lactato sérico ⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, la administración temprana de norepinefrina puede ser una estrategia para restaurar rápidamente la perfusión de órganos ⁽¹¹⁾.

Directrices recientes recomiendan la noradrenalina (NA) como primera línea vasopresor en shock séptico; sin embargo, estudios anteriores se han centrado en el uso racional de diversos vasopresores. Pero ahora parece ser más importante el momento de la terapia vasopresora, más que el agente específico ⁽¹²⁾. Los estudios actuales muestran que el tiempo desde que inicia el shock séptico hasta la administración inicial de noradrenalina es un determinante importante de la

supervivencia, pero no se estableció claramente una recomendación sobre el momento de iniciar el apoyo con norepinefrina ⁽¹³⁾.

La NA es un agente α 1-adrenergico con propiedades β 1-adrenergicas. Los estudios clínicos demostraron que NA a través de sus efectos mediados por α 1- adrenérgicos es capaz de aumentar la precarga cardiaca y el gasto cardiaco ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. Se ha postulado que NA es capaz de redistribuir la sangre venosa con un incremento en la presión media de llenado sistémico en pacientes sépticos y en pacientes postcirugía cardiaca ⁽¹⁶⁾. El incremento significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a pesar de la poscarga ventricular izquierda aumentada sugiere que NA aumenta la contractilidad del ventrículo izquierdo. Los dos mecanismos potenciales para un efecto tan beneficioso podrían ser: perfusión del ventrículo izquierdo mejorada en relación con el aumento de la PAD y la estimulación de su receptor β 1- adrenérgico ⁽¹⁷⁾.

La NA debe administrarse cuando se considera que la depresión del tono vascular contribuye significativamente a la hipotensión, para ello la presión arterial diastólica podría usarse como reflejo del tono vascular; un valor por debajo de 40 mmHg sugiere un tono arterial deprimido y debe impulsar el inicio de NA urgentemente ⁽¹⁸⁾. La administración temprana de NA durante el shock séptico puede beneficiar a los pacientes de varias maneras: un aumento en el gasto cardiaco debido al aumento de la precarga cardiaca y la contractilidad, una mejora de la microcirculación y limitación de sobrecarga de líquidos. Por ello, hay datos recientes que sugieren que la administración temprana de NA puede disminuir la mortalidad del shock séptico ⁽¹⁹⁾.

Colon D, junto a sus colegas evaluaron la asociación respecto al momento de inicio del vasopresor y su efecto en los resultados de los pacientes por medio de un estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico que incluyó a pacientes con shock séptico. Se midió el tiempo desde la hipotensión inicial hasta el inicio del vasopresor para cada paciente. El resultado primario fue la mortalidad a los 30 días. De 530 pacientes examinados, se incluyeron 119 pacientes. No hubo diferencia en las características basales de los pacientes. Fue mayor la mortalidad a los 30 días en pacientes que se les aplicó vasopresores posteriores a las 6 h comparado con los que recibieron vasopresores en las primeras 6 h (51,1% vs 25%, $p < 0,01$). Los pacientes que recibieron vasopresores dentro de las primeras 6 h tuvieron más horas sin vasopresor

a las 72 h (34,5 h vs 13,1, $p = 0,03$) y menor tiempo hasta presión arterial media de 65 mmHg (1,5 h vs 3,0, $p < 0,01$) ⁽²⁰⁾.

Permpikul C, et al; evaluaron la hipótesis de que la norepinefrina en dosis bajas tempranas en adultos con sepsis con hipotensión aumenta el control del shock antes de las 6 horas de inicio en comparación con la atención estándar, por medio de un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de un solo centro. El estudio inscribió a 310 adultos diagnosticados con sepsis con hipotensión. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos: norepinefrina temprana ($n = 155$) y tratamiento estándar ($n = 155$). El resultado primario fue la tasa de control del shock (definida como el logro de una presión arterial ≥ 65 mmHg, con un flujo de orina $\geq 0,5$ ml/kg/h durante 2 horas consecutivas o una disminución del lactato sérico $\geq 10\%$ desde el inicio) 6 horas del diagnóstico. El tiempo medio desde la llegada a la sala de emergencias hasta la administración de norepinefrina fue significativamente más corto en el grupo de norepinefrina temprana (93 vs 192 min; $p < 0,001$). La tasa de control del shock a las 6 horas fue significativamente mayor en el grupo de norepinefrina temprana (118/155 [76,1%] frente a 75/155 [48,4%]; $p < 0,001$). La mortalidad a los 28 días no fue diferente entre los grupos: 24/155 (15,5%) en el grupo de norepinefrina temprana versus 34/155 (21,9%) en el grupo de tratamiento estándar ($p = 0,15$) ⁽²¹⁾.

Elbouhy M, et al; evaluaron el impacto de la noradrenalina temprana simultáneamente con fluidos en esos pacientes, se evaluaron 101 pacientes ingresados en el departamento de emergencias con shock séptico a noradrenalina temprana simultánea con líquidos IV (grupo temprano) o después de una prueba fallida de líquidos (grupo tardío). El resultado primario fue la supervivencia hospitalaria, mientras que los resultados secundarios fueron el tiempo hasta alcanzar la presión arterial media (PAM) objetivo de 65 mmHg, el aclaramiento de lactato y los volúmenes de reanimación. Se logró una PAM de 65 mmHg más rápido en el grupo temprano (2 [1-3,5] h vs 3 [2-4,75] h, $p = 0,003$). Disminuyó el lactato sérico en 37,8 (24-49%) y 22,2 (3,3-38%) en ambos grupos respectivamente ($p = 0,005$). El grupo de pacientes que recibieron noradrenalina temprana fueron reanimados con un volumen significativamente menor de líquidos (25 [18,8-28,7] ml/kg frente a 32,5 [24,4-34,6] ml/kg) en los grupos temprano y tardío ($p = 0,000$). El grupo precoz tuvo una tasa de supervivencia del 71,9% frente al 45,5% del grupo tardío ($p = 0,007$) ⁽²²⁾.

Li Y, et al; realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar el impacto de los tratamientos tempranos y tardíos en el inicio del apoyo de la noradrenalina en los resultados clínicos en pacientes que presentaron diagnóstico de shock séptico. Se realizaron búsquedas en las bases de dato PubMed, Cochrane y Embase de ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios de cohortes. Se incluyeron estudios con pacientes adultos (> 18 años) con shock séptico. Se incluyeron cinco estudios con 929 pacientes. El resultado primario de este metanálisis mostró que la mortalidad a corto plazo del grupo precoz fue menor que la del grupo tardío (odds ratio [OR] = 0,45; IC 95%, 0,34 a 0,61; $p < 0,00001$; $x^2 = 3,74$; $I^2 = 0\%$). Los resultados secundarios demostraron que el tiempo para lograr el objetivo del control de presión arterial del grupo temprano fue más corto que el de grupo tardío (diferencia de medias = -1,39; IC 95%, -1,81 a -0,96; $p < 0,00001$; $x^2 = 1,03$; $I^2 = 0\%$). El volumen de líquidos intravenosos dentro de las 6 h del grupo temprano fue menor que el del grupo tardío (diferencia de medias = -0,50; IC 95%, -0,68 a -0,32; $p < 0,00001$; $X^2 = 33,76$; $I^2 = 94\%$) ⁽²³⁾.

El shock séptico es responsable de una importante carga de morbimortalidad y costo sanitario en áreas de atención a pacientes críticos, con proyecciones crecientes en cuanto a su epidemiología, sobre esta patología se encuentran activas de manera constante líneas de investigación para definir el pronóstico de supervivencia y actualizar constantemente las estrategias terapéuticas, en este sentido existe consenso respecto a la utilidad de los fármacos vasopresores en el tratamiento de estos pacientes, siendo particularmente la noradrenalina el fármaco con mayor evidencia en cuanto a desenlaces favorables en este contexto patológico, sin embargo aún no hay un consenso definitivo respecto al periodo de tiempo en el cual este fármaco podría conseguir mejores efectos hemodinámicos y pleiotrópicos, habiéndose reportado beneficios con la administración temprana es por lo que consideramos pertinente ejecutar esta investigación.

I.1 Enunciado del problema

¿La administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad comparada con su administración tardía en pacientes con shock séptico del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta” a lo largo del 2017 a mayo 2022?

I.2 Objetivos

General:

- Determinar si la administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad en los pacientes con shock séptico comparada con su administración tardía.

Específicos:

- Determinar si la administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad en pacientes con shock séptico.
- Determinar si la administración tardía de noradrenalina aumenta la mortalidad en pacientes con shock séptico.
- Determinar si la administración temprana de noradrenalina comparada con administración tardía disminuye la mortalidad en pacientes con shock séptico.
- Determinar mediante el análisis multivariado de regresión logística los factores asociados de manera independiente a mortalidad en pacientes con shock séptico.

I.3 Hipótesis

Nula:

La administración temprana de noradrenalina no disminuye la mortalidad comparada con su administración tardía en pacientes con shock séptico.

Alterna:

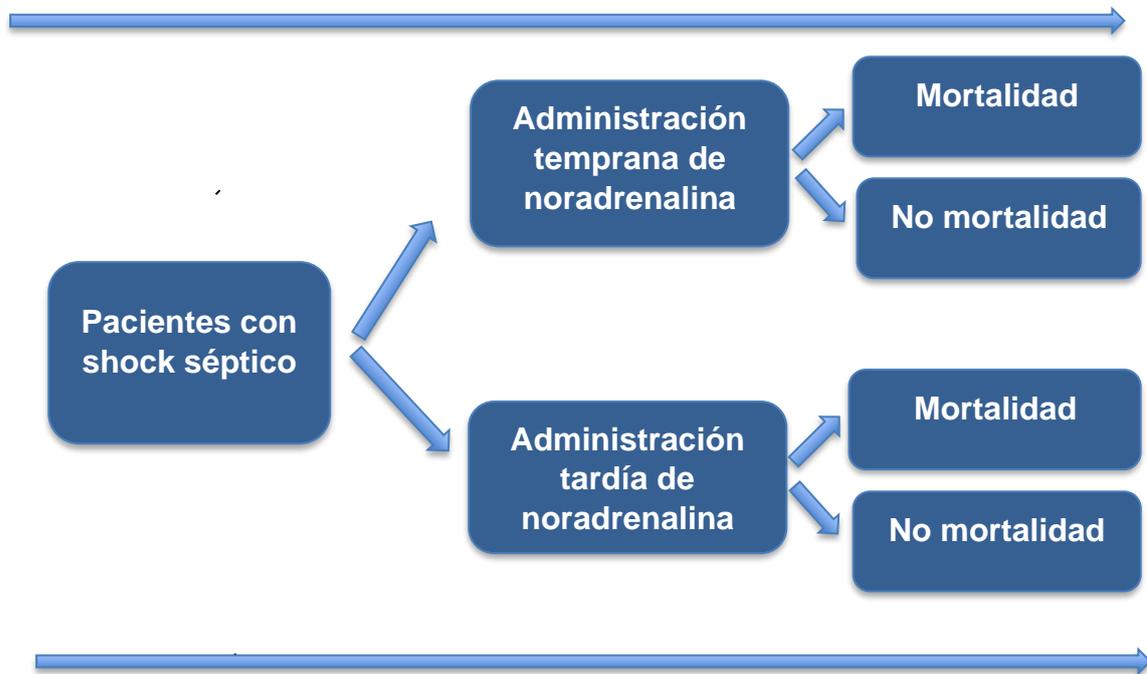
La administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad comparada con su administración tardía en pacientes con shock séptico.

II. MATERIAL Y MÉTODO

II.1 Diseño del estudio

Analítico, observacional, longitudinal de cohortes retrospectivas.

Tiempo



Dirección

II.2 Población, muestra y muestreo

Población diana:

Pacientes con diagnóstico de shock séptico.

Población de estudio:

Pacientes con shock séptico ingresados al Hospital De Alta Complejidad De La Libertad "Virgen De La Puerta" a lo largo del 2017 a mayo 2022.

II.3 Criterios de selección

Criterios de Inclusión (expuestos):

- Pacientes expuestos a administración temprana de noradrenalina.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de edad (≥ 18 años).
- Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de Inclusión (no expuestos):

- Pacientes expuestos a administración tardía de noradrenalina.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de edad (≥ 18 años).
- Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad oncológica.
- Pacientes con cirrosis hepática.
- Pacientes con enfermedad renal crónica.
- Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.
- Pacientes con otros tipos de shock (cardiogénico, hipovolémico y obstructivo).
- Pacientes que ingresaron con shock séptico secundario a COVID – 19.

Muestra:

Unidad de Análisis

Será integrado por pacientes que presenten el diagnóstico de shock séptico ingresados al Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta” a lo largo del 2017 a mayo 2022.

Unidad de Muestreo

Estará constituido por la historia clínica de cada paciente.

Tamaño muestral:

Formula²³:

$$n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Dónde:

P¹ = Proporción del grupo expuestos a administración temprana que presentó mortalidad.

P² = Proporción del grupo expuestos a administración tardía que presentó mortalidad.

n = Número de casos

Z_{α/2} = 1.96 para α = 0.05

Z_β = 0.084 para β = 0.20

P¹ = 0.28²¹

P² = 0.54²¹

Reemplazando los valores, se obtiene:

n = 56

EXPUESTOS: (Administración temprana de noradrenalina) = 56 pacientes

NO EXPUESTOS: (Administración tardía de noradrenalina) = 56 pacientes.

II.4 Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala	Registro
Independiente: Tiempo de inicio de noradrenalina	Cualitativa	Nominal	1. Temprana 2. Tardía
Dependiente: Mortalidad	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Intervinientes			
Edad	Cuantitativa	De razón	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Necesidad de ventilación mecánica	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Injuria renal aguda	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Tipo de fluidoterapia	Cualitativa	Nominal	1. Sol. Salina 0.9% 2. Lactato ringer
Estancia hospitalaria	Cuantitativa	De razón	Número de días
Hiperlactatemia	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Comorbilidades	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
Origen del shock séptico	Cualitativa	Nominal	1. Respiratorio 2. Abdominal 3. Genitourinario 4. Dérmico 5. Múltiple

Definición operacional:

Shock séptico: Corresponde al paciente con diagnóstico de sepsis, PAM <65 mmHg pese a fluidoterapia y lactato >2 mmol/L; el dato fue obtenido del diagnóstico registrado en la historia clínica ⁽²⁾.

Tiempo de inicio de noradrenalina: Corresponde a la administración temprana (antes de las 6 horas, posterior al diagnóstico de shock séptico) o tardía (a partir de las 6 horas tras el diagnóstico); dato obtenido de historia clínica ⁽²⁰⁾.

Mortalidad: Fallecimiento del paciente durante cualquier momento de su estancia hospitalaria; dato obtenido de historia clínica ⁽²⁰⁾.

Edad: Tiempo que ha vivido una persona en años; dato obtenido de historia clínica ⁽²¹⁾.

Sexo: Condición de género del paciente; dato obtenido de historia clínica ⁽²¹⁾.

Necesidad de ventilación mecánica: Indicación médica de soporte ventilatorio por insuficiencia respiratoria aguda; dato obtenido de historia clínica ⁽²⁰⁾.

Injuria renal aguda: Incremento de la creatinina en más de 0.5 mg/dl; dato obtenido de historia clínica ⁽²²⁾.

Tipo de fluidoterapia: Corresponde al empleo de solución salina al 0.9% o lactato ringer para la resucitación inicial; dato obtenido de historia clínica ⁽²¹⁾.

Estancia hospitalaria: Número de días desde el ingreso del paciente hasta su alta hospitalaria; dato obtenido de historia clínica ⁽²²⁾.

Hiperlactatemia: Niveles de lactato sérico arterial mayores a 2 mmol/dl; dato obtenido de historia clínica ⁽²¹⁾.

Comorbilidades: Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo; dato obtenido de historia clínica ⁽²³⁾.

Origen de shock séptico: Localización del foco infeccioso del shock séptico; dato obtenido de historia clínica ⁽²²⁾.

II.5 Procedimientos y métodos

Para el presente estudio se solicitó los permisos adecuados al comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y al Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD (Anexo 01 y 02).

Se emitió una solicitud a la Oficina de Capacitación, Investigación y Apoyo a la Docencia del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta” pidiendo permiso para poder acceder al archivo de historias clínicas.

Luego de obtenido el permiso se acudió al área de estadística donde me facilitaron la lista de los pacientes con diagnóstico de shock séptico desde el 2017 a mayo 2022.

Se integró al estudio a los pacientes con diagnóstico de shock séptico que cumplieron con los criterios de inclusión ya mencionados.

Se revisó cada historia clínica en la que se encontraba registrado el diagnóstico de shock séptico y luego se corroboró con el kardex la hora de administración de noradrenalina desde el diagnóstico, para determinar si era de administración temprana o tardía; se procedió a recoger los datos pertinentes para caracterizar las variables intervinientes y registrar toda la información en la hoja de recolección de datos creada para el presente estudio (Anexo 3).

Plan de análisis de datos

Los datos recabados fueron trasladados a una base de datos en Excel office 2016 para posteriormente ser procesado en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.

Los resultados se presentaron en cuadros de entrada simple y doble. El análisis estadístico fue con la prueba Chi-Cuadrado (X^2) para determinar si existe asociación entre las variables cualitativas; se consideró que una asociación es significativa si la probabilidad de error es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio

Se realizó la determinación del riesgo relativo del tiempo de administración de noradrenalina empleado para cada uno de los desenlaces clínicos adversos propuestos en la investigación.

II.6 Aspectos éticos

La presente investigación estuvo autorizada por el comité de Ética de la Oficina de Capacitación, Investigación y Apoyo a la Docencia del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”, Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD y la Universidad Privada Antenor Orrego; basándonos en la Declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23) ⁽²⁴⁾ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) ⁽²⁵⁾.

III. RESULTADOS

La presente investigación se realizó en el Hospital De Alta Complejidad De La Libertad "Virgen De La Puerta", se revisaron un total 640 historias clínicas por muestreo aleatorio simple de pacientes con shock séptico del servicio de emergencia y la unidad de cuidados intensivos, de las cuales 112 historias cumplieron los criterios de inclusión.

Las variables edad como estancia hospitalaria presentan una significancia mayor a 0.05 por lo que siguen una distribución normal de acuerdo a la prueba de normalidad para variables cuantitativas.

Con respecto a las características generales, se muestra tanto de los expuestos como de los no expuestos; la edad promedio fue de 70,2 años en el grupo que se administró noradrenalina temprana y 73,9 años en los que se les administró noradrenalina tardía. La estancia hospitalaria fue de 14,5 y 16,6 días promedio en ambos grupos, respectivamente. En cuanto al sexo, en el grupo de administración temprana, predominó el sexo femenino (75%), mientras que en el otro grupo predominó el sexo masculino (71,4%). El 92,9% y 89,3% de los pacientes con administración temprana y tardía de noradrenalina, presentaban alguna comorbilidad. En cuanto al origen del shock séptico, se observa que la causa respiratoria predominó tanto en el grupo de expuestos como de no expuestos, seguido de origen abdominal y en tercer lugar fue el origen múltiple, el análisis mostró que no existe diferencia de origen entre ambos grupos de exposición ($p=0.683$). La hiperlactatemia se presentó en el 64,3% de los expuestos a noradrenalina temprana y en el 67.9% del grupo de administración tardía. La fluidoterapia con lactato ringer solo se administró en 3 pacientes, 2 de ellos en el grupo de administración temprana. La Insuficiencia renal aguda (IRA) fue más frecuente en el grupo de administración tardía que en el de temprana (82,1% y 71.4%) aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0.179$), por último, se necesitó de ventilación mecánica para el 39,3% y el 35,7% tanto para el grupo que se administró adrenalina en forma temprana y tardía respectivamente. (tabla N°1)

Con respecto al análisis de los factores de riesgo de mortalidad, se observa que la edad promedio en fallecidos y vivos fue similar (70.5 y 73.5 años, respectivamente), la estancia hospitalaria fue significativamente superior en los pacientes no fallecidos (20.2 días), que en quienes murieron (10.3 días). El 53,8% del grupo de mortalidad fueron mujeres, lo que se evidenció en el 29% del grupo de sobrevivientes ($p=0.685$). La comorbilidad estuvo presente en el 94,2% de los fallecidos y en el 88,3% de los vivos, no presentando diferencia porcentual significativa. En cuanto al origen del shock, predominó el respiratorio (51,9%), seguido del abdominal (17,3%) y el múltiple (19,2%) en los pacientes fallecidos, mientras que, en el grupo de sobrevivientes, también predominó el respiratorio en primer lugar (35%), seguido del foco abdominal (33,3%), aunque en tercer lugar se encontró al foco genitourinario (16,7%). La hiperlactatemia fue un factor de riesgo significativo de mortalidad (RR: 1.71, IC95%: 1.12-5.8), al igual que la injuria renal aguda (RR: 3.63, IC95%: 1.44-9.11). En cuanto a la necesidad de ventilación mecánica, ocurrió en el 40,4 y en el 35% de los fallecidos y no fallecidos, no presentando asociación significativa ($p=0.557$). (tabla N°2)

Se determinó que la administración temprana de noradrenalina es un factor protector de mortalidad (RR: 0.58, IC95%: 0.38-0.88), este hecho se produjo en el 61.7% de los no fallecidos y en el 36.5% de quienes fallecieron ($p=0.008$) (tabla N°3). Luego de realizar el análisis multivariado se obtuvo los RR ajustados, en donde la administración temprana se mantuvo como factor protector (RRa: 0.67, IC95%: 0.47-0.96), y la injuria renal aguda fue un factor de riesgo independiente para mortalidad (RRa: 1.69, IC95%: 1.27-2.25). (tabla N°4)

Tabla 1. Análisis de las características de los pacientes con shock séptico incluidos en el estudio.

	Administración de noradrenalina		Sig.
	Temprana 56 (%)	Tardía 56 (%)	
Edad (años)	70.2 ± 18.8	73.9 ± 15.6	0.250*
EH (días)	14.5 ± 13.1	16.6 ± 15.7	0.437*
Sexo			
Femenino	42 (75%)	16 (28.6%)	<0.001
Masculino	14 (25%)	40 (71.4%)	
Comorbilidad			
Si	52 (92.9%)	50 (89.3%)	0.508
No	4 (7.1%)	6 (10.7%)	
Origen del shock séptico			
Respiratorio	25 (44.6%)	23 (41.1%)	0.683
Abdominal	12 (21.4%)	17 (30.3%)	
Genitourinario	9 (16.1%)	5 (8.9%)	
Tegumentario	2 (3.6%)	3 (5.4%)	
Múltiple	8 (14.3%)	8 (14.3%)	
Hiperlactatemia			
Si	36 (64.3%)	38 (67.9%)	0.690
No	20 (35.7%)	18 (32.1%)	
Fluidoterapia			
Lactato ringer	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0.558
Solución fisiológica	54 (96.4%)	55 (98.2%)	
Injuria renal aguda			
Si	40 (71.4%)	46 (82.1%)	0.179
No	16 (28.6%)	10 (17.9%)	
Ventilación mecánica			
Si	22 (39.3%)	20 (35.7%)	0.696
No	34 (60.7%)	36 (64.3%)	

La edad y estancia hospitalaria se ha comparado mediante promedio ± desviación estándar.

EH: estancia hospitalaria.

*T de student para muestras independientes.

***Los datos numéricos siguen una distribución normal**

Fuente: Servicio de archivo del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”

Tabla 2. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con shock séptico incluidos en el estudio.

	Mortalidad		RR [IC95%]	Sig.
	Si 52 (%)	No 60 (%)		
Edad (años)	70.5 ± 17.7	73.5 ± 16.9	No aplica	0.363*
EH (días)	10.3 ± 9.6	20.2 ± 16.2	No aplica	<0.001*
Sexo				
Femenino	28 (53.8%)	30 (29%)	1.08 [0.73-1.62]	0.685
Masculino	24 (46.2%)	30 (61%)		
Comorbilidad				
Si	49 (94.2%)	53 (88.3%)	1.60 [0.61-4.22]	0.275
No	3 (5.8%)	7 (11.7)		
Origen del shock séptico				
Respiratorio	27 (51.9%)	21 (35%)	No aplica	0.086
Abdominal	9 (17.3%)	20 (33.3%)		
Genitourinario	4 (7.7%)	10 (16.7%)		
Tegumentario	2 (3.8%)	3 (5%)		
Múltiple	10 (19.2%)	6 (10%)		
Hiperlactatemia				
Si	40 (76.9%)	34 (56.7%)	1.71 [1.12-5.80]	0.024
No	12 (23.1%)	26 (43.3%)		
Fluidoterapia				
Lactato ringer	1 (1.9%)	2 (3.3%)	0.71 [0.14-3.57]	0.645
Solución fisiológica	51 (98.1%)	58 (96.7%)		
Injuria renal aguda				
Si	48 (92.3%)	38 (63.3%)	3.63 [1.44-9.11]	<0.001
No	4 (7.7%)	22 (36.7%)		
Ventilación mecánica				
Si	21 (40.4%)	21 (35%)	1.13 [0.76-1.68]	0.557
No	31 (59.6%)	39 (65%)		

La edad y estancia hospitalaria se ha comparado mediante promedio ± desviación estándar.

EH: estancia hospitalaria.

*T de student para muestras independientes.

Fuente: Servicio de archivo del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”.

Tabla 3. Análisis de la administración temprana y tardía de noradrenalina con el riesgo de mortalidad en pacientes con shock séptico.

	Mortalidad		RR [IC95%]	Sig.
	Si 52 (%)	No 60 (%)		
Administración de noradrenalina				
Temprana	19 (36.5%)	37 (61.7%)	0.58 [0.38-0.88]	0.008
Tardía	33 (63.5%)	23 (38.3%)		

Fuente: Servicio de archivo del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con shock séptico.

	Valor p	Wald	RRa	IC 95%
Administración temprana	0.027	4.888	0.67	0.47 – 0.96
Hiperlactatemia	0.091	2.851	1.30	0.96 – 1.78
Injuria renal aguda	<0.001	12.94	1.69	1.27 – 2.25

RRa: riesgo relativo ajustado.

Modelo de regresión logística construido con las variables Administración temprana de noradrenalina (Si), Hiperlactatemia (Si) e Injuria renal aguda (Si).

Fuente: Servicio de archivo del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”.

IV. DISCUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos se acepta la hipótesis alterna, la cual establece que la administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad en comparación a la administración tardía, en pacientes con diagnóstico de shock séptico del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”. Estos resultados concuerdan con los estudios realizados por Colón D. (2017), quien realizó un estudio de cohorte retrospectiva el cual evaluó a 119 pacientes, dicho estudio señaló que un retraso en la administración de noradrenalina de más de 6 horas (grupo tardío) se asocia con el doble de mortalidad (51,1%) a los 30 días, a diferencia del grupo temprano (menos de 6 horas) (25%) en pacientes con diagnóstico de shock séptico ⁽²⁰⁾. Nuestros resultados también guardan relación con lo reportado por Li Y, et al, realizaron un metaanálisis el cual reveló que la mortalidad a corto plazo del grupo temprano fue menor que del grupo tardío (OR = 0,45; IC95% 0,34-0,61) ⁽²³⁾, contrastando la información queda claro el beneficio significativo en la mortalidad tras el inicio temprano en la administración de vasopresores. Scheeren, Hackee, D. et al, realizaron una encuesta a 839 médicos de 82 países en su estudio explica que no se debe retrasar el tratamiento con vasopresores mientras se da la reanimación con líquidos si no comenzar noradrenalina temprano para lograr un PAM objetivo >65mmHg ⁽²⁷⁾.

Contrariamente a lo reportado en nuestro estudio, Permikulc, et al, realizó un ensayo clínico aleatorizado en el hospital de Siriraj, Bangkok, Tailandia en el año 2018 y este encontró, que la administración temprana de noradrenalina antes de 6 horas aumenta la tasa de control del shock (76,1% $p < 0,001$), pero en cuanto a mortalidad, no hubo diferencia estadística significativa entre el grupo que se le administró noradrenalina en forma temprana versus el grupo de tratamiento estándar ($p = 0,15$) ⁽²¹⁾, debemos resaltar que en dicho estudio se evaluó mortalidad a los 28 días, tomando en cuenta otras variables intervinientes, en el presente estudio, solamente se determinó si la administración de noradrenalina temprana disminuye la mortalidad durante la estancia hospitalaria, y este estudio está enfocado a nuestra realidad.

Se determinó que la mortalidad en pacientes con shock séptico que fueron sometidos a noradrenalina en forma temprana y tardía fue 36,5% y 63,5% respectivamente, valores compatibles con lo reportado por Elbouhy M. et al, quien encontró que hubo una menor tasa de mortalidad en los pacientes que utilizaron vasopresores en forma temprana 28,1%, comparado con el grupo tardío 54,4% ($p=0,007$) ⁽²²⁾. Aún se desconoce el momento óptimo para la utilización de vasopresores, lo que queda claro es el beneficio de utilizarlos antes de las 6 horas, ya que luego de este tiempo se asocia con peores resultados para los pacientes.

De igual modo se evaluaron los factores asociados a mortalidad en pacientes con shock séptico, la edad promedio encontrada fue similar tanto para fallecidos y vivos, 70,5 y 73,5 años respectivamente, puede contrastarse con los estudios de Colón D. en el cual la edad promedio de fallecimiento fue 63 años. También lo reporta Gonzales E. et al, quien realizó una cohorte evaluando los factores asociados a mortalidad en pacientes con shock séptico, el cual reportó que los pacientes >65 años tienen mayor gravedad y más comorbilidades, por tanto, la mortalidad en este grupo fue de 67,5% superior que su grupo control ($p=0,037$) ⁽²⁸⁾. En el presente estudio la diferencia de edades entre fallecidos y vivos no fue estadísticamente significativa, en el grupo de fallecidos el promedio de edad fue ligeramente menor a los vivos, esto se puede explicar por qué la mayoría de pacientes a esa edad tienen mayores comorbilidades o hay algunos factores intervinientes que incrementaron la incidencia de las defunciones.

Se encontró también que las comorbilidades estaban presentes en la mayoría de pacientes tanto en los fallecidos como los no fallecidos, dato que se puede contrastar con lo reportado por Xu F, Zhong R, Zeng Y. quienes realizaron una cohorte y reportaron que la mayoría de paciente de su muestra tenían alguna comorbilidad, con predominio de insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal, cirrosis, algún tipo de cáncer e isquemia miocárdica.

En cuanto a estancia hospitalaria nuestro estudio reporta que fue significativamente superior en los pacientes no fallecidos 20,2 días que en quienes fallecieron 10, 3 días, este dato es opuesto a lo reportado por dichos autores, ellos encontraron una supervivencia más prolongada en el grupo

temprano, duración más corta en cuidados intensivos y una estancia hospitalaria más corta de 12,4 días frente a 13,6 días ⁽²⁹⁾. Vargas B. también reporta datos contrarios a lo encontrado en este estudio, encontró que el promedio de días de hospitalización luego de ser ingresados a UCI fue 19.96 ± 31.52 días y de los pacientes vivos fue de 10.51 ± 7.70 días, se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) ⁽³⁰⁾. La estancia hospitalaria en los pacientes con shock séptico que reciben noradrenalina de manera temprana o tardía depende de la respuesta del paciente al tratamiento y del juicio de los médicos para decidir quiénes irán a la Unidad de Cuidados Intensivos, una posible explicación a este hecho es que los pacientes ingresados a UCI tienen más posibilidad de sobrevivir ya que tiene soporte hemodinámico constante.

También reportamos que la hiperlactatemia (RR: 1,71, IC95% 1,12-5,8) es factor de riesgo significativo para mortalidad en pacientes con shock séptico, valor compatible con lo reportado por Elbouhya M. et al, el cual reporta que el lactato sérico se redujo en 37,8% y 22,2% tanto en el grupo que se administró noradrenalina en forma temprana y tardía ($p = 0,0005$) ⁽²²⁾. También lo reporta Vergara B. (2019) y Méndez M. (2021) en sus estudios, el aclaramiento del lactato después del manejo inicial sigue siendo un predictor importante de la mortalidad a corto plazo en los pacientes que presenten shock séptico, mientras mejor sea la perfusión y oxigenación a los órganos diana mayor será la depuración de lactato ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾. Una depuración $> 10\%$ se demostró ser de buen pronóstico para los pacientes con shock séptico, y es un marcador importante al momento de guiar la reanimación ⁽⁷⁾.

En este estudio, la injuria renal aguda se reportó como un factor de riesgo independiente para mortalidad (RRa:1.69, IC95%:1.27-2,25) dichos resultados coinciden con Villafuerte P. (2014), quien realizó un estudio de expuestos y no expuestos en el hospital Belén de Trujillo, reporta que la injuria renal aguda incrementa 2,164 veces más la posibilidad de mortalidad en pacientes adultos con shock séptico (OR 2,164; IC95% 1,085 -4,316) ⁽³³⁾, esto puede deberse a que la lesión renal aguda y la sepsis se encuentran en gran frecuencia relacionadas a pacientes en estado crítico, la mayoría de pacientes que se encuentran en unidad de cuidados intensivos fallecen por falla multiorgánica,

quedando demostrado que la injuria renal aguda aumenta la probabilidad de mortalidad.

Nuestro estudio demostró el beneficio de administrar noradrenalina en forma temprana en pacientes con shock séptico disminuye la mortalidad. El uso de vasopresores mejora el pronóstico de los pacientes críticos con shock séptico, evitando el inicio y la progresión de la disfunción multiorgánica. Esto coincide con otros estudios que indican que tiempos más cortos de hipotensión y niveles de lactato bajo tiene mejores resultados en pacientes con shock séptico ⁽³⁴⁾. El presente trabajo aporta evidencia científica que podría ser utilizada para estudios futuros que abarquen más variables intervinientes no tomadas en cuenta, además podría utilizarse para mejorar la toma de decisiones, para realizar un consenso para un manejo individualizado en pacientes con shock séptico del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”. Estos resultados pueden ser extrapolados a otras poblaciones de pacientes con shock séptico similares, con las características de la muestra estudiada.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron, en primer lugar, por ser un estudio observacional puede tener factores de confusión no conocidos o que no se hayan medido que afecten la asociación entre administración temprana de noradrenalina y mortalidad, además al ser un estudio retrospectivo unicéntrico y tener un reducido número de pacientes, genera que se pueda limitar la capacidad de generalizar los resultados en comparación con otros estudios revisados, pero cabe resaltar que la muestra de nuestro estudio fue calculada a partir de la población de pacientes con shock séptico del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”. Por otro lado, los datos obtenidos dependían del correcto registro de las historias clínicas, ya que como investigador no se tiene control sobre la calidad de información, lo cual haría que nuestros resultados puedan estar subestimados, es por ello que se intentó disminuir esta limitación excluyendo las historias clínicas incompletas y no legibles.

Además, otra potencial limitación del presente estudio tiene que ver con los criterios de exclusión ya que se excluyó a los pacientes oncológicos, cirróticos, VIH, IRC y pacientes con COVID 19, la razón de esto fue excluir a los que

fallecieron debido a la gravedad de su comorbilidad, en lugar de los que fallecieron por shock séptico y así poder evaluar el pronóstico de mortalidad a los pacientes que se les administró noradrenalina en forma temprana y tardía.

Las fortalezas del estudio incluyen que queda claro el beneficio significativo sobre la mortalidad en pacientes que se administra noradrenalina en forma temprana y esto concuerda con otras investigaciones ya mencionadas y están bien explicadas. Otra fortaleza del estudio, es que, hasta donde conocemos es uno de los primeros estudios realizados en del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta” para conocer la asociación del uso de vasopresores y mortalidad en pacientes con shock séptico.

Otra fortaleza es que, al ser una cohorte retrospectiva, nos permite asegurarnos de que la muestra del estudio está conformada por los pacientes que cumplan con la variable exposición y así poder hacer el seguimiento y ver el desenlace, esto nos da una mayor validez de los datos ya que minimiza los errores en la medición de la exposición.

V. CONCLUSIONES

- La administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad comparada con la administración tardía de noradrenalina en pacientes con shock séptico del Hospital De Alta Complejidad De La Libertad “Virgen De La Puerta”.
- La administración temprana de noradrenalina disminuye la mortalidad en pacientes con shock séptico.
- La administración tardía de noradrenalina aumenta la mortalidad en pacientes con shock séptico.
- En el análisis multivariado por regresión logística y luego de RR ajustado la administración temprana de noradrenalina se mantuvo como factor protector; de igual manera la injuria renal aguda se reportó como un factor de riesgo independiente para mortalidad.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar más estudios con respecto al momento óptimo para iniciar soporte vasopresor.
- Es necesario desarrollar nuevos estudios que abarquen una muestra más grande y que incluyan otras características tales como factores analíticos de laboratorio y comorbilidades para evaluar si están asociadas a mortalidad en pacientes con shock séptico.
- Se recomienda utilizar los resultados y conclusiones obtenidas en esta investigación para poder ampliar el conocimiento sobre mortalidad en pacientes con shock séptico, y pueda ser utilizados por profesionales de la salud para una mejor toma de decisiones y un manejo individualizado en los pacientes con shock séptico, además también esperamos sirva de base para realizar otros estudios similares en una población más grande y conocer la realidad problemática en otros hospitales.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Klimpel J, Weidhase L, Bernhard M, Gries A, Petros S. The impact of the Sepsis-3 definition on ICU admission of patients with infection. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* diciembre de 2019;27(1):98.
2. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions. *Infect Dis Clin North Am.* septiembre de 2017;31(3):397-413.
3. Jouffroy R, Vivien B. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: antibiotic action needs time and tissue perfusion to reach target. *Crit Care.* diciembre de 2020;24(1):17.
4. Polat G, Ugan RA, Cadirci E, Halici Z. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *Eurasian J Med.* 31 de marzo de 2017;49(1):53-8.
5. Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med.* 3 de agosto de 2017;377(5):414-7.
6. García M. Bacteriemia, sepsis y shock séptico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* abril de 2018;12(52):3066-75.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021 Nov 1;49(11): e1063-e1143.
8. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 28 de febrero de 2017;317(8):847.
9. Hallisey SD, Greenwood JC. Beyond Mean Arterial Pressure and Lactate: Perfusion End Points for Managing the Shocked Patient. *Emerg Med Clin North Am.* agosto de 2019;37(3):395-408.
10. Téllez J. Value of serum lactate as a prognostic factor for mortality in patients with sepsis. *Rev Virtual Soc. Paraguaya Med Interna.* 14 de septiembre de 2017;4(2):11-8.
11. Fernando SM, Reardon PM, Rochweg B, Shapiro NI, Yealy DM, Seely AJE, et al. Sepsis-3 Septic Shock Criteria and Associated Mortality Among Infected Hospitalized Patients Assessed by a Rapid Response Team. *Chest.* agosto de 2018;154(2):309-16.
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
13. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(4):342–7.
14. Annane D, Ouannes-Besbes L, de Backer D, DU B, Gordon AC, Hernández G, Olsen KM, Osborn TM, Peake S, Russell JA, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):833–46.

15. Russell JA, Gordon AC, Walley KR. Early may be better: early low-dose norepinephrine in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9): 1049 – 51.
16. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, Cecconi M, Dubin A, Dünser MW, Duranteau J, et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):20.
17. Hamzaoui O, Shi R. Early norepinephrine use in septic shock. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 1): S72 –7.
18. Byrne L, Obonyo NG, Diab SD, Dunster KR, Passmore MR, Boon AC, Hoe LS, Pedersen S, Fauzi MH, Pimenta LP, et al. Unintended consequences: fluid resuscitation worsens shock in an ovine model of endotoxemia. *Am J Resp Crit Care Med*. 2018;198(8):1043 –54.
19. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097–105.
20. Colon D, Patel J, Masic D, Park D, Rech MA. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2020;55: 145–8.
21. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097–105.
22. Elbouhy M, Soliman M, Gaber A, Taema K, Abdel A. Early use of norepinephrine improves survival in septic shock: earlier than early. *Arch Med Res*. 2019;50(6):325 –32.
23. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):488.
24. García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.
25. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
26. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2012.
27. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, Cecconi M, Dubin A, Dünser MW, Duranteau J, Gordon AC, Hamzaoui O, Hernández G, Leone M, Levy B, Martin C, Mebazaa A, Monnet X, Morelli A, Payen D, Pearse R, Pinsky MR, Radermacher P, Reuter D, Saugel B, Sakr Y, Singer M, Squara P, Vieillard-Baron A, Vignon P, Vistisen ST, van der Horst ICC, Vincent JL, Teboul JL. Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019

Jan 30;9(1):20. doi: 10.1186/s13613-019-0498-7. PMID: 30701448; PMCID: PMC6353977.

28. González Escudero Eduardo Alberto, Sánchez Díaz Jesús Salvador, Solórzano Guerra Armando, Peniche Moguel Karla Gabriela, Villegas Domínguez Josué Eli, Calyeca Sánchez María Verónica. Factores asociados con la mortalidad en el adulto mayor con choque séptico. *Med. crít. (Col. Mex. Med. Crít.)* [revista en la Internet]. 2020 Abr [citado 2022 Dic 17] ; 34(2): 125-132. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092020000200125&lng=es. Epub 08-Ago-2022. <https://doi.org/10.35366/93965>.
29. Fei Xu, Rong Zhong, Shanyang Shi, Yiqian Zeng, Zhanhong Tang, Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis, *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 54, 2022, Pages 287-296, ISSN 0735-6757, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.063>.
30. Vargas Belizario CH. “Incidencia y características clínicas epidemiológicas relacionados a mortalidad en sepsis y shock séptico en el Servicio de UCI del Hospital III Goyeneche en los años 2015 al 2017”. *Univ Nac San Agustín Arequipa* [Internet]. 2018 [citado 17 de diciembre de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/5631>
31. Bejarano Vergara MJ. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. 2019 [citado 17 de diciembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/7042>
32. Mejía MNM. Aclaramiento de lactato como predictor de mortalidad en pacientes con choque. *Rev Divers Científica* [Internet]. 8 de septiembre de 2021 [citado 17 de diciembre de 2022];1(1):1-7. Disponible en: <https://revistadiversidad.com/index.php/revista/article/view/1>
33. Villarruel Paredes YT. Injuria renal aguda como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con shock séptico del Hospital Belén de Trujillo 2008 – 2013. *Univ Priv Antenor Orrego* [Internet]. 2014 [citado 17 de diciembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/467>
34. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005 Aug;31(8):1066-71. doi: 10.1007/s00134-005-2688-z. Epub 2005 Jun 23. PMID: 15973520.

VIII. ANEXOS

ANEXO N°01

Autorización para la realización del proyecto de investigación por el comité de ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego



Trujillo, 08 de julio de 2022

VISTO, la solicitud de fecha 07 de julio de 2022 presentada por el (la) alumno (a) CENTENO PACHECO NALDY CLARIBEL, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que por solicitud, el (la) alumno (a) CENTENO PACHECO NALDY CLARIBEL solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el mencionado proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de Investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: ADMINISTRACIÓN TEMPRANA COMPARADA CON ADMINISTRACIÓN TARDÍA DE NORADRENALINA EN EL PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

Dr. José Guillermo González Cabeza
Presidente del Comité de Bioética
UPAO

ANEXO N°02

Aprobación del proyecto de investigación por el comité de investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD del Hospital de Alta Complejidad de Trujillo



“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N° 53 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2022

CONSTANCIA N.º 60

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

“ADMINISTRACIÓN TEMPRANA COMPARADA CON ADMINISTRACIÓN TARDÍA DE NORADRENALINA EN EL PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO”

CENTENO PACHECO, NALDY CLARIBEL

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado vía virtual al email (capacitacionrall@gmail.com), según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 14 de setiembre del 2022



Dr. Andrés Sánchez Reyna
PRESIDENTE
Comité de Investigación
Red Asistencial La Libertad




Dr. Daniel Becerra Koomi
O.C.I.Y - RALL
La Libertad

NIT: 9070-2022-2254

ANEXO N° 03

Administración temprana comparada con administración tardía de noradrenalina en el pronóstico de mortalidad en pacientes con shock séptico en el Hospital De Alta Complejidad De La Libertad "Virgen De La Puerta".

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3 Sexo: Masculino () Femenino ()

1.4 Hiperlactatemia: Si () No ()

1.5 Comorbilidad: Si () No ()

1.6 Estancia hospitalaria: _____

1.7 Origen de la sepsis: _____

1.8 Tipo de fluidoterapia: _____

1.9 Injuria renal aguda: _____

1.10 Necesidad de ventilación mecánica: _____

II: VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad: Si () No ()

III.-VARIABLE INDEPENDIENTE:

Tiempo de administración de norepinefrina: Temprana () Tardía ()