

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

**Eficacia De La Epinefrina Y De La Dopamina En El Shock Séptico
Neonatal**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. MONICA TATIANA JUSTINIANO MEJÍA

ASESOR:

Tapia Zerpa, Jorge Luis

CÓDIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-6525>

TRUJILLO - PERÚ

2022

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Eficacia de la epinefrina y de la dopamina en el shock séptico neonatal

2. LINEA DE INVESTIGACION: Salud Materna y Neonatal

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Escuela de Medicina. Unidad de Segunda Especialidad

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autora: MÓNICA TATIANA JUSTINIANO MEJÍA

5.2. Asesor: Dr. JORGE LUIS TAPIA ZERPA

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Departamento de Neonatología del Hospital Belén de Trujillo; Trujillo, Perú.

7. DURACION (FECHA DE INICIO Y TÉRMINO)

7.1. Fecha de Inicio: 01 de abril del 2022

7.2. Fecha de Término: 30 de setiembre del 2022

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Se ha considerado realizar un estudio experimental, es decir un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con la finalidad de determinar que la epinefrina es más eficaz que la dopamina en la reversión del shock séptico neonatal y en disminuir la mortalidad a los 28 días en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre abril y setiembre del 2022. Se ha considerado cegar a los padres y médicos asistenciales, solo la enfermera que administra el medicamento no estará cegada al estudio. El tamaño muestral será de 53 neonatos a término con diagnóstico de shock séptico para cada grupo, de epinefrina y dopamina. Las variables de reversión del shock y la mortalidad a los 28 días servirán para determinar cuál de las dos intervenciones es la más eficaz. Se llenará la hoja de recolección de datos diseñada previamente con las variables de interés. Los registros obtenidos se procesarán con el software estadístico SPSS V 28.0. En el análisis estadístico se usará la prueba Chi Cuadrado (X²) para la comparación de proporciones entre las variables categóricas y t de student para la comparación de promedios de las variables cuantitativas, previa verificación de distribución normal, con una diferencia estadística menor al 5% ($p < 0.05$). Contaremos con el permiso del Comité de Investigación y de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Belén de Trujillo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis, una complicación infecciosa grave provoca la muerte a más de un millón de recién nacidos en todo el mundo en las primeras cuatro semanas de vida (1). Puede presentarse en más del 35% de los recién

nacidos, aunque es variable en función a la edad gestacional y también al momento de aparición, que puede ser antes o después de las 72 horas del nacimiento, de ahí que recibe el término de temprana o tardía (2).

Los neonatos con sepsis pueden presentar o evolucionar hacia un shock séptico, una condición caracterizada por inicialmente por una disfunción cardiovascular que requiere reanimación con fluidos o soporte vasopresor. Si no se puede detener la progresión de la infección, progresará hacia disfunción y falla en los órganos finales, luego del cual devendrá la muerte. Se estima que el shock séptico tiene una incidencia del 1,3% de los casos, con una mortalidad máxima del 71% en los neonatos de peso extremadamente bajo al nacer, es decir < 1000g.

Existen recomendaciones muy claras para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico en adultos y niños, incluso en neonatos; sin embargo, en neonatos pre término no hay un consenso y la información es muy limitada. En estos pacientes el soporte cardiovascular es fundamental y dentro de la opción de primera línea encontramos a la dopamina, también se ha propuesto a la epinefrina, aunque estudios que comparen estos dos vasopresores en pacientes neonatos pre término son muy limitados y además, controversiales.

En este sentido, se requiere aportar a la evidencia información que ayude a tomar mejores decisiones con respecto al soporte vasopresor; en la UCI neonatal del Hospital Belén de Trujillo, una unidad de referencia de toda la macro región norte se atiende a cientos de neonatos y una de las principales enfermedades con las que se admite a estos pacientes son la sepsis y shock séptico; de tal manera que casuística se tiene y por otro lado experiencia en el tratamiento de dichos neonatos.

PROBLEMA

¿En neonatos a término con shock séptico neonatal, el uso de epinefrina es más eficaz que la dopamina en la reversión del shock y en disminuir la mortalidad a los 28 días en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre abril y setiembre del 2022?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Baske K et al, en la India, compararon dos drogas vasopresoras, la epinefrina y la dopamina en 40 neonatos con shock séptico refractario a líquidos. Se inició la epinefrina o la dopamina a 0,2 o 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, respectivamente y titulable. Proporción de neonatos que lograron la "reversión del shock" (definida como PA sistólica y diastólica > quinto centil y tiempo de llenado capilar < 3 s y gasto ventricular izquierdo ≥ 150 mL/kg/min) a los 45 min [5 (25%) frente a 6 (30%), RR 0,83 (IC 95%: 0,30, 2. 29)]; la estabilidad hemodinámica (reversión del shock durante ≥ 120 min sin escalada de fármacos vasoactivos) en cualquier momento del tratamiento [10 (50%) frente a 6 (30%), RR 1,67 (IC 95%: 0,75, 3,71)]; y la mortalidad por todas las causas a los 28 días [14 (70%) frente a 16 (80%), RR 0,87 (IC 95%: 0,61, 1,26)] fue similar en ambos grupos; aunque en el análisis estratificado, se observó una interacción de los estratos de edad gestacional con el grupo de asignación que favorecía la epinefrina en los neonatos $\leq 30^{6/7}$ semanas (3).

Otro estudio hindú realizado por Ramaswamy K et al, compararon la eficacia de la dopamina y la epinefrina como tratamiento vasoactivo de primera línea para lograr la resolución del shock en el shock séptico frío hipotensor refractario a los líquidos, para ello diseñaron un ensayo clínico en el que los participantes fueron aleatorizados para recibir dopamina (en dosis incrementales, de 10 a 15 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o epinefrina (de 0,1 a 0,2 a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) hasta alcanzar los puntos finales de resolución del shock. Se inscribieron 29 niños en el grupo de epinefrina y 31 en el grupo de dopamina. La resolución del shock dentro de la primera hora se logró en una mayor proporción de niños que recibieron epinefrina (n = 12; 41%) que dopamina (n = 4; 13%) (OR, 4,8; IC 95%, 1,3-17,2; p = 0,019); la tendencia persistió incluso a las 6 horas (48,3% vs 29%; p = 0,184). Los niños del grupo de epinefrina tuvieron una puntuación más baja en la Evaluación Secuencial de la Función de los Órganos en el día 3 (8 frente a 12; p = 0,05)

y más días sin fallo orgánico (24 frente a 20 días; $p = 0,022$). No se observaron diferencias significativas en los acontecimientos adversos (16,1% frente a 13,8%; $p = 0,80$) ni en la mortalidad (58,1% frente a 48,3%; $p = 0,605$) entre los dos grupos (4).

Ventura A et al, en Brasil, compararon los efectos de la dopamina o la epinefrina en la sepsis grave sobre la mortalidad a los 28 días; para ello realizaron un ensayo doble ciego, prospectivo, controlado y aleatorizado; los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir dopamina (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o epinefrina (0,1-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) a través de una vía periférica o intraósea. Las características basales y las intervenciones terapéuticas de los 120 niños inscritos (63, dopamina; 57, epinefrina) fueron similares. Hubo 17 muertes (14,2%): 13 (20,6%) en el grupo de dopamina y cuatro (7%) en el grupo de epinefrina ($p=0,033$). La dopamina se asoció a la muerte (odds ratio, 6,5; IC 95%, 1,1-37,8; $p=0,037$) y a la infección asociada a la asistencia sanitaria (OR, 67,7; IC 95%, 5,0-910,8; $p=0,001$). El uso de epinefrina se asoció a una odds ratio de supervivencia de 6,49 (5).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO (IMPORTANCIA, BENEFICIARIOS, RESULTADOS ESPERADOS)

Como se ha referido, la sepsis y el shock séptico representan una enfermedad asociada a elevada morbilidad y mortalidad; por ello un diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental, dado que permitirá mejorar los resultados. El tratamiento sigue la secuencia del ABC, y específicamente en el soporte vasopresor se tiene como de primera línea a la dopamina, y en este estudio deseamos probar si la adrenalina puede tener un rol en el arsenal terapéutico de estos pacientes. Los resultados que se obtengan de este estudio permitirán tener más opciones terapéuticas accesibles, baratas para estos neonatos; los médicos asistenciales tendrán la oportunidad de ampliar sus opciones en la toma de decisiones; demás está decir que se requiere a corto plazo revertir el shock pero lo más importante disminuir la mortalidad de esta población.

5. OBJETIVOS

General:

Determinar si en neonatos a término con shock séptico neonatal, el uso de epinefrina es más eficaz que la dopamina en la reversión del shock en los primeros 45 minutos de tratamiento y en disminuir la mortalidad a los 28 días en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre abril y setiembre del 2022.

Específicos:

- Conocer las características clínicas y de laboratorio de los neonatos a término con shock séptico según el tratamiento con epinefrina o dopamina.
- Identificar la proporción de neonatos a término que lograron la reversión del shock séptico en los primeros 45 minutos de tratamiento según el tratamiento con epinefrina o dopamina.
- Conocer la mortalidad neonatal en los neonatos a término con shock séptico que fallecieron dentro de los 28 días según el tratamiento con epinefrina o dopamina.

6. MARCO TEORICO

La sepsis representa una causa que en todos los hospitales del mundo causa morbimortalidad y tiene impacto en la salud pública, dado que requiere una infraestructura sanitaria costosa y profesionales de la salud muy bien entrenados. Se ha estimado aproximadamente dos mil docientos casos de sepsis neonatal por cada cien mil nacidos vivos, esto se traduce en 1,2 millones de casos de sepsis infantil al año (6). La mortalidad de los niños con sepsis oscila entre el 4% y el 50%, las proporciones dependerán de la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo y el lugar geográfico donde se haya realizado el estudio (7). Los niños fallecen por el cuadro evolutivo de la sepsis, que devienen en shock irreversible y disfunción orgánica múltiple (8,9).

Para la definición de shock séptico se requiere dos elementos, uno que el paciente presente sepsis y dos que el paciente presente shock (10–12); para la presencia de sepsis se requiere que haya un cultivo positivo de sangre o de líquido cefalorraquídeo proveniente de un neonato sintomático, dicho cultivo debe mostrar el crecimiento de un microorganismo dentro de las 48 horas de incubación; además de ello, la presencia de dos de los cinco componentes de sepsis convencional; la proteína C reactiva > 10 mg/L, niveles de procalcitonina con puntos de corte apropiados para la edad, velocidad de sedimentación microeritrocitaria > 10 mm después de la primera hora, recuento total de leucocitos y neutrófilos absolutos fuera del rango de referencia, o relación entre neutrófilos inmaduros y totales superior a 0,2 (13–15). Aunado a esto, la presencia de shock refractario a la resucitación de fluidos (16,17), la presencia de shock se considera si existe una presión arterial sistólica o diastólica < quinto percentil; o la presencia de dos o más de los siguientes: producción de orina < 0,5 mL/kg/h durante las 12 horas anteriores, tiempo de llenado capilar \geq 4 s, diferencia de temperatura central y periférica > 3 °C (en neonatos a término), exceso de base estándar > - 5. 0 meq/L y lactato sérico > 5 mMol/L.

Desde el punto de vista fisiopatológico del shock séptico, existe una respuesta hemodinámica a la sepsis, la cual no esta muy consensuada en los neonatos en comparación con los niños y los adultos, por otro lado las alteraciones hemodinámicas son significativamente más variables. Hay todo un componente estructural y fisiológico que influyen en el desarrollo del shock. La vasorregulación periférica anormal, con o sin disfunción miocárdica, son los principales mecanismos de la hipotensión que acompaña al shock séptico en el neonato. Los neonatos con sepsis pueden presentar taquicardia, mala perfusión y presión arterial "normal" (RVS alta) o hipotensión y perfusión adecuada (shock caliente, vasodilatación) o inadecuada (shock frío, vasoconstricción) (18,19).

El shock séptico es un proceso dinámico, cambiante que puede responder al tratamiento vasopresor y ello lleva consigo ajustes o titulación de las diferentes drogas que se utilizan para su tratamiento. Por otro lado, se debe tener en cuenta que hay diferentes efectos con las drogas vasoactivas en la contractilidad, resistencia vascular periférica, en la frecuencia cardíaca, etc. Estos efectos farmacológicos pueden lograrse en función a diferentes dosis de catecolaminas endógenas como la dopamina, noradrenalina, adrenalina (20).

La dopamina se une débilmente a los receptores β 1-adrenérgicos, pero tiene una alta afinidad de unión a los receptores de dopamina y al receptor 1 asociado a la amina traza (TAAR1) (21). En dosis bajas, la dopamina inhibe la liberación de norepinefrina en los vasos sanguíneos periféricos, actuando así como un leve vasodilatador. También inhibe la recaptación de norepinefrina en las terminales nerviosas simpáticas presinápticas, lo que provoca un aumento indirecto de la contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca. El efecto vasodilatador directo de la dopamina tiende a compensar el efecto vasoconstrictor indirecto del aumento secundario de la norepinefrina, por lo que normalmente sólo se produce un ligero aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS). El efecto neto de la combinación del aumento de la contractilidad, la frecuencia cardíaca y sólo un ligero aumento de la RVS es mejorar el gasto cardíaco (GC), de forma espectacular en algunos casos. A tasas de infusión más altas (10-20 mcg/kg/min), la vasoconstricción mediada por el receptor α 1-adrenérgico domina la respuesta periférica y aumenta aún más la presión arterial, pero el GC y la perfusión tisular periférica pueden no seguir mejorando (22).

La epinefrina ("adrenalina") es un agonista no selectivo de todos los receptores adrenérgicos, incluidos los principales subtipos α 1, α 2, β 1, β 2 y β 3. La epinefrina aumenta la resistencia vascular sistémica a través de la vasoconstricción dependiente del receptor α 1 y aumenta el gasto cardíaco a través de su unión a los receptores β 1. Es más útil como inotrópico en pacientes hipotensos sin isquemia miocárdica. Las dosis de epinefrina

superiores a 0,3 - 0,5 mcg/kg/min se consideran altas, pero no existe una dosis máxima de epinefrina definida para el shock refractario (20).

7. HIPOTESIS

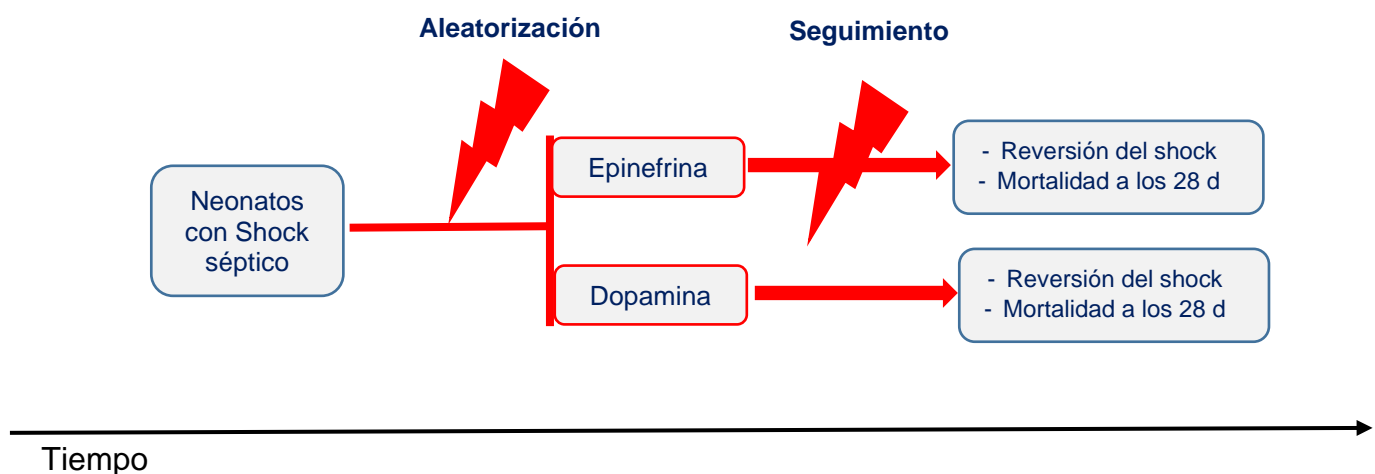
En neonatos a término con shock séptico neonatal, el uso de epinefrina si es más eficaz que la dopamina en la reversión del shock en los primeros 45 minutos de tratamiento y en disminuir la mortalidad a los 28 días en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo comprendido entre abril y setiembre del 2022.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

8.1. Diseño de estudio

Para responder a la pregunta planteada hemos diseñado un estudio analítico porque comparará grupos, longitudinal porque se hará un seguimiento, experimental porque hay intervención y aleatorización, y prospectivo.

Se realizará un diseño experimental: Ensayo clínico aleatorizado controlado.



8.2. Población, muestra y muestreo

Población

Estará constituida por neonatos a término con diagnóstico de shock séptico refractario a la resucitación con fluidos; atendidos en el Hospital Belén durante el periodo comprendido entre abril y setiembre del año 2022, así mismo, que cumplan los criterios de selección:

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

Neonatos de ambos sexos, a término, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de Shock Séptico refractario a la resucitación con fluidos y que sus padres hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Neonatos con malformaciones congénitas potencialmente letales, pérdida de sangre evidente, características clínicas de deshidratación, cardiopatía congénita sospechada o probada por ecocardiografía, encefalopatía hipóxica isquémica de moderada a grave y aquellos en quienes se inició los fármacos vasopresores antes de la inscripción.

Muestra

Unidad de Análisis:

Cada neonato a término con diagnóstico de shock séptico refractario a la resucitación con fluidos, que sean admitidos en el periodo comprendido entre abril y setiembre del 2022.

Unidad de Muestreo:

Cada neonato a término con diagnóstico de shock séptico refractario a la resucitación con fluidos, que sean admitidos en el periodo comprendido entre abril y setiembre del 2022.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño muestral se utilizó la fórmula estadística para comparación de grupos y los datos tanto de p1 y p2 fueron obtenidos del estudio realizado por Ramaswamy K et al (4), en el que se refiere una resolución del shock dentro de la primera hora en el grupo de epinefrina y dopamina en neonatos con shock séptico del 41% y 13% respectivamente.

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]}{(P_1 - P_2)^2}$$

- n = Tamaño de muestra.
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$, valor de Z tipificado para un nivel de significación determinado para una seguridad de 95%.
- $Z_{\beta} = 0.84$ para un poder de prueba de 80%
- $p_1 = 0.41$, resolución del shock dentro de la primera hora en el grupo de epinefrina (4).
- $p_2 = 0.13$, resolución del shock dentro de la primera hora en el grupo de dopamina (4).

Reemplazando los datos obtenidos, se obtiene un $n = 40$; de tal manera que los tamaños de grupos de estudio serán:

Grupo 1: 53 neonatos a término con shock séptico en el grupo de epinefrina.

Grupo 2: 53 neonatos a término con shock séptico en el grupo de dopamina.

8.3. Definición operacional de variables

Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	INDICE
Dependiente				
Reversión del shock	Cualitativa	Nominal	PAD/PAS	Si / No
Mortalidad 28d	Cualitativa	Nominal	Fallecimiento	Si / No
Independiente				
Adrenalina	Cualitativa	Nominal	0.2 a 0.4 µg/kg/min	Si / No
Dopamina	Cualitativa	Nominal	10 a 20 µg/kg/min	Si / No
Intervinientes				
Edad	Cuantitativa	De razón	FN	días
Sexo	Cualitativa	Nominal	HC	M / F
PAS	Cuantitativa	De razón	>, < 5p	mmHg
FC	Cuantitativa	De razón	>, < 120	l/min
Diuresis	Cuantitativa	De razón	>, < 0,5	ml/kg/h
Llenado capilar	Cuantitativa	De razón	>, < 3	s
Temperatura	Cuantitativa	De razón	>, < 36,1	°C
Exceso de base	Cuantitativa	De razón	>, < - 5,0	meq/L

Definiciones operacionales

Shock séptico neonatal

Definimos el shock como la presencia de uno o ambos criterios a o b:

- Presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD) < quinto centil.
- Presencia de dos o más de los siguientes: diuresis < 0,5 mL/kg/h durante las 12 horas anteriores, tiempo de llenado capilar \geq 4 s, diferencia de temperatura central y periférica > 3 °C (en neonatos a término), exceso de base estándar > - 5,0 meq/L y lactato sérico > 5 mMol/L.

Reversión del shock

Se considera reversión del shock si durante los primeros 45 minutos de infusión de fármacos vasoactivos, un neonato cumple los tres criterios: PAS y PAD > quinto percentil, tiempo de llenado capilar < 3 s y gasto del ventrículo izquierdo ≥ 150 mL/kg/min.

8.4. Procedimientos y Técnicas

Procedimiento de recolección de datos

Ingresarán en el estudio los neonatos que se admitan desde el primero de febrero del 2022 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del HRDT con el diagnóstico de Shock séptico que no responda a fluidos y con los criterios de selección referidos.

1. En primer lugar, se cumplirá con todos los trámites administrativos y éticos necesarios; así mismo el consentimiento firmado por los padres y/o tutores.
2. Antes de dar inicio al estudio, se realizará la socialización del estudio a todos los médicos asistenciales y residentes de la UCI neonatal, con la finalidad de adherirse a la investigación y se pueda colocar los datos necesarios en todas las evoluciones de los neonatos hospitalizados en el periodo de estudio.
3. En el día día 1 del inicio del estudio, se realizará la asignación de la intervención de manera aleatoria a los neonatos a uno de los dos grupos: grupo de epinefrina y grupo de dopamina.
 - El grupo de epinefrina recibirá una solución de 0,12 mg/kg de epinefrina en 10 mL de solución salina normal, infundiendo a una velocidad de 1 mL/h (0,2 μ g/kg/min).
 - En grupo de la dopamina recibirá una solución de 6 mg/kg de dopamina en 10 mL de solución salina normal y la velocidad de infusión será a 1 mL/h (10 μ g/kg/min).

4. Se incorporará el cegamiento en el estudio, en este sentido los investigadores del estudio, los médicos asistenciales y residentes serán cegados; solo el personal de enfermería que prepara la solución y la infusión no estará cegada.
5. El seguimiento permitirá obtener los datos de las variables consideradas relevantes para el estudio, ellas se encuentran en la hoja de recolección de datos; todos ellos se irán colocando en la hoja de recolección de datos de manera ordenada y así hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).
6. Una vez que se tenga todas las hojas de recolección de datos llenas se procederá a elaborar la base de datos respectiva con la finalidad de proceder a realizar el análisis correspondiente.

8.5. Plan de análisis de datos

Procesamiento y análisis de datos

El registro de datos que se haya obtenido de las hojas de recolección, permitirá elaborar la base de datos, es decir de las hojas se pasarán al excel de manera ordenada y por grupos; luego se exportará al software estadístico SPSS V.28.

Se procesará la data y se obtendrán resultados brutos, de ellos se seleccionará la información relevante para elaborar las tablas, donde en las columnas se colocarán los grupos de estudio, epinefrina y dopamina; en las filas las variables de estudio, es decir las variables clínicas y de laboratorio. Cada cruce permitirá tener cifras absolutas y porcentuales. Se obtendrán datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas y para las variables cuantitativas los promedios, salvo que por la ausencia de la distribución normal se utilice la mediana con su respectivo rango intercuartílico.

En el análisis estadístico, se comparará las proporciones de reversión del shock que se obtenga en el grupo de epinefrina y dopamina; así como la mortalidad a los 28 días; para comparar estas variables categóricas se utilizará la prueba chi cuadrado; para la comparación de las variables intervinientes, tanto categóricas como cuantitativas se utilizará las pruebas de chi cuadrado y la prueba de la t de Student para la comparación de promedios, respectivamente. La prueba de U Mann-Whitney se utilizará para comparar las variables continuas que no sigan una distribución normal. El nivel de significación estadística se ha fijado en un valor p inferior a 0,05.

8.6. Aspectos éticos

La presente investigación se adhiere a las normas de la Declaración de Helsinki II, CIOMS y demás entes regulatorios nacionales e internacionales; cabe destacar que este estudio se realizará en niños por lo que es necesario solicitar un consentimiento informado por parte de los padres o tutor (23,24,25). Por otro lado, los permisos tanto del Comité de Ética de la Universidad como del Hospital serán solicitados antes de iniciar el estudio.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Los tiempos para cada una de las etapas se detallan en el presente diagrama de Gantt.

DIAGRAMA DE GANTT

FASES	2022						RESPONSABLE
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	
REVISION BIBLIOGRAFICA	■						Autor
ELABORACION DEL PROYECTO	■						Autor, Asesor
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■		Autor
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS						■	Autor, estadístico
ELABORACION DEL INFORME FINAL						■	Autor, Asesor

10. **PRESUPUESTO DETALLADO**

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
2.3.1 Bienes				Nuevos Soles
5.12	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
5.12	Lapiceros	5	10.00	100.00
5.12	Resaltadores	03	10.00	30.00
5.12	Correctores	03	7.00	21.00
5.12	USB	4	50.00	200.00
5.12	Archivadores	2	20.00	40.00
5.12	Perforador	1	10.00	10.00
5.12	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
	Epinefrina	40 ampollas	10	400
	Dopamina	40 ampollas	15	600
2.3.2 Servicios				
2.23	INTERNET	100	6.00	600.00
1.11	Movilidad	100	10.00	1000.00
2.44	Fotocopias	300	0.10	30.00
7.12	Asesoría por Estadístico	2	400	800.00
			TOTAL	3936.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):439–79.
2. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;201:106-114.e4.
3. Baske K, Saini SS, Dutta S, Sundaram V. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2018;177(9):1335–42.
4. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2016;17(11):e502–12.
5. Ventura AMC, Shieh HH, Bouso A, Góes PF, de Cássia F O Fernandes I, de Souza DC, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2292–302.
6. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223–30.
7. Ames SG, Davis BS, Angus DC, Carcillo JA, Kahn JM. Hospital Variation in Risk-Adjusted Pediatric Sepsis Mortality. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2018;19(5):390–6.
8. Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, Jansen NJG, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1948–57.
9. Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, Pathan N, Inwald DP, Peters MJ. Timing of death in children referred for intensive care with severe

- sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2015;16(5):410–7.
10. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–93.
 11. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part one). *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(1):e14–23.
 12. Fathi EM, Narchi H, Chedid F. Noninvasive hemodynamic monitoring of septic shock in children. *World J Methodol.* 2018;8(1):1–8.
 13. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):302.
 14. Dong Y, Basmaci R, Titomanlio L, Sun B, Mercier J-C. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(18):2219–28.
 15. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96 Suppl 1:80–6.
 16. Schwarz CE, Dempsey EM. Management of Neonatal Hypotension and Shock. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101121.
 17. Elsayed YN, Fraser D. Integrated Evaluation of Neonatal Hemodynamics Program Optimizing Organ Perfusion and Performance in Critically Ill Neonates, Part 1: Understanding Physiology of Neonatal Hemodynamics. *Neonatal Netw NN.* 2016;35(3):143–50.
 18. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* junio de 2010;37(2):439–79.
 19. Bandyopadhyay T, Saili A, Yadav DK, Kumar A. Correlation of functional echocardiography and clinical parameters in term neonates with shock. *J Neonatal-Perinat Med.* 2020;13(2):167–73.
 20. Kislitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, Pham DT, Churyla A, Vorovich EB, et al. Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):102–13.

21. Grandy DK, Miller GM, Li J-X. "TAARgeting Addiction"--The Alamo Bears Witness to Another Revolution: An Overview of the Plenary Symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference. *Drug Alcohol Depend.* 2016;159:9–16.
22. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779–89.
23. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado el 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
24. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):14–8.
25. Aspectos éticos, Legales y Metodológicos de los Ensayos Clínicos para su uso por los Comités de Ética. Instituto Nacional de Salud 2010.

12. ANEXOS

ANEXO 1

EFICACIA DE LA EPINEFRINA COMPARADA CON LA DOPAMINA EN EL SHOCK SÉPTICO NEONATAL

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Grupo de epinefrina ()

Grupo de dopamina ()

01. Edad: días

02. Sexo: (M) (F)

03. Peso: kg

04. Talla:cm

05. Temperatura:

06. PA:

07. PD:

08. Exceso de bases:

09. Recuento de leucocitos:

10. Diuresis:

11. Reversión del shock: (SI) (NO)

12. Muerte a los 28 días (SI) (NO)