



"INICIO TEMPRANO DE NOREPINEFRINA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS  
TRATADOS EN URGENCIAS"

Autores:

WILLIAM GERARDO DONOSO ZAPATA  
JOSÉ WDRROO MOTTA HERNANDEZ

Director

GERMAN DEVIA JARAMILLO

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de especialista en medicina de emergencias

Bogotá - Colombia

2025

Autores

José Wdroo Motta Hernández  
William Gerardo Donoso Zapata

Tutores

German Alberto Devia Jaramillo  
Claudia Patricia Roncancio Melgarejo

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Especialización en Medicina de Emergencias

Universidad del Rosario

Bogotá, 2025

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Dependencia: Facultad de medicina

Título de la investigación: Inicio temprano de norepinefrina y mortalidad en pacientes con sepsis tratados en urgencias

Instituciones participantes: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Tipo de investigación: Estudio observacional analítico

Investigador principal: William Gerardo Donoso Zapata - José Wdroo Motta Hernández

Investigadores asociados: No

Asesor metodológico: Claudia Patricia Roncancio Melgarejo

Asesor temático: German Alberto Devia Jaramillo

## Contenido

<b>1</b>	<b>Introducción</b> .....	8
1.1	<i>Planteamiento del problema</i> .....	10
1.2	<i>Justificación</i> .....	11
<b>2</b>	<b>Marco teórico</b> .....	12
<b>3</b>	<b>Pregunta de investigación</b> .....	30
<b>4</b>	<b>Objetivos</b> .....	31
4.1	<i>Objetivo general</i> .....	31
4.2	<i>Objetivos específicos</i> .....	31
<b>5</b>	<b>Formulación de hipótesis</b> .....	32
<b>6</b>	<b>Metodología</b> .....	33
6.1	<i>Tipo de estudio: Analítico, observacional retrospectivo.</i> .....	33
6.2	<i>Población</i> .....	33
6.3	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i> .....	33
	Para el presente estudio se seleccionaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:.....	33
6.1.1	<i>Criterios de inclusión:</i> .....	33
6.1.2	<i>Criterios de exclusión</i> .....	33
6.4	<i>Diseño de muestra</i> .....	33
6.5	<i>Muestreo</i> .....	33
6.6	<i>Definición y operacionalización de variables</i> .....	34
6.6.1	<i>Definiciones:</i> .....	34
6.6.2	<i>Operacionalización de variables</i> .....	34
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i> .....	35
6.8	<i>Plan de procesamiento de muestras biológicas</i> .....	35
6.9	<i>Plan análisis de datos</i> .....	35
6.10	<i>Alcances y límites de la investigación</i> .....	36
<b>7</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	37
7.1	<i>Equipo de investigación</i> .....	39
7.2	<i>Categoría de la investigación</i> .....	40
7.3	<i>Población sujeta de investigación</i> .....	40
7.4	<i>Proceso de obtención de consentimiento informado</i> .....	40
7.5	<i>Uso de datos personales</i> .....	40
7.6	<i>Riesgos y Beneficios</i> .....	41

7.7	<i>Titularidad de la información</i> .....	41
7.8	<i>Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación</i> .....	41
<b>8</b>	<b>Resultados</b> .....	41
<b>9</b>	<b>Conclusiones</b> .....	45
<b>10</b>	<b>Administración del proyecto</b> .....	50
	8.1 <i>Presupuesto</i> .....	50
	8.2 <i>Cronograma</i> .....	51
<b>11</b>	<b>Referencias</b> .....	52
<b>12</b>	<b>Anexos</b> .....	62

## Resumen del proyecto

**Introducción:** La sepsis, y en particular el shock séptico, es una afección potencialmente mortal asociada a altas tasas de mortalidad en urgencias. Las intervenciones oportunas pueden reducir significativamente estas tasas de mortalidad inaceptablemente altas. Si bien algunos estudios han demostrado una reducción de la mortalidad con el inicio temprano del tratamiento con noradrenalina, la investigación sobre esta intervención en urgencias es limitada.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el tiempo de inicio de la administración de noradrenalina en el servicio de urgencias y la mortalidad en pacientes adultos con choque séptico atendidos en un hospital universitario de Bogotá en el periodo de junio del 2023 a noviembre del 2024.

**Diseño:** Estudio Observacional analítico retrospectivo

**Población y muestra:** Pacientes adultos admitidos al instituto de servicios médicos de emergencias y trauma de la Fundación Santa Fe de Bogotá en los cuales se realizó un diagnóstico de shock séptico en el servicio de urgencias y se inició noradrenalina en este mismo servicio durante el periodo de junio del 2023 a abril del 2024.

**Resultados esperados:** Se espera demostrar que existe una asociación significativa entre el tiempo de administración de noradrenalina en el servicio de urgencias y la mortalidad por sepsis pacientes adultos.

**Palabras claves:** Sepsis, Shock, Norepinephrine, Emergencias, Mortality

## **Abstract**

**Introduction:** Sepsis, and particularly septic shock, is a life-threatening condition associated with high mortality rates in the emergency department. Timely interventions can significantly reduce these unacceptably high mortality rates. While some studies have demonstrated reduced mortality with early norepinephrine initiation, there is limited research on this intervention specifically within the emergency department setting.

**Objective:** To determine the association between the time of initiation of noradrenaline administration and mortality in adult patients with septic shock in a university hospital in Bogota in the period from June 2023 to April 2024.

**Design:** Retrospective analytical observational study

**Population and sample:** Adult patients admitted to the emergency and trauma medical services institute of the Fundación Santa Fe de Bogotá in whom a diagnosis of septic shock was made in the emergency department and noradrenaline was started in this same department during the period from June 2023 to April 2024.

**Expected results:** We hope to demonstrate that there is a significant association between the time of administration of noradrenaline in the emergency department and mortality due to sepsis in adult patients.

**Keywords:** Sepsis, Shock, Norepinephrine, Emergencies, Mortality

## 1 Introducción

Sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del hospedador a la infección. (1) El choque séptico es un subconjunto de sepsis en el que las anomalías circulatorias y del metabolismo celular subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar la mortalidad (Sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para conservar la PAM  $\geq 65$  mm Hg y con un nivel de lactato sérico  $> 2$  mmol/L a pesar de una reanimación de volumen adecuada. (1)

Sepsis es una de las principales causas de mortalidad y enfermedades graves en todo el planeta. se estima que en el año 2017 hubo casi 50 millones de casos y 11 millones de muertes a nivel mundial (responsable del 20% de todas las muertes) (2). Una estimación mundial actualizada sobre la incidencia y la mortalidad por sepsis es basada en datos de adultos ingresados en el hospital en siete países de ingresos altos en el cual se reportó 19,4 millones de casos incidentes de sepsis y 5,3 millones de muertes relacionadas con la sepsis anualmente. (3)

No se cuenta con estadísticas específicas de mortalidad por choque séptico en el servicio de urgencias en el país. Una estadística local desarrollado en el 2011 en diez hospitales en el área de emergencia, unidad de cuidados intensivos y sala general determinó una tasa de mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis y shock séptico del 7,3% y 45,6%, respectivamente. (4). Por otra parte, a nivel local se identificó que la supervivencia a un año de los pacientes ingresados por sepsis en unidades de cuidados intensivos en el primer año fue más del 30% de los pacientes fallecieron por sepsis. (5)

En otra investigación realizada en la ciudad de Cali, Colombia evidencio características como una edad promedio de los pacientes que cursaban con sepsis y choque séptico fue 75 años con un ligero predominio de hombres, las bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*) y la cavidad abdominal como foco séptico primario fueron los factores más prevalentes, el riesgo de mortalidad se asoció a pacientes hipertensos y procesos hematológicos. (6)

La sepsis es tratable y la implementación oportuna de intervenciones específicas como el inicio temprano de vasopresor mejora los resultados. (7) En un metaanálisis del año 2020 basado en el momento de inicio de la norepinefrina en pacientes con shock séptico concluyó que el inicio temprano de norepinefrina en pacientes con shock séptico se asoció con una disminución de la mortalidad a corto plazo, un menor tiempo hasta alcanzar la presión arterial media objetivo y un menor volumen de líquidos intravenosos dentro de las 6 h, sin embargo, este fue desarrollado en un contexto diferente al servicio de urgencias. (8)

Una investigación realizada en el 2019 donde se reclutaron pacientes ingresados en el servicio de urgencias con el diagnóstico de shock séptico buscó evaluar el impacto de la norepinefrina precoz simultáneamente con líquidos y se concluyó que la norepinefrina temprana en el shock séptico podría causar una restauración más temprana de la presión arterial, un mejor aclaramiento de lactato y una mejor supervivencia hospitalaria. (9)

Otro metaanálisis más reciente del año 2024 comparo de la administración temprana y tardía de norepinefrina en pacientes con shock séptico y concluyo que la mortalidad general no difirió significativamente entre la administración temprana y tardía. Sin embargo, la administración temprana de norepinefrina pareció reducir la incidencia de edema pulmonar, y se observó una mejoría de la mortalidad en los estudios sin intervenciones de restricción de líquidos, favoreciendo el uso temprano de norepinefrina. (10)

En general, la evidencia disponible respalda que el inicio temprano de la administración de norepinefrina en pacientes con shock séptico proporciona varios beneficios clínicos importantes, como una menor mortalidad a corto plazo, un tiempo más corto para alcanzar los objetivos hemodinámicos, menores requerimientos de líquidos intravenosos y potenciales ventajas en la supervivencia, sin embargo, no fueron desarrollados a nivel local ni en el servicio de urgencias.

### *1.1 Planteamiento del problema*

El shock séptico es una de las principales causas de muerte en pacientes críticamente enfermos, especialmente aquellos tratados en los departamentos de emergencia, donde el manejo oportuno y adecuado es fundamental. A pesar de generarse diversas investigaciones en búsqueda de desarrollar intervenciones de tratamiento, este sigue siendo significativa a nivel mundial.

Evidencia publicada en el estudio realizado en unidades de cuidados intensivos en un país de Europa evidencio que lograr los objetivos de reanimación en sepsis y shock séptico se asocia con una mortalidad significativamente reducida, una presión arterial media inferior a 65mmHg y el fracaso de la reanimación con líquidos se asocia con una mayor mortalidad (9). Sin embargo, en nuestro contexto se carece de evidencia local y específicamente en el departamento de emergencias que respalde la administración temprana de noradrenalina como intervención eficaz.

La demora en el inicio de intervenciones en el paciente con choque séptico aumenta los desenlaces desfavorables. (7) Ante esta deficiencia, es imperativo determinar el impacto del inicio temprano de noradrenalina en el servicio de urgencias sobre la mortalidad en pacientes con shock séptico a nivel local.

## 1.2 *Justificación*

El inicio temprano de intervenciones en el paciente con choque séptico es esencial para mejorar los desenlaces de morbilidad y mortalidad. (6) El manejo del shock séptico sigue siendo un desafío en los servicios de urgencias, dada su alta mortalidad. En una revisión sistemática y metaanálisis se evidenció que el inicio temprano de norepinefrina en pacientes con shock séptico se asoció con una disminución de la mortalidad a corto plazo, un menor tiempo hasta alcanzar la presión arterial media objetivo y un menor volumen de líquidos intravenosos. Sin embargo, se desarrolló en un ambiente externo al servicio de urgencias. (7)

A nivel nacional, como se evidenció en un estudio observacional realizado en una ciudad del departamento de Cauca; el género femenino (zona urbana), foco séptico de origen pulmonar y puntuación alta de SOFA y APACHE II, pueden ser factores de mortalidad para choque séptico. (11)

Este estudio pretende aportar información relevante para el tratamiento sobre el efecto del inicio temprano de noradrenalina y la mortalidad de pacientes con shock séptico. Esto no solo contribuirá a mejorar los desenlaces clínicos, sino que también brindará bases para ajustar las prácticas clínicas en nuestra institución y otras con características similares.

## 2 Marco teórico

### IMPACTO

La sepsis es uno de los problemas de salud con mayor repercusión económica en los Estados Unidos, generando costos de más de 20 millones de dólares al año (5,6), siendo la causa más común de muerte en Unidades de Cuidado Intensivo no coronarias (7). A pesar de los avances en prevención y tratamiento, que incluyen vacunas, antibióticos y cuidados intensivos, la sepsis sigue siendo la principal causa de muerte por infección y sigue siendo una causa importante de mortalidad general, contribuyendo a entre un tercio y la mitad de todas las muertes hospitalarias.<sup>55</sup> (8–12).

Estudios del impacto en carga de enfermedad a nivel mundial, tales como la gran base de datos ICON, destacan que la sepsis sigue siendo un importante problema de salud en todo el mundo, asociado con altas tasas de mortalidad en todos los países. Adicionalmente muestran una asociación significativa entre el riesgo de muerte y el nivel global nacional de ingresos y sugieren que la organización de la UCI tiene un efecto importante en el riesgo de muerte (13). Es de destacar que en los países con niveles de ingresos bajos y medios los datos epidemiológicos de nivel de población sobre la sepsis son escasos o inexistentes (14), por lo que aún es necesario sensibilizar a la población en general acerca de la importancia de esta problemática (15).

La mayor parte de los esfuerzos para definir la sepsis y medir el impacto de la sepsis provienen de grandes estudios retrospectivos de pacientes hospitalizados en países con alto nivel de ingresos (*High-income countries*, HICs). Es probable que la verdadera carga mundial de sepsis se subestime en dichos estudios (16). En el metanálisis de la incidencia mundial de sepsis publicado por Fleischmann-Struzek en 2020, con especial atención a los países con niveles de ingresos bajos e intermedios (*low income and middle-income countries*, LMICs), la incidencia combinada de sepsis en adultos tratada a nivel intrahospitalario fue de 189 casos por 100000 personas. Sin embargo, más del 90% de los estudios procedían de países de altos ingresos, y solo un estudio procedía de la subregión Africana de la OMS y ningún estudio de las subregiones del Mediterráneo oriental y el Sudeste asiático (9). Los autores sostienen que es probable que la epidemiología de la sepsis sea mayor en los países de bajos y medianos ingresos debido a una mayor carga de enfermedades infecciosas y recursos limitados para la prevención de infecciones, así como para el tratamiento de la sepsis. En otro estudio publicado por Rudd y cols. se derivó la incidencia global de sepsis basándose en las muertes por sepsis con relación a la mortalidad hospitalaria por todas las causas utilizando el Estudio de la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo (17) y estimó una incidencia mucho más alta (677,5 casos por 100 000 personas en todo el mundo) (10).

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO DE SEPSIS

La primera descripción sindromática de la sepsis aparece en un papiro egipcio del 1600 A.C. El término sepsis proviene del vocablo griego antiguo σηψιζ (*sépsis*), que alude a la descomposición de la materia orgánica o putrefacción, que aparece descrito indirectamente en el canto I de la Iliada de Homero aludiendo la corrupción de los cuerpos por la peste y directamente en la forma verbal σηπω (*sepo*: me podré) en la poesía trágica clásica, en el “Filoctetes” de Sófocles (verso 956): "καὶ νῦν ἔτι σήπομαι" ("Y ahora todavía me pudro"), en el que Filoctetes expresa su dolor y desesperación mientras su herida lo consume lentamente (18).

Posteriormente en el corpus Hipocrático del siglo IV A.C. bajo el término σηπεδων (*sepidon*), que hace alusión a “distorsión, descomposición o deterioro” y en los escritos de Galeno bajo la misma acepción (19–21).

Cerca del año 1847 el médico húngaro Ignaz Semmelweis, nombrado por 2 años profesor asistente de obstetricia responsable de la primera división del servicio de maternidad del gran Hospital Universitario Allgemeine Krankenhaus en Viena, concluyó, a partir de sus análisis de casos y controles, que las mujeres atendidas en su trabajo de parto por médicos y estudiantes de medicina tenían una tasa de mortalidad postparto mucho mayor (13-18%) que las atendidas por las parteras o sus aprendices (2%) debido a la manipulación de cadáveres por los primeros en autopsias de las pacientes fallecidas el día anterior por la misma fiebre puerperal antes de atender los partos de las próximas pacientes (22). De esta forma asoció la exposición a material cadavérico con el aumento en el riesgo de sepsis puerperal e inició una política de lavado de manos entre sus médicos y estudiantes, con lo cual logró descender la tasa de mortalidad postparto hasta el 2% de los partos atendidos por parteras (23). Sin embargo, sus conclusiones no fueron bien recibidas por la comunidad científica de entonces por contradecir la imperante teoría miasmática de la enfermedad (24). No fue sino hasta mediados del siglo XIX que el microbiólogo francés Louis Pasteur popularizó la teoría del germen de la enfermedad (*germ theory*), presentada formalmente a la Academia Francesa de Medicina en 1878 (20,25) y posteriormente comprobada por Robert Koch por medio de sus investigaciones en tuberculosis (26). Los postulados de Koch se establecieron como una piedra angular de dicha teoría, que establece a los microorganismos como responsables de las enfermedades infecciosas ((27).

La primera definición moderna de sepsis fue postulada en 1914 por el Dr. Hugo Schottmüller, médico y bacteriólogo alemán que postuló que la sepsis se origina en un foco a partir del cual las bacterias patógenas invaden el torrente sanguíneo (28). A lo largo del siglo XX varios estudios clínicos

develaron la importancia de la respuesta inmune del huésped en la manifestación de la sepsis, con lo que su comprensión fisiopatológica ha encontrado un balance entre las teorías microbio-céntricas derivadas de la *teoría del germen* y los paradigmas radicalmente huésped-céntricos que interpretaban al patógeno como un simple gatillo medioambiental pasivo (*full-blown host theory*), dando paso a una visión integrativa que considera las interacciones entre el patógeno y el huésped como factores determinantes de la variabilidad en la severidad de la presentación clínica entre un individuo y otro (26), tal como fue expresado por Dubois en 1955, quien atribuyó dichas variaciones a "*condiciones cambiantes*" desde el punto de vista ecológico (29,30).

La definición y el manejo de la sepsis han evolucionado significativamente en las últimas 3 décadas de la mano del avance en la comprensión de su fisiopatología (28,31). La heterogeneidad inherente al proceso patológico subyacente a la sepsis ha planteado grandes dificultades en su estudio, reconocimiento y tratamiento (32,33). La sepsis no constituye una entidad patológica específica, sino que corresponde más a un síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por la infección y caracterizado por una respuesta aberrante del huésped ante la presencia de esta, que lleva a disfunción orgánica, o en términos más sencillos este síndrome se produce cuando la respuesta del cuerpo a la infección lesiona sus propios tejidos y órganos (8). Dado que no existe un *gold standard* para la definición de sepsis por medio de un método diagnóstico *sine qua non*, en la práctica clínica se ha intentado llegar al diagnóstico de sepsis por medio de la combinación de parámetros indicadores de alteraciones en las constantes vitales fisiológicas y alteraciones en los parámetros de laboratorio (34–39). Lamentablemente, un conjunto de criterios clínicamente útiles para diagnosticar la sepsis y las afecciones relacionadas será necesariamente algo arbitrario. No existe un "*gold standard*" (como en el caso de los biomarcadores en el infarto agudo al miocardio) contra el cual se puedan calibrar los criterios diagnósticos (34–39). En consecuencia, las definiciones de sepsis se han propuesto como un esfuerzo por establecer un conjunto de criterios con la suficiente sensibili-

dad y especificidad que permita su uso en la práctica clínica como una ayuda para la toma de decisiones por parte de los médicos a la cabecera del paciente (34). Los consensos internacionales de 1991, 2001 y 2016, conocidos como Sepsis 1 (40), Sepsis 2 (34) y Sepsis 3 (8), respectivamente, de los cuáles Roger Bone y sus colegas fueron pioneros en la conferencia de SCCM-ACCP en Northbrook (Chicago), Illinois en agosto de 1991 (32,40), iniciaron una era de unificación de los conceptos a partir de la conferencia de SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) y ACCP (*American College of Chest Physicians*) en New Horizons en 1985, formalmente denominada "Conferencia de definiciones de sepsis", evento pionero que ayudó a dar forma al concepto moderno de sepsis en la comunidad científica (41).

Actualmente se define la sepsis como la disfunción orgánica potencialmente letal causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección (definido así en el simposio Merinoff en 2010 (42)) que, para la operacionalización clínica, puede representarse por un aumento en la puntuación del SOFA score de 2 puntos o más y se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10 % (8,42). El choque séptico (43) constituye la forma más severa de en la que la disfunción circulatoria emergente y las alteraciones del metabolismo celular subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar la mortalidad (que se representa clínicamente como sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para conservar la PAM  $\geq 65$  mm Hg y con un nivel de lactato sérico  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL) a pesar de una reanimación de volumen adecuada). Esta combinación se asocia con tasas de mortalidad hospitalaria superiores al 40 % (8,32).

Antes del 2001 no existían guías basadas en la evidencia para el manejo temprano de la sepsis y el choque séptico (44). Previamente los clínicos apuntaban a objetivos supra-fisiológicos de índice cardíaco y consumo de oxígeno en los pacientes sépticos, conducta que se adoptó a partir de las observaciones que William C. Shoemaker publicó en diciembre de 1988 en Chest tras el estudio prospectivo en el que comparó los desenlaces en mortalidad de pacientes quirúrgicos de alto riesgo aleatorizados a un grupo de tratamiento con objetivos hemodinámicos supra-fisiológicos (Índice Cardíaco(CI)  $> 4.5$  L/min $\cdot$ m $^2$ , aporte de oxígeno  $DO_2 > 600$  m L/min $\cdot$ m $^2$  y consumo de oxígeno  $VO_2 > 170$  m L/min $\cdot$ m $^2$ ) vs el grupo control tratado con objetivos terapéuticos fisiológicos (Índice Cardíaco(CI)  $> 2.8 - 3.5$  L/min $\cdot$ m $^2$ , aporte de oxígeno  $DO_2 > 400 - 550$  m L/min $\cdot$ m $^2$  y consumo de oxígeno  $VO_2 120 - 140$  m L/min $\cdot$ m $^2$ ) que se consideraban standard de práctica hasta el momento (45), todo ello a partir de los estudio exploratorios de Shoemaker, Schuster, Osborne y Prakash, que posteriormente serían comprobadas de forma prospectiva por Klaus B. Hankeln y cols. concluyendo que los pacientes que sobrevivían a los estados de choque en estados postoperatorios y por condiciones no quirúrgicas tendían a tener valores más altos de índice cardíaco y consumo de oxígeno (46–52). Todas estas observaciones, que fueron posibles gracias a la nueva era de monitoreo hemodinámico invasivo que inició con el desarrollo del catéter de arteria pulmonar por Harold James Charles Swan, William Ganz, Roberto Donoso y cols. en 1970 (53–56), recibieron gran difusión y popularidad en el medio científico en los años 70' y 80' gracias a los trabajos germinales de William C. Shoemaker y cols. que definieron la tendencia de llevar a los pacientes a objetivos supra-fisiológicos como objetivo terapéutico desde el punto de vista hemodinámico en los pacientes críticos, lo que con el tiempo se popularizaría como terapia orientada a metas (57–60).

En los primeros años de la década del 90 los pocos ensayos controlados aleatorizados que pusieron a prueba dicha intervención arrojaban resultados conflictivos: los 2 estudios que analizaban su utilidad

en pacientes quirúrgicos mostraban una disminución significativa en la mortalidad con dicha terapia (45,61). Por el contrario, en pacientes sépticos y en grupos mixtos de pacientes no quirúrgicos 2 estudios no mostraban diferencias significativas en la mortalidad (62,63) y otro parecía mostrar un efecto protector sin significancia estadística (64).

En 1995 Gattinoni y cols. diseñaron un estudio controlado aleatorizado multicéntrico para poner a prueba la hipótesis que aseguraba que llevar a los pacientes críticos a objetivos supra-normales de índice cardíaco mejoraba la sobrevida vs buscar llevarlos a niveles fisiológicos de  $SvO_2 > 70\%$  (una intervención mucho más sencilla, con un objetivo terapéutico mucho más fácil de alcanzar (62–64)), concluyendo que la mencionada terapia orientada a metas supra-fisiológicas no disminuía la morbimortalidad en pacientes críticos (65), contrario a lo que reportó Fleming en pacientes con trauma severo (66).

El primer intento por graduar la gravedad de la enfermedad a lo largo del espectro de la sepsis fue publicado por Bone y cols. en 1987 para un ensayo clínico que evaluaba el uso de altas dosis de corticoides en el tratamiento de la sepsis grave y el choque séptico (67).

En 1994 Beal y Cerra, en un esfuerzo por clarificar los términos que por entonces abundaban en la literatura médica relacionada con la sepsis, unificaron los estados de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), sepsis, “sepsis severa” y disfunción orgánica múltiple, cuya definición se estandarizó en el consenso Sepsis 1 (40), como parte de un continuo de alteraciones en los sistemas orgánicos luego de una lesión significativa de origen infeccioso (68), que llevaría a la disfunción orgánica múltiple (*MODS*) (69,70), que en sus inicios fue descrita por Tinley et al como “Disfunción orgánica secuencial al inicio de los años 70’ en los postoperatorios de aneurismectomías aórticas abdominales complicadas . Eventualmente se podría prevenir la progresión de tal proceso tras su reconocimiento temprano y tratamiento oportuno. La estrategia de Terapia Temprana Dirigida por Metas EGDT (*Early Goal Directed Therapy*) descrita por Rivers y cols. en su estudio publicado en 2001 en NEJM ( $PVC \geq 8 - 12$  mmHg,  $PAM \geq 65$  mmHg,  $SvO_2 \geq 70\%$ ) en su época representó un avance significativo con respecto a los objetivos definidos previamente como terapia standard ( $PVC \geq 8 - 12$  mmHg,  $PAM \geq 65$  mmHg y  $GU \geq 0.5$  cc/Kg/h) que conllevó una disminución en la mortalidad intrahospitalaria a 28 días de 46.5% a 30.5% en el grupo al que se trató con el protocolo EGDT (con el uso de líquidos endovenosos, vasopresores, inotrópicos y transfusión de hemoderivados) durante por lo menos 6 horas (71). El histórico estudio de Rivers se ha citado más de 8000 veces en la literatura médica (72). Posteriormente, el mismo Rivers en 2001, partiendo de las observaciones acerca de la historia natural del SIRS obtenidas por Rangel-Frausto en su estudio prospectivo publicado en JAMA en 1995 (73), definió las críticas “horas de oro” como el periodo en

el que ocurre una transición del estado inicial de respuesta inflamatoria sistémica a una condición más grave que puede progresar a sepsis severa y choque séptico (71). En buena parte de los pacientes, estas “horas de oro” transcurren en el servicio de urgencias (74,75). Con los subsecuentes avances en la terapéutica, la mortalidad global en sepsis ha tenido una tendencia a la disminución, aún pese a la falta de desarrollo de nuevos antimicrobianos y la emergencia de resistencia antimicrobiana en constante aumento (76).

En 2003, expertos en cuidado crítico y enfermedades infecciosas, en representación de 11 organizaciones internacionales, desarrollaron la guía con una serie pautas para el manejo de la sepsis grave y el choque séptico bajo el auspicio de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, un esfuerzo internacional para aumentar la conciencia global de tal problemática y mejorar los resultados en la “*sepsis grave*” (77).

En los años posteriores se ha reconocido ampliamente la importancia de la detección temprana de la sepsis y el choque séptico(78) y la reanimación hídrica intensiva como parte de los componentes codificados en la campaña internacional Sobreviviendo a la Sepsis (SSC, *Surviving Sepsis Campaign*), que inició en 2002 y en los siguientes 5 años logró una disminución del 25% en el riesgo relativo de mortalidad por sepsis, con resultados entre 7 y 10% mejores en los centros con mejor adherencia y mayor tiempo de participación en la iniciativa, tal como lo demostró Mitchell M. Levy en su artículo especial publicado en *Critical Care Medicine* de enero de 2015 (79). Los resultados del metaanálisis publicado por Alan E Jones en *Critical Care Medicine* en octubre de 2008 también habían indicado un beneficio de supervivencia asociado con el uso de una estrategia de reanimación cuantitativa temprana aplicada a poblaciones heterogéneas de pacientes con sepsis (80).

Desde su edición inicial en 2004 (77), las guías SSC han tenido 5 ediciones: 2004, 2008, 2012, 2016 y 2021. Las directrices de consenso internacional de la Campaña Sobreviviendo a la sepsis recomiendan un tratamiento basado en protocolos que utilice reanimación cuantitativa (término que se refiere al uso de un protocolo explícito que apunte a objetivos fisiológicos o de laboratorio predefinidos que se deben lograr dentro de las primeras horas) (81). Adicionalmente las guías SSC hacen énfasis en el reconocimiento temprano y control del foco infeccioso, junto con la administración apropiada y oportuna de antibióticos (82).

Los parámetros a los que debe apuntar la reanimación cuantitativa de la sepsis siguen siendo objeto de estudio. En general, se acepta que los objetivos hemodinámicos deben incluir alguna medida de la adecuación de la precarga cardíaca, como la presión venosa central, una medida de la presión de perfusión, como la presión arterial media y otra medida de la efectividad del aporte de oxígeno a los

tejidos, que se ha debatido entre la determinación del aclaramiento del lactato y la medición de saturación venosa central o mixta de oxígeno, como indicador del equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno tisular (81).

## PARALELISMO ENTRE LA EVOLUCIÓN DE LA DEFINICIÓN Y EL TRATAMIENTO

Paralelamente al avance en la comprensión fisiopatológica de la sepsis, las estrategias para su tratamiento han evolucionado continuamente (28,83). 10 años después de la publicación del consenso sepsis 1, en diciembre de 2001 se celebró en Washington, DC, EE.UU., la conferencia Sepsis 2, consenso de 29 expertos de Europa y EEUU bajo los auspicios de la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), la *European Society of Intensive Care Medicine*, el *American College of Chest Physicians* (ACCP), la *American Thoracic Society* y las *Surgical Infection Societies*, y posteriormente se presentó un informe resumido en la reunión de la SCCM en San Diego, California, EE.UU. En esta conferencia se decidió restar importancia a los criterios simples (el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS) propuestos en el mencionado consenso sepsis 1 de la SCCM y la ACCP de 1991 (34). El problema con el concepto de SIRS ha sido que los criterios necesarios para un "diagnóstico" de SIRS se basan en anomalías menores de dos de cuatro parámetros: temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o PCO<sub>2</sub> y recuento de glóbulos blancos (temperatura corporal superior a 38 °C o inferior a 36 °C, frecuencia cardíaca superior a 90/min, hiperventilación evidenciada por una frecuencia respiratoria superior a 20/min o una PaCO<sub>2</sub> inferior a 32 mmHg y recuento de glóbulos blancos superior a 12 000 células/ $\mu$ l o inferior a 4000/ $\mu$ l) (40), y estas condiciones se cumplen en la mayoría de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante su estancia, así como en muchos individuos "no sépticos" al final del día (84). Según esta definición, la sepsis corresponde a la presencia de SIRS más infección (40), sin embargo, se ha encontrado que hasta 1 de cada 8 pacientes con sepsis "grave" admitidos a UCI en Australia y Nueva Zelanda no cumplían con tal mínimo de 2 criterios de SIRS y en consecuencia no encajarían en tal definición (85,86). Adicionalmente, la infección rara vez se confirma microbiológicamente cuando se inicia el tratamiento; incluso cuando se completan las pruebas microbiológicas, los cultivos resultan positivos solo en el 30% al 40% de los casos (87,88); cabe mencionar que otras fuentes indican hemocultivos positivos en hasta el 60 (89) – 70% (90) de los casos de sepsis. Por lo tanto, cuando se evalúa y se informa la epidemiología de la sepsis, la operacionalización implicará necesariamente indicadores como el inicio de antibióticos o una probabilidad de infección determinada clínicamente (8).

Atendiendo al bajo poder de discriminación asociado a la baja especificidad de dichos criterios, el consenso Sepsis 2, buscó un cambio de foco al considerar que la sepsis se revelaba mediante una larga lista de anomalías, incluidas las cuatro variables SIRS, además de otros signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección. En última instancia, este esquema buscaba codificar los hallazgos físicos y de laboratorio que llevan a un médico experimentado a concluir que un paciente infectado “parece séptico”, considerando que los hallazgos indicativos de disfunción orgánica temprana podrían ser los primeros síntomas que notan los médicos al realizar dicha evaluación (34). Es importante destacar que, si bien ninguno de estos signos por sí solo es específico de la sepsis, la presencia de alteraciones que no se podrían explicar fácilmente por otras causas podría indicar la posibilidad de una respuesta séptica (34).

Más recientemente, en 2016, los autores del consenso Sepsis 3, encuentran como limitaciones de las definiciones previas: un enfoque excesivo en la inflamación, la visión previa de la historia natural de la sepsis a través de un modelo engañoso que afirma que la sepsis sigue un proceso continuo que va desde la sepsis grave hasta el shock, la especificidad y sensibilidad inadecuadas de los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la abundancia de múltiples definiciones y terminologías para la sepsis, el shock séptico y la disfunción orgánica, que genera discrepancias en la medición de la incidencia y la mortalidad. Adicionalmente concluyeron que el término sepsis grave era redundante y por tanto aconsejaron no continuar usándolo (8).

Las críticas a los criterios Sepsis-3 han incluido una capacidad discriminatoria deficiente, especialmente en pacientes con enfermedades graves, y se han encontrado diferentes tasas de mortalidad en pacientes a los que se les diagnosticó sepsis mediante los criterios Sepsis-2 pero no mediante los criterios Sepsis-3, y viceversa (91,92).

Dentro la evolución histórica de la terapéutica en este campo, las primeras recomendaciones unificadas de tratamiento que se vislumbraron a partir de la icónica conferencia de New Horizons en 1985 incluyeron: el diagnóstico temprano, el inicio de la terapia antibiótica cuando el beneficio superara el riesgo, la identificación temprana y control del foco infeccioso, la expansión del volumen intravascular tan pronto como sea posible con el fin de mejorar la entrega de oxígeno y de esta forma prevenir el desarrollo del choque séptico, el monitoreo hemodinámico invasivo y el mantenimiento de un índice cardíaco un 50% por encima de lo normal (para suplir los requerimientos metabólicos aumentados) por medio del uso de dopamina o dobutamina y, solo en caso de persistir con hipotensión tras el soporte inotrópico, iniciar noradrenalina (41).

Con el objetivo de sensibilizar a los profesionales de la salud, los gobiernos, los organismos de salud y financiación y el público en general sobre la alta frecuencia y mortalidad asociadas a la sepsis, en el congreso anual de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) en octubre de 2002, la recién formada Campaña Sobreviviendo a la Sepsis emitió su “Declaración de Barcelona”, un llamado a la acción contra la sepsis como una de las principales causas de muerte en la unidad de cuidados intensivos (UCI). *Surviving Sepsis Campaign* se lanzó entonces con el objetivo de aprovechar el apoyo de los gobiernos, las agencias de salud, el público y otros profesionales de la salud para reducir la mortalidad relativa de la sepsis en un 25% en los siguientes 5 años (93). Dentro de su plan de acción se planteó como objetivos: Mejorar el diagnóstico temprano y preciso de la sepsis mediante el desarrollo de una definición clara y clínicamente relevante de la sepsis y su difusión en la comunidad científica; aumentar el uso de tratamientos e intervenciones adecuados difundiendo la gama de opciones de atención e instando a su uso oportuno; fomentar la educación de todos los profesionales vinculados a la atención de pacientes con sepsis a través de la promoción del liderazgo, apoyo e información sobre todos los aspectos del manejo de la sepsis, incluidos el diagnóstico, los tratamientos e intervenciones, y los estándares de atención; proporcionar un marco para mejorar y acelerar el acceso a los cuidados post-UCI y asesoría a los pacientes con sepsis; reconociendo la necesidad de contar con guías de referencia aceptadas y adoptadas a nivel local en todos los países, iniciando el desarrollo de directrices globales que pudieran ser aplicadas por el médico tratante a la cabecera del paciente (93).

Las recomendaciones clave enunciadas en la primera edición de SSC (77) incluyen: reanimación temprana del paciente séptico dirigida a objetivos durante las primeras 6 horas después del su reconocimiento; estudios diagnósticos apropiados para determinar los organismos causales antes de comenzar con antibióticos; administración temprana de terapia con antibióticos de amplio espectro; reevaluación de la terapia antibiótica de acuerdo a los datos microbiológicos y clínicos para limitar la cobertura, cuando sea apropiado; antibioticoterapia con una duración habitual de 7 a 10 días guiada por la respuesta clínica; control del foco con atención al balance riesgo-beneficio; equivalencia de reanimación con cristaloides y coloides; reto de fluidos para restablecer la presión media de llenado sistémico; preferencia de la noradrenalina como vasopresor (para entonces también se recomendaba el uso de dopamina); uso cauteloso de vasopresina; evitar la administración de dopamina en dosis bajas para protección renal; consideración de terapia inotrópica con dobutamina en algunas situaciones clínicas; evitar orientar las intervenciones hacia metas supra-normales de suministro de oxígeno como objetivo de la terapia; terapia con esteroides en dosis de estrés para el choque séptico; uso de proteína C activada recombinante en pacientes con sepsis grave y alto riesgo de muerte; terapia transfusional restrictiva (en ausencia de enfermedad coronaria) buscando la resolución de la

hipoperfusión tisular con el objetivo alcanzar una concentración de hemoglobina de 7-9 g/dl; uso apropiado de plasma fresco congelado y plaquetas; ventilación con estrategia de volumen corriente bajo y limitación de la presión de meseta inspiratoria para manejo de la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda; aplicación de una cantidad mínima de presión positiva al final de la espiración en lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda; posición de cama semisentado a menos que esté contraindicada; protocolos para la sedo/analgesia y su destete, usando sedación en bolos intermitentes o sedación por infusión continua con interrupciones/aligeramiento diario; evitar los bloqueadores neuromusculares, si es posible; mantenimiento de la glucemia <150 mg/dL después de la estabilización inicial; equivalencia de la hemofiltración veno-venosa continua y la hemodiálisis intermitente; falta de utilidad del uso del bicarbonato para pH >7,15; uso de profilaxis de la trombosis venosa profunda y úlceras por estrés; y consideración de la limitación del soporte cuando sea apropiado (77).

En los años posteriores al 2000, rondó cierto escepticismo acerca de la terapia EGDT (94–96). Pese a que Rivers y cols. habían informado que la estrategia EGDT reducía la mortalidad hospitalaria en pacientes que acudían al departamento de emergencias (ED) con sepsis grave y choque séptico del 46,5 al 30,5 %, y aun a pesar de su incorporación en las pautas de la Campaña Sobreviviendo a la sepsis (77,97) y en estudios de controles históricos no aleatorizados que indicaban beneficios (98,99), la adopción de la terapia EGDT no era una práctica generalizada (100–102). En la literatura médica de entonces se discutía si los hallazgos de Rivers, a partir de un estudio monocéntrico, eran generalizables a otros entornos, teniendo en cuenta la complejidad del protocolo y los hallazgos contradictorios en cuanto al efecto sobre la mortalidad (103,104). En medio de tal panorama se suscitaban opiniones divididas acerca de la aplicabilidad de la estrategia EGDT (98,105–109). Dichas preocupaciones y el interés por encontrar estrategias de tratamiento que realmente impactaran positivamente los desenlaces en favor de los pacientes en la “práctica real” más allá de las experiencias individuales no despojadas de conservatismo o incluso arrogancia (110) motivaron el diseño de 3 estudios aleatorizados multicéntricos independientes financiados con fondos gubernamentales en los EEUU (ProCESS: [atención protocolizada para el shock séptico temprano] primer reclutamiento en marzo de 2008), Australasia (ARISE: [reanimación en Australasia en la evaluación de la sepsis] primer reclutamiento en octubre de 2008) y Reino Unido (ProMISe [gestión protocolizada en la sepsis] primer reclutamiento en febrero de 2011), teniendo en cuenta la variabilidad en la práctica médica en este complejo campo en los diferentes continentes, con la ventaja de haber armonizado los elementos clave del diseño por acuerdo pre-planificado de los 3 grupos de investigadores para facilitar la comparación de los datos obtenidos (111). Dichos estudios (ProCESS,

ARISE y ProMISe) cuestionaron los elementos de la entonces controversial estrategia EGDT y no la encontraron superior en cuanto a la reducción de la mortalidad (82,112,113).

El Estudio ProCESS (*Protocolized Care for Early Septic Shock*), publicado en 2014 en NEJM, con un diseño multicéntrico, reclutó 1341 pacientes en 31 centros en EE. UU. y no encontró diferencias significativas en el desenlace primario de mortalidad intrahospitalaria a 60 días al comparar el manejo protocolizado basado en la estrategia EGDT con la terapia standard y el tratamiento usual, aún luego de limitar el análisis al tercio de pacientes con mayor gravedad, teniendo en cuenta que la cohorte de Rivers tenía una gravedad mayor que la cohorte ProCESS (112). También cabe resaltar dentro de las conclusiones del grupo ProCESS no se encontró un beneficio significativo en la cateterización venosa central y el monitoreo hemodinámico invasivo por medio del catéter de Swan-Ganz como estrategia mandatoria en todos los pacientes (112).

El estudio prospectivo aleatorizado de grupos paralelos ARISE (*Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation*), publicado en NEJM en 2014, analizó durante cerca de 5 años a 1600 pacientes que acudieron al departamento de urgencias con shock séptico temprano a 51 centros (principalmente en Australia o Nueva Zelanda), asignados aleatoriamente a recibir terapia EGDT v atención habitual. El desenlace primario fue la mortalidad por todas las causas dentro de los 90 días posteriores a la aleatorización. Se logró recuperar datos de resultados primarios para más del 99% de los pacientes. Los pacientes del grupo EGDT recibieron un mayor volumen medio de líquidos intravenosos en las primeras 6 horas después de la aleatorización que los del grupo de atención habitual ( $1964 \pm 1415$  ml frente a  $1713 \pm 1401$  ml) y tenían más probabilidades de recibir infusiones de vasopresores (66,6% frente a 57,8%), transfusiones de glóbulos rojos (13,6% frente a 7,0%) y dobutamina (15,4% frente a 2,6%) ( $P < 0,001$  para todos los comparadores). Se produjeron 147 muertes en el grupo EGDT y 150 en el grupo de atención habitual, con tasas de muerte de 18,6% y 18,8%, respectivamente (diferencia de riesgo absoluto con EGDT frente a atención habitual,  $-0,3$  puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%,  $-4,1$  a  $3,6$ ;  $P = 0,90$ ). No hubo diferencias significativas en el tiempo de supervivencia, la mortalidad hospitalaria, la duración del soporte orgánico o la duración de la estancia hospitalaria, con lo que los investigadores concluyeron que la terapia EGDT no se asocia con una disminución en la mortalidad (113). Adicionalmente mencionan dentro las conclusiones que, si bien sus resultados difieren del estudio original de Rivers, concuerdan con los estudios previos que muestran que las conclusiones obtenidas a partir de estudios monocéntricos con muestras pequeñas tienen riesgo de sesgos que podrían inflar el tamaño de los efectos, que no podrían ser replicados en estudios multicéntricos de mayor tamaño, sugiriendo que la inclusión de la estrategia EGDT en las guías internacionales para el manejo de la sepsis es cuestionable (114).

El tercero de dichos estudios diseñados con el objetivo de poner a prueba la hipótesis de Rivers acerca de la superioridad del protocolo EGDT es el estudio ProMISe, un ensayo aleatorizado pragmático con un análisis de costo-efectividad integrado en 56 servicios de urgencias del sistema de salud de Inglaterra publicado en 2015 (un año después que ProCESS y ARISE). Los 1260 pacientes reclutados fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia EGDT (protocolo de reanimación de 6 horas) o atención habitual. El desenlace primario fue la mortalidad por cualquier causa a los 90 días. Los desenlaces secundarios fueron: la puntuación SOFA (115) a las 6 horas y 72 horas, requerimiento de soporte cardiovascular avanzado, respiratorio avanzado o renal y el número de días en los primeros 28 días después de la aleatorización que estuvieron libres de dicho soporte, la duración de la estancia en el departamento de urgencias, la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el hospital, la duración de la supervivencia, la mortalidad por cualquier causa a los 28 días, al alta hospitalaria y al año, la calidad de vida relacionada con la salud (medida a través del cuestionario de cinco niveles *European Quality of Life – 5 Dimensions* [EQ-5D]) y, finalmente, el uso de recursos y costos a los 90 días y al año. Los eventos adversos fueron monitoreados hasta 30 días (82).

Como resultado del estudio, la mortalidad a los 90 días no fue significativamente diferente en los dos grupos, con muertes reportadas en 184 de 623 pacientes (29,5%) en el grupo EGDT versus 181 de 620 pacientes (29,2%) en el grupo de atención habitual, con un riesgo relativo no ajustado en el grupo EGDT de 1,01 (IC del 95%, 0,85 a 1,20;  $P = 0,90$ ), para una reducción del riesgo absoluto de  $-0,3$  puntos porcentuales (IC del 95%,  $-5,4$  a  $4,7$ ). Después ajustarlo a las condiciones basales, el odds ratio fue de 0,95 (IC del 95%, 0,74 a 1,24;  $P = 0,73$ ) (82). La puntuación media de SOFA (115) a las 6 horas, la proporción de pacientes que recibieron asistencia cardiovascular avanzada y la mediana de duración de la estancia en la UCI fueron significativamente mayores en el grupo EGDT que en el grupo de atención habitual. Ningún otro resultado secundario fue significativamente. No hubo diferencia significativa en la duración de la supervivencia entre los dos grupos ( $P = 0,63$  por la prueba de log-rank; razón de riesgo ajustada, 0,94, IC del 95%, 0,79 a 1,11;  $P = 0,46$ ) Las puntuaciones medias de EQ-5D y los AVAC (*QALYs*) fueron similares en los dos grupos. El costo promedio fue mayor en el grupo EGDT (£12,414 [US \$17,647]) que en el grupo de atención habitual (£11,424 [US \$16,239]), pero la diferencia no fue significativa ( $P = 0,26$ ). El beneficio neto incremental para el grupo EGDT en comparación con la atención habitual fue negativo y similar en los subgrupos preespecificados y los escenarios alternativos que se consideraron en los análisis de sensibilidad. La probabilidad de que la terapia EGDT fuera costo-efectiva fue inferior al 20%. Con todo esto los investigadores concluyeron que no hay una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria con el uso de la estrategia EGDT, si bien muchos aspectos del tratamiento inicial de la sepsis han cambiado desde la publicación del estudio de Rivers, y al momento del estudio la mortalidad global

por sepsis había disminuido con respecto a lo reportado en la época de la publicación del estudio de Rivers (71).

El fracaso de estos 3 estudios en replicar los resultados de Rivers (71) posiblemente se podría explicar al menos en parte debido la modificación en los estándares de tratamiento aplicados al grupo control secundaria al cambio de actitud hacia el tratamiento agresivo temprano de la sepsis en los últimos años, que ha llevado a una mejoría en el pronóstico de los pacientes. Cabe resaltar que en los grupos de control de los ensayos ARISE y ProCESS los pacientes recibieron alrededor de 2500 ml de líquido antes de la aleatorización y en el ensayo ARISE, la diferencia media entre los grupos en la administración de líquidos, si bien estadísticamente significativa, fue de apenas 220 ml ( $1964 \pm 1415$  frente a  $1713 \pm 1401$  ml), lo que hace evidente que ambos grupos se beneficiaron de una reanimación adecuada. Lo mismo podría decirse de otras intervenciones agresivas, como el uso de un catéter venoso central que en ARISE se utilizó en el 62 % y en el ProCESS en el 57.9% de los pacientes de control (116). En las primeras 6 horas del ensayo ProCESS, los pacientes del grupo de atención habitual recibieron vasopresores y al 76,1 % se le administraron antibióticos intravenosos (que aumentaron al 96,9 % posteriormente). En otras palabras, los pacientes del grupo de atención habitual recibieron, en general, un tratamiento acorde con los paquetes de la Campaña de supervivencia a la sepsis, gracias a la contribución histórica de Rivers (117). También es de resaltar que al momento de la aleatorización de los 3 estudios armonizados mencionados, las condiciones de la población habían cambiado con respecto a la población analizada en el histórico estudio Rivers, por cuanto la edad media de los pacientes críticos ha aumentado paralelamente al incremento en la esperanza de vida de la población general (118,119).

El valor de la EGDT y la SSC (*Surviving Sepsis Campaign*) como hitos en la historia del manejo de la sepsis ha sido su capacidad para difundir la conciencia sobre la importancia de la intervención temprana sin que esto implique el cumplimiento de un algoritmo rígido, sino que, sin perder de vista la importancia de la reanimación hídrica temprana y el control oportuno de la fuente, se adapte a los continuos avances en la monitorización y terapéutica en este campo. Los resultados de los ensayos posteriores no deben interpretarse de manera nihilista como un fracaso del *bundle* de reanimación, sino como una invitación a encontrar nuevos objetivos terapéuticos y de seguimiento (116). Por ello, la atención moderna de los pacientes con sepsis no debería implicar la adherencia forzosa un protocolo rígido ni el abandono universal de los principios de reconocimiento y temprano que revolucionaron el cuidado de los pacientes con sepsis tras el advenimiento de la EGDT, sino que los médicos deberían tener en cuenta las particularidades de la fisiología de cada paciente al decidir en la justa medida en la que deben atender a los principios derivados de la EGDT (72). Como resultado

de los 3 mencionados estudios, la opinión consensuada de los expertos indica que ya no es necesaria la colocación rutinaria o protocolizada de catéteres venosos centrales y la medición de PVC en todos los pacientes con sepsis. Si persiste la evidencia clínica de hipoperfusión a pesar de una adecuada reanimación con líquidos, los médicos deberían considerar la posibilidad de realizar un control hemodinámico adicional para ayudar a guiar el tratamiento. El tipo específico de control debe basarse en las habilidades y los recursos locales y puede incluir la medición de ScvO<sub>2</sub> y PVC en casos seleccionados(72), si bien las guías para el monitoreo hemodinámico de los pacientes en estado de choque circulatorio han tenido un proceso de evolución desde su primera edición tras la reunión consensuada en París en 2006 (120) con el fin de incluir progresivamente las técnicas de monitorización de la precarga y la respuesta a los fluidos (variación de la presión del pulso, variación del volumen sistólico), la evaluación de la función miocárdica mediante ecocardiografía (menos invasiva y propensa a complicaciones que la cateterización de la arteria pulmonar) y la microcirculación regional (121).

## FACTORES PRONÓSTICOS

Se han identificado ciertos factores predictores de desenlaces adversos. Uno de los instrumentos más validados para tal fin es el SOFA score (115,122), que evidencia el proceso secuencial de disfunción orgánica en los pacientes sépticos. Los pacientes con una puntuación SOFA de 2 o más tienen un riesgo de mortalidad general de aproximadamente el 10 % en una población hospitalaria general con sospecha de infección (123), mayor que la tasa de mortalidad general del 8,1 % para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (124), una afección reconocida por la comunidad médica como potencialmente letal. Dependiendo del nivel de riesgo inicial de un paciente, una puntuación SOFA de 2 o más identificó un riesgo de morir de 2 a 25 veces mayor en comparación con los pacientes con una puntuación SOFA menor de 2 (123). La evaluación secuencial de la disfunción orgánica durante los primeros días de ingreso en la UCI por medio de este score ha demostrado ser un buen indicador pronóstico. Tanto la puntuación media como la más alta de la escala SOFA son predictores particularmente útiles del desenlace de mortalidad. Se ha observado que, independientemente de la puntuación inicial, un aumento de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50% (119). El SOFA se ha comparado contra otros scores y se encontró un desempeño equivalente al del LODS score (Logistic Organ Dysfunction Score) y mayor precisión diagnóstica y capacidad de predicción que la escala SIRS (123,125).

Se han diseñado scores que permiten la predicción de desenlaces desde antes de disponer de los resultados paraclínicos necesarios para el cálculo de otros scores (v.g. SOFA). Tal es el caso del quickSOFA (qSOFA), que incluye: frecuencia respiratoria de 22/min o más, estado mental alterado o presión arterial sistólica de 100 mmHg o menos. Aquellos pacientes con una puntuación mayor a 2 en dicho score pueden identificarse rápidamente como pacientes con mayor probabilidad de tener desenlaces adversos típicos de la sepsis (estancia prolongada en UCI y muerte) (8). Posteriormente se encontró que el qSOFA tiene una menor precisión pronóstica para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos a la UCI y se confirmó que el SOFA tiene una mayor precisión que el qSOFA y el SIRS (126,127).

Pese a que la edad se incluye como variable independiente en muchos scores pronósticos, como APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (128), APACHE III (129) y SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) (130), numerosos estudios han sugerido que el pronóstico de los pacientes críticos no se correlaciona únicamente con la edad, sino que también tiene relación con la gravedad de la enfermedad, valores bajos de índice de masa corporal (IMC), valores bajos de albúmina, deterioro funcional (AVD, AIVD), deterioro cognitivo (SPMSQ), antecedentes de deterioro cognitivo, antecedentes de encamamiento y presencia de úlceras por presión, falla renal, entre otros (131–135). Algunos estados patológicos como el EPOC, el cáncer(136), la cirrosis (137) y el VIH/SIDA (138) se han correlacionado con un aumento en el riesgo de sepsis y disfunción multiorgánica (87). Otras patologías como la diabetes mellitus han mostrado una relación más complicada con la sepsis y la disfunción multiorgánica con un aparente aumento en el riesgo de infección, pero menor tasa de falla ventilatoria asociada a la sepsis (139). Adicionalmente se ha visto correlación entre los hábitos y los desenlaces adversos relacionados con la sepsis, por ejemplo, se ha observado una mayor mortalidad en consumidores de alcohol y cigarrillo (140–142), y una mejor modulación de la respuesta inflamatoria con disminución de la mortalidad en modelos animales de actividad física regular (143).

Otro factor que se ha correlacionado con la mortalidad hospitalaria en choque séptico es el foco de infección. El estudio publicado por Aleksandra Leligdowicz en 2014 informó que el sitio de infección está asociado con la mortalidad, aún después de controlarlo por microorganismo, siendo el riesgo de muerte más alto para las infecciones intraabdominales y más bajo para las infecciones del tracto urinario (144).

## INTERVENCIONES MODIFICADORAS DE LA MORTALIDAD

Pese a los avances en la comprensión fisiopatológica de las complejas interacciones entre el huésped, el patógeno y el medioambiente y la formulación de nuevas estrategias terapéuticas, la mortalidad por sepsis no ha tenido la disminución prevista por la campaña internacional Sobreviviendo a la Sepsis (93,145,146).

Pese a los avances en la investigación básica y los ensayos preclínicos de moléculas candidatas “*anti-sepsis*” aún no se ha encontrado un tratamiento específico que logre modificar el proceso fisiopatológico subyacente y, por lo tanto, el manejo de los pacientes se basa principalmente en el reconocimiento temprano que permita iniciar rápidamente las medidas terapéuticas apropiadas, incluyendo el inicio temprano de antibióticos apropiados, las medidas de control del foco y la reanimación con líquidos intravenosos y fármacos vasoactivos cuando sea necesario (87).

El *standard* de tratamiento inicial de referencia para la sepsis continúa siendo el conjunto de *bundles* (paquetes de atención) de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (147): (I) Dentro de las primeras 3 horas del diagnóstico de sepsis: (1) medir el nivel de lactato sérico, (2) obtener hemocultivos (antes de iniciar la antibióticoterapia), (3) iniciar dicha terapia con antibióticos de amplio espectro y (4) administrar al paciente 30 ml/kg de cristaloides en bolo para pacientes hipotensos o con un nivel elevado de lactato sérico. (II) Dentro de las primeras 6 horas: (1) iniciar vasopresores para la hipotensión refractaria a la reanimación con volumen, con el objetivo de mantener una presión arterial media mayor de 65 mm Hg, (2) reevaluar el estado del volumen intravascular y (3) volver a medir el lactato si el lactato inicial estaba elevado (147). Levy y cols., analizando a una base de datos de cerca de 30 000 pacientes en un periodo de 7.5 años, demostraron en 2015 que estas intervenciones reducen notablemente la mortalidad y de allí se obtuvo la base de la primera métrica de calidad para la sepsis del Foro Nacional de Calidad de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid en EEUU (79).

Si bien no existen dudas sobre la importancia de la terapia con líquidos como piedra angular del tratamiento de la sepsis, desafortunadamente, no existe un *gold standard* para monitorear lo que constituye una reanimación hídrica adecuada (117). Pese a que importantes publicaciones han demostrado las limitaciones de la PVC como un sustituto del volumen intravascular (148), la tendencia de la PVC puede ser útil en algunos pacientes, teniendo en cuenta que la medición aislada de la PVC como un marcador del volumen sanguíneo circulante no tiene una buena precisión diagnóstica, puesto que la PVC se correlaciona de manera precisa con la *compliance* del ventrículo derecho que con el estado del volumen (117).

Con respecto a los objetivos de la reanimación volumétrica, el ensayo EGDT de Rivers definió originalmente como objetivo una presión arterial media de más de 65 mmHg (con base en los trabajos

de LeDoux (149) y Bourgoin (150) en 200 y 2005 respectivamente) y de tal forma fue adoptado por los paquetes de la Campaña de supervivencia a la sepsis y los indicadores de calidad de los sistemas de salud de EEUU, sin embargo, hay una relativa escasez de literatura que sugiera cuál debería ser el objetivo de presión arterial en el tratamiento de la sepsis (117). Para abordar esto, el ensayo SEPSISPAM (*Sepsis and Mean Arterial Pressure*) evaluó la relación entre el objetivo de presión arterial media y la mortalidad hospitalaria por sepsis. Se aleatorizó un total de 776 pacientes a reanimación con un objetivo de presión arterial media de 65 - 70 mmHg en un grupo y de 80 - 85 mmHg en el otro y no encontraron diferencias significativas en el desenlace de mortalidad a los 28 días, que osciló entre el 34,0 % y el 36,6 %. Adicionalmente encontraron que la incidencia de fibrilación auricular *de novo* fue mayor en pacientes con presión arterial media más alta, mientras que los pacientes con hipertensión crónica requirieron menos terapia de reemplazo renal si se buscaba una presión arterial media más alta (148).

Dada la compleja fisiopatología del choque séptico, que involucra vasodilatación por disminución del tono vascular, hipovolemia relativa y absoluta, disfunción miocárdica, aumento de la tasa metabólica y alteración del flujo sanguíneo regional y microvascular (151–154), con hipotensión como uno de sus correlatos clínicos (155). En consecuencia, la noradrenalina como agonista alfa 1 y beta 1, por su capacidad de aumentar el tono vascular y la contractilidad hace parte de las pautas recientes de tratamiento como vasopresor de primera línea en el shock séptico (156,157). Múltiples estudios se han centrado en el uso racional de diferentes tipos de vasopresores (158–160). Sin embargo, es el momento de instauración de la terapia vasopresora, en lugar del agente específico, lo que parece ser crucial [16]. Sin embargo, los estudios que comparan diferentes agentes vasopresores no han aclarado los agentes óptimos y ninguno ha abordado el momento óptimo para su inicio (157).

Por un lado, existe el temor a administrar vasopresores en la fase temprana de reanimación en estado de shock debido al riesgo potencial de disminución del flujo en la microcirculación a través de una vasoconstricción excesiva de los vasos precapilares. Por otro lado, la hipotensión grave teóricamente podría empeorar la hipoperfusión orgánica si la presión arterial media (PAM) es inferior al límite de autorregulación del flujo sanguíneo orgánico. Los datos sobre los efectos microcirculatorios de la administración temprana de noradrenalina en pacientes con shock séptico son muy escasos debido a la dificultad para llevar a cabo dichos estudios (1). Existe evidencia a partir de estudios observacionales que evalúan el efecto de dicha intervención, como el de Georger y cols. que evaluó el efecto de la noradrenalina sobre la microcirculación evaluada mediante espectroscopia de infrarrojo cercano a nivel de la eminencia tenar en 28 pacientes con shock séptico (161). Sin embargo la evidencia de su utilidad clínica es contradictoria.

En el metaanálisis publicado por Yu y cols. en el año 2020 se encontró una disminución en la mortalidad a corto plazo, un menor tiempo hasta alcanzar la presión arterial media objetivo y un menor volumen de líquidos intravenosos dentro de las 6 h con inicio temprano de norepinefrina en pacientes con choque séptico (1).

Existe evidencia adicional a partir de un análisis basado en *propensity score* sobre el inicio temprano de norepinefrina en pacientes con shock séptico que muestra que el inicio de norepinefrina dentro de las primeras 3 horas, se asocia con un tiempo de supervivencia más prolongado y una duración más corta de la terapia con norepinefrina y la ventilación mecánica invasiva, y sugiere que podría retrasar o revertir parcialmente la disfunción orgánica (3).

En contraste, el metaanálisis más reciente al respecto, publicado por Ahn y cols. en el año 2024 (2) comparó de la administración temprana y tardía de norepinefrina en pacientes con shock séptico en doce estudios clínicos (cuatro ensayos controlados aleatorizados [ECA] y ocho estudios observacionales) que comprendían 7.281 pacientes, no encontrando diferencia significativa en la mortalidad global entre el grupo de norepinefrina temprana y el grupo de norepinefrina tardía en ECA (OR, 0,70; IC del 95%, 0,41-1,19) o estudios observacionales (OR, 0,83; IC del 95%, 0,54-1,29). En los dos ECA sin una estrategia restrictiva de líquidos que priorizaba vasopresores y volúmenes más bajos de líquidos intravenosos, el grupo de norepinefrina temprana mostró una mortalidad significativamente menor que el grupo de norepinefrina tardía (OR, 0,49; IC del 95%, 0,25-0,96). El grupo de norepinefrina temprana demostró más días libres de ventilación mecánica en estudios observacionales (diferencia de medias, 4,06; IC del 95%, 2,82-5,30). La incidencia de edema pulmonar fue menor en el grupo de administración temprana de norepinefrina en los tres ECA que informaron este resultado (OR, 0,43; IC del 95 %, 0,25-0,74). No se encontraron diferencias en los otros resultados secundarios. Con todo esto, los autores concluyen que no hay una diferencia significativa entre la administración temprana y tardía de norepinefrina en cuanto a la mortalidad global por choque séptico. Sin embargo, la administración temprana de norepinefrina pareció reducir la incidencia de edema pulmonar, y se observó una mejoría de la mortalidad en estudios sin intervenciones de restricción de líquidos, a favor del uso temprano de norepinefrina (2).

En conclusión, la evidencia disponible actualmente muestra resultados contradictorios respecto del impacto del inicio temprano de norepinefrina en pacientes con choque sobre desenlaces duros tales como la mortalidad hospitalaria a corto plazo y otros desenlaces secundarios como el requerimiento de líquidos intravenosos, la duración del soporte vasopresor, el tiempo hasta la resolución de la hipotensión y los días libres de ventilación mecánica invasiva, entre otros.

Adicionalmente la evidencia existente se basa en su mayoría en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, por lo que se requiere evidencia que soporte su uso en el servicio de urgencias, teniendo en cuenta que escasean estudios enfocados a nuestra población en Colombia y Latinoamérica.

### **3 Pregunta de investigación**

¿Cuál es asociación entre el tiempo de inicio de noradrenalina y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos atendidos en el servicio de urgencias con diagnóstico de choque séptico?

P: Pacientes adultos atendidos en el servicio de urgencias con diagnóstico de choque séptico

I: Inicio de norepinefrina temprano

C: Inicio de norepinefrina tardío

O: Mortalidad intrahospitalaria

## 4 Objetivos

### 4.1 *Objetivo general*

Determinar cuál es la asociación entre el tiempo de inicio de noradrenalina y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con diagnóstico de choque séptico.

### 4.2 *Objetivos específicos*

1. Describir las características de los pacientes adultos con choque séptico tratados con noradrenalina en un hospital universitario de Bogotá.
2. Determinar si existen diferencias en las características de los 3 grupos evaluados
3. Determinar la mortalidad en paciente adultos con choque séptico en quienes se inició norepinefrina dentro de la 1h
4. Determinar la mortalidad en paciente adultos con choque séptico en quienes se inició norepinefrina entre 1h – 3h
5. Determinar la mortalidad en paciente adultos con choque séptico en quienes se inició norepinefrina después de 3h

## 5 Formulación de hipótesis

- **H0:** No existe asociación entre el tiempo de inicio de noradrenalina en pacientes adultos con choque séptico atendidos en el servicio de urgencias y la mortalidad intrahospitalaria
- **H1:** Existe asociación entre el tiempo de inicio de noradrenalina en pacientes adultos con choque séptico atendidos en el servicio de urgencias y la mortalidad intrahospitalaria

## 6 Metodología

6.1 *Tipo de estudio*: Analítico, observacional retrospectivo.

6.2 *Población*

Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) admitidos al instituto de servicios médicos de emergencias y trauma de la Fundación Santa Fe de Bogotá en los cuales se realizó un diagnóstico de shock séptico en el servicio de urgencias y se inició noradrenalina durante el periodo de junio del 2023 a noviembre del 2024.

6.3 *Criterios de inclusión y exclusión*

Para el presente estudio se seleccionaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

6.1.1 *Criterios de inclusión*:

Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) a quienes se les diagnosticó choque séptico y se inició norepinefrina en la sala de urgencias en las primeras 24 horas de ingreso al servicio.

6.1.2 *Criterios de exclusión*:

- Pacientes con voluntad anticipada de NO reanimación
- Pacientes remitidos a otra institución
- Pacientes que hayan ingresado en ritmo de paro
- Embarazadas y población pediátrica

6.4 *Diseño de muestra*

- 6.4.1 Tamaño de muestra: 133

Teniendo en cuenta un alpha del 95%, un poder del 80%, una tasa de eventos esperada del 30% y un OR esperado de asociación de 1.7 para el inicio tardío del medicamento, se calcula una muestra de 133 pacientes.

6.5 *Muestreo*

Muestreo secuencial incluyendo todos los pacientes que cumplen criterios de inclusión hasta completar el tamaño de muestra propuesto

## 6.6 Definición y operacionalización de variables

### 6.6.1 Definiciones:

Los números al frente de cada ítem en la casilla de medición, corresponden a una asignación numérica que más adelante permite la organización de los datos; no representa una magnitud de medición de cada variable.

### 6.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
<b>Edad</b>	Años de vida cumplidos	Cuantitativa	Ordinal	Indicar número de edad en años de vida cumplidos.
<b>Genero</b>	Género al cual pertenece	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino: 1</li> <li>• Masculino: 2</li> <li>• Otro: 3</li> </ul>
<b>Mortalidad</b>	Estado de supervivencia al final del período de estudio	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vivo: 1</li> <li>• Fallecido: 1</li> </ul>
<b>Origen</b>	Foco infeccioso	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tejidos blandos</li> <li>• Pulmonar</li> <li>• Urinario</li> <li>• Endocarditis</li> <li>• Gastrointestinal</li> </ul>
<b>Tiempo de inicio de noradrenalina</b>	Intervalo de tiempo desde el diagnóstico de choque séptico	Cuantitativa	Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horas (decimales)</li> </ul>

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
	hasta la primera dosis de noradrenalina			
<b>Tiempo de diagnóstico de sepsis</b>	Tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de choque séptico	Cuantitativa	Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horas</li> </ul>

### 6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

#### RECOLECCION DE DATOS

Fuente de información: previa autorización se obtendrán las variables necesarias para la creación de la base de datos desde las historias clínicas de la institución. Instrumento de recolección de datos: se realizará la recolección de la información de la plataforma REDcap.

El registro se llevará en un vínculo de hoja de cálculo en Redcap donde se categorizará cada una de las variables y el análisis de los datos se llevará a cabo por parte de los investigadores primarios en un periodo de 4 meses

### 6.8 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No aplica para este estudio

### 6.9 Plan análisis de datos

Los datos registrados en la herramienta de recopilación se revisaron meticulosamente para evitar inconsistencias o duplicaciones, garantizando la integridad de los datos para cada tipo de variable. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de estudio utilizando distribuciones de frecuencia para las variables categóricas. Para las variables continuas, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar frente a mediana y rango intercuartil (RIC) para

distribuciones estándar y no normales, respectivamente), aplicando la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad.

Se realizaron análisis bivariados para explorar las asociaciones con el desenlace de mortalidad.

Para las variables categóricas, las diferencias en la mortalidad se determinaron mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según la distribución de los datos. Para las variables continuas, las diferencias se evaluaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según la normalidad de la distribución de los datos. Finalmente, se propuso un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística para estimar las razones de probabilidades (odds ratios) para el riesgo de muerte hospitalaria. Para el análisis, se utilizaron dos tipos de estrategias: progresiva y regresiva, según la significancia estadística de cada variable, con la variable de resultado "mortalidad". Las variables incluidas en el modelo fueron edad, sexo, lugar de la infección, momento de inicio de la noradrenalina, valor de PAFI, plaquetas, presión arterial media, coma de Glasgow (GCS), bilirrubina, creatinina, lactato y puntuación SOFA. Los modelos obtenidos con los diferentes métodos se compararon mediante un análisis de modelos anidados con la prueba de razón de verosimilitud, así como mediante el análisis del valor de AIC (AKAIKE) y el R<sup>2</sup> ajustado (coeficiente de determinación). Tras la comparación de los modelos, se seleccionó el mejor. Se construyó una curva ROC para discriminar el modelo. Finalmente, se realizó una validación interna mediante una simulación bootstrap con 1000 repeticiones. Un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el software RStudio, versión 2024.12.1+563, Copyright (C) 2025 por Posit.

### *6.10 Alcances y límites de la investigación*

#### **1. Alcances:**

- Proporcionar información relevante que podría ayudar a adaptar y mejorar las guías de manejo del shock séptico en la región, basándose en resultados obtenidos en un contexto clínico local, lo que podría ser relevante para futuras investigaciones.
- Los resultados pueden servir como base para investigaciones posteriores que aborden preguntas más específicas o que utilicen enfoques prospectivos para investigar en profundidad aspectos particulares del shock séptico en este contexto.

## 2. Límites:

- Es común encontrar datos faltantes o incompletos en estudios retrospectivos, lo que puede afectar la validez de los resultados y limitar el análisis de algunas variables clave.
- Existe la posibilidad de sesgo de información, especialmente si los datos se obtienen de registros médicos que no se llenaron de manera uniforme o precisa. Los registros pueden estar sujetos a errores de documentación.
- No puede establecer relaciones causales entre las variables. Puedes describir asociaciones, pero no puedes determinar si una variable causó directamente un resultado.

## Control de sesgos

- El sesgo de información será controlado tomando los datos de manera sistemática, ordenada y estructurada por un asistente de investigación exclusivo utilizando el instrumento de recolección de datos de manera prospectiva.
- El sesgo de observador será controlado mediante la toma directa de los datos y valores de las variables de las historias clínicas, el observador no tomará ningún valor ya que se trata de un estudio en el que no se hacen intervenciones.
- El sesgo de selección, estos se controlarán por los criterios diagnósticos de sepsis para ingreso al estudio (sepsis 3). Además, la selección de los pacientes será controlada por medio de los criterios de elegibilidad utilizados, se asegurará una muestra representativa de la población mediante el cálculo del tamaño de la muestra.

## 7 Aspectos éticos

Esta investigación se acoge a los lineamientos internacionales de conducta ética en investigación como el Código de Núremberg y el Código de Helsinki y las pautas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos establecida por el concejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias médicas (CIOMS). Además, se acoge a la normativa nacional,

principalmente a la de la resolución 8430 de octubre 4 de 1993, artículo 11. Dado su carácter que emplea el uso de registros de los datos obtenidos a través del examen clínico de rutina de los pacientes, este trabajo de investigación es considerado como investigación de riesgo mínimo; la naturaleza del estudio es retrospectivo por lo que no se harán intervenciones en la atención de los pacientes, se recolectará la información obtenida registrada en las historias clínicas.

El presente estudio es realizado por profesionales científicamente calificados, se preservarán con exactitud los datos de los resultados obtenidos, siguiendo los principios científicos de exactitud y veracidad, evitando así modificar los datos o resultados obtenidos.

En el presente estudio prevalece el respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes. No se considera que se indague sobre información sensible. Sin embargo, se manejará confidencialmente toda información obtenida y esta será manejada únicamente por el equipo investigador, por lo cual la privacidad y confidencialidad de los datos esta preservada.

En caso de encontrar anomalías en el manejo de los pacientes o desviaciones de los procedimientos clínicos estandarizados de la institución durante la revisión de las historias clínicas realizada por el grupo de investigadores, estos se dirigirán inmediatamente al departamento de investigaciones de la Fundación Santa Fe de Bogotá con el fin de comunicar lo encontrado y así poder mediante la gestión del departamento de investigaciones de la institución hacer las recomendaciones al servicio que corresponda según lo encontrado durante el análisis de información y de esta manera prevenir futuras anomalías.

Se buscará aprobación del comité de investigaciones de la institución para la autorización del manejo de datos de los pacientes y posteriormente se solicitará una dispensa para el consentimiento informado al comité de ética dado que se trata de un estudio que solo va a revisar historias clínicas.

Las garantías de privacidad y confidencialidad para el uso de datos personales están dadas en primera instancia por la aprobación por parte del comité de ética para la recolección y el uso de la base de datos, habrá confidencialidad en el tratamiento de la información obtenida ya que únicamente los investigadores tendrán acceso a ella.

#### 1.1.1. Calificación del riesgo del estudio

De acuerdo con la Resolución 008430 del Ministerio de Salud y Protección Social (Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para efectuar investigación en seres humanos en Colombia) por el diseño del estudio propuesto e implicaciones éticas derivadas, dado su carácter que emplea el

uso de registros de los datos obtenidos a través del examen clínico de rutina de los pacientes, este trabajo de investigación es considerado como investigación de riesgo mínimo.

#### 1.1.2. Método de obtención de consentimiento informado

Se buscará aprobación del comité de investigaciones de la institución para la autorización del manejo de datos de los pacientes y posteriormente se solicitará una dispensa para el consentimiento informado al comité de ética dado que se trata de un estudio que solo va a revisar historias clínicas.

#### 1.1.3. Métodos de minimización de riesgos principales en el sujeto de investigación

El estudio está centrado en análisis de datos que se toman de rutina en la institución cuando se evalúan a los pacientes como parte de su tratamiento habitual, no se hace ningún tipo de intervención adicional como parte de la investigación.

#### 1.1.4. Beneficios potenciales del estudio para el sujeto de investigación

Los participantes en el estudio no tendrán ninguna clase de beneficio en su participación ya que las evaluaciones que se realizan hacen parte de la práctica clínica habitual. Sin embargo, los resultados del estudio a largo plazo podrán ser utilizados para poder establecer intervenciones tempranas y facilitar la comunicación respecto al pronóstico vital a la familia del paciente.

### 7.1 *Equipo de investigación*

Jose Wdroo Motta Hernández, médico egresado en el año 2017 en la ciudad de Bogotá, líder de semillero de investigación durante el pregrado, con publicaciones asociada a la fecha como “Una mirada actualizada de los criterios fisiopatológicos de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos - UCI, simulación virtual del sistema de coagulación clásico y celular mediante redes de Petri aplicando

la triada de Virchow, Clinical inertia in the management of patients with post-COVID 19 neurological syndrome: a problem without current evidence, Extreme bradycardia in a case of benzodiazepine intoxication in a “body stuffer” y actualmente cursando segundo año de residencia médica de la especialidad de medicina de emergencias en la universidad del Rosario. El Dr. Jose Motta es uno de los investigadores principales de este estudio.

William Gerardo Donoso Zapata, médico egresado de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario en el año 2010 en la ciudad de Bogotá, durante el último año de pregrado de medicina cursó rotación especial en el Instituto de Genética de la Universidad del Rosario, donde participó en estudios de correlación de polimorfismos del gen con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Actualmente cursa la especialidad de Medicina de Emergencias en la Universidad del Rosario. El Dr. William Donoso es uno de los investigadores principales de este estudio.

## 7.2 *Categoría de la investigación*

- Investigación con riesgo mínimo.

## 7.3 *Población sujeta de investigación*

Pacientes adultos (> 18 años) admitidos al Instituto de Servicios Médicos de Emergencias y Trauma de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

## 7.4 *Proceso de obtención de consentimiento informado*

Por tratarse de un estudio retrospectivo donde se trabajará con la información que reposa en los archivos médicos de la Fundación Santa Fe, no es necesario el proceso de consentimiento informado dado que no involucra intervenciones sobre los sujetos.

## 7.5 *Uso de datos personales*

Se garantiza la privacidad y confidencialidad respecto a los datos personales de los sujetos participantes. Se salvaguarda la información y datos recogidos en los equipos electrónicos destinados exclusivamente para el proceso de investigación

#### *7.6 Riesgos y Beneficios*

El estudio no presenta riesgos potenciales que pudieran afectar a los sujetos de investigación o al equipo de investigadores. Beneficio como base para futuras investigaciones en el contexto de la emergencia médica tipo shock séptico.

#### *7.7 Titularidad de la información*

Titularidad de la información llevada a cabo por investigadores principales mediante mecanismo de recolección de datos, tomado de base de datos de la Fundación Santafé de Bogotá.

#### *7.8 Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación*

Los investigadores cumplen con los cuatro criterios de producción de autoría; contribuciones sustanciales al diseño de la obra, redactar el trabajo críticamente en busca de contenido intelectual, aprobación final de la versión a publicar, responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo se resuelvan adecuadamente.

## **8 Resultados**

De la población de pacientes elegibles, 176 pacientes fueron incluidos en el análisis final (Figura 1). La mortalidad hospitalaria global de la cohorte fue del 31,8 %. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad por sexo ni edad. Las infecciones más frecuentes fueron urinarias (31,2 %) y pulmonares (17,6 %) (Tabla 1). En general, la mortalidad no difirió significativamente

entre las infecciones, excepto en el foco pulmonar, que mostró una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad [odds ratio (OR) de 2,73 (IC del 95 %: 1,35-5,51)] (Tabla 1).

Table 1. Characteristics of the patients.

Variable	Survivors (%)	No Survivors (%)	OR	<i>p</i>
<b>Total (n = 176)</b>	120 (68.2)	56 (31.8)		
<b>Sex (male)</b>	60 (50.0)	21 (37.5)	0.60 (0.31–1.14)	0.165
<b>Age (median (IQ))</b>	74 (63.5–81.5)	74.5 (68–86.2)		0.663
<b>Sepsis origin (%)</b>				0.087
Urinary	47 (39.2)	12 (21.4)	0.76 (0.37–1.53)	0.445
Pulmonary	20 (16.7)	18 (32.1)	2.73 (1.35–5.51)	0.005
Gastrointestinal	21 (17.5)	12 (21.4)	3.04 (1.36–6.78)	0.006
Biliary tract	10 (8.3)	2 (3.6)	2.93 (0.57–14.92)	0.194
Soft tissues	6 (5)	4 (7.1)	11.73 (2.84–48.37)	<0.001
Abdominal	6 (5)	6 (10.7)	14.66 (4.10–52.42)	<0.001
<b>Bacteremia without focus</b>	6 (5)	0 (0)	2.08 (0.10–41.16)	0.628
Indeterminate	2 (1.7)	1 (1.8)	29.33 (2.05–418.50)	0.012
Endocarditis	1 (0.8)	1 (1.8)	88 (3.95–1958.41)	0.004
Malaria	1 (0.8)	0 (0)	39.22 (1.09–1409.1)	0.044

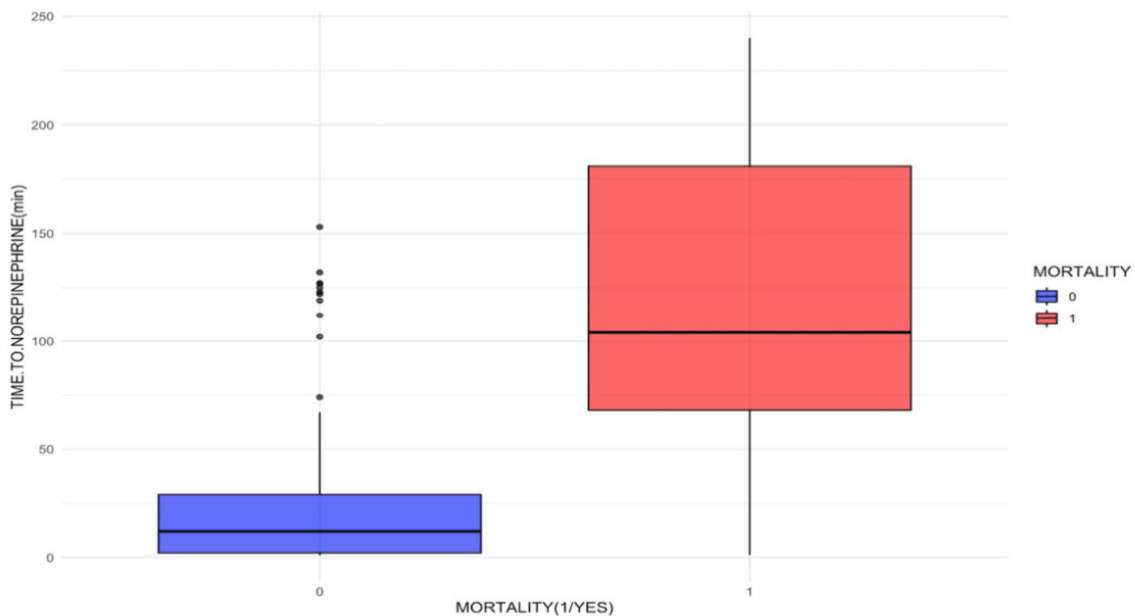
Table 1. Cont.

Variable	Survivors (%)	No Survivors (%)	OR	<i>p</i>
<b>Glasgow score (median (IQ))</b>	15 (14–15)	15 (14.75–15)		0.891
<b>Systolic blood pressure (mean (SD))</b>	74.9 (10.8)	72.6 (15.5)		0.265
<b>Diastolic blood pressure (median (IQ))</b>	45 (40–49.2)	42 (38–50)		0.134
<b>Mean arterial pressure (median (IQ))</b>	56 (51–61)	54.5 (46.7–60)		0.078
<b>PaFi (median (IQ))</b>	253.5 (205.8–301.2)	233 (122.2–292.2)		0.058
<b>Platelet count (median (IQ))</b>	194.5 (138–278)	216 (129–306.8)		0.700
<b>Bilirubin (median (IQ))</b>	1.1 (0.7–1.9)	1.2 (0.6–1.8)		0.544
<b>Creatinine (median (IQ))</b>	1.2 (0.9–1.7)	2.1 (1.4–2.9)		<0.001
<b>Lactate levels (median (IQ))</b>	2 (1.2–3.5)	6 (2.5–8.2)		<0.001
<b>SOFA (median (IQ))</b>	5 (4–6)	6 (5–8)		<0.001
<b>Comorbidities</b>				
Immune diseases	13 (10.8)	7 (12.5)	1.18 (0.41–3.11)	0.945
Cardiovascular diseases	60 (50)	30 (53.6)	1.15 (0.60–2.19)	0.779
Endocrinological diseases	41 (34.2)	24 (42.9)	1.44 (0.74–2.77)	0.344
Liver diseases	17 (14.2)	8 (14.3)	1.01 (0.38–2.48)	1.000
Chronic infections	2 (1.7)	2 (3.6)	2.17 (0.22–21.34)	0.805
Neurological diseases	8 (6.7)	3 (5.4)	0.81 (0.16–3.02)	1.00
Oncological diseases	27 (22.5)	23 (41.1)	2.38 (1.19–4.76)	0.018
Kidney failure	17 (14.2)	8 (14.3)	1.01 (0.38–2.48)	1.00
Lung diseases	12 (10)	9 (16.1)	1.72 (0.65–4.39)	0.364
<b>Presence of arrhythmias</b>	5 (4.2)	6 (10.7)	2.72 (0.76–10.1)	0.181
<b>Time stay outside ICU (median (IQ))</b>	12 (9–18)	4.5 (3–7.7)		<0.001
<b>Stay in ICU (median (IQ))</b>	22 (13.7–24)	17.5 (1–22.5)		<0.001

PaFi, arterial oxygen pressure divided by the fraction of inspired oxygen; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; Time stay outside ICU: Total in-hospital stay minus total ICU stay.

En cuanto a las variables de laboratorio, los niveles de lactato y creatinina, así como la puntuación total de la Evaluación Secuencial de Falla Orgánica (SOFA), se asociaron significativamente con la mortalidad (Tabla 1). Además, la única comorbilidad significativamente asociada con la mortalidad fue el antecedente de enfermedad oncológica (Tabla 1). Curiosamente, las arritmias no se asociaron significativamente con la mortalidad (Tabla 1).

En cuanto a la asociación entre el tiempo transcurrido hasta el inicio de la noradrenalina y la mortalidad, se documentó una diferencia significativa en la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la medicación (en minutos) entre los supervivientes y los no supervivientes (Figura 2). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la noradrenalina fue de 12 minutos (rango intercuartil [RIC]: 2-29) para los supervivientes frente a 104 minutos (RIC: 68-181) para los no supervivientes (Tabla 2). Específicamente, el inicio de la administración de noradrenalina en menos de 60 minutos se asoció con un OR de 0,16 (IC del 95 %, 0,08-0,32), mientras que el inicio de la medicación después de 180 minutos se asoció con un OR de 353 (IC del 95 %, 20,8-5978,9) (Tabla 2).



**Figure 2.** Mortality and time to norepinephrine onset in ED.

Table 2. Norepinephrine onset time and mortality.

Variable	Survivors	No Survivors	OR	<i>p</i>
Norepinephrine onset time (median (IQ)) min	12 (2–29)	104 (68–181)		<0.001
Time to norepinephrine (%)				
60 min or less	103 (85.8)	11 (19.6)	5.59 (2.67–11.6)	<0.001
61 to 179 min	17 (14.2)	20 (35.7)	5.59 (2.67–11.6)	<0.001
180 min or more	0 (0.0)	25 (44.6)	353 (20.8–5978.9)	<0.001

Al realizar los análisis de regresión logística, documentamos dos modelos con un buen ajuste. La diferencia entre ambos modelos residió en la variable "sitio de infección". Sin embargo, al comparar los modelos, determinamos que el modelo que no incluía el sitio de infección era más parsimonioso que el modelo más grande, manteniendo un buen rendimiento, por lo que se mantuvo el modelo con menos variables. Las variables que permanecieron en el modelo fueron el tiempo hasta el inicio del tratamiento con noradrenalina (en minutos), el nivel de lactato al ingreso en urgencias, el nivel de creatinina y la presión arterial media al ingreso. Este modelo demostró una alta capacidad discriminativa, con un área bajo la curva (AUC) de 0,934 (IC del 95 %, 0,892-0,964) (Figura S1). Con base en este modelo desarrollado, se creó un nomograma para predecir la mortalidad hospitalaria por shock séptico diagnosticado en urgencias (Figura 3).

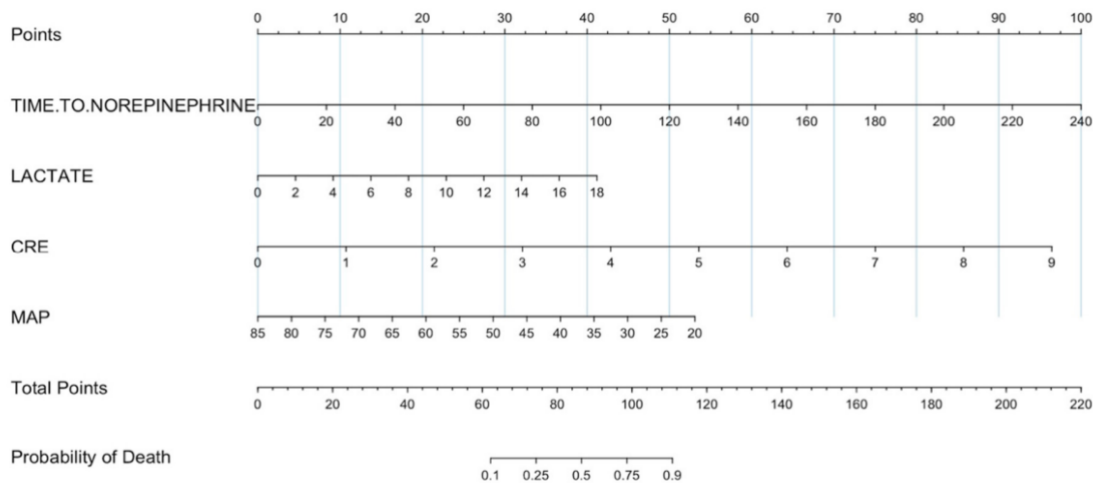


Figure 3. Death prediction nomogram. CRE: Creatinine; MAP: mean arterial pressure.

## 9 Conclusiones

Este estudio determinó que el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento con noradrenalina se asoció significativamente con la mortalidad hospitalaria observada. Se deben incluir esfuerzos para optimizar el manejo de vasopresores en el servicio de urgencias. Determinar el enfoque vasopresor óptimo para el manejo de las diferentes fases del shock séptico es una prioridad actual en la investigación clínica [15].

Esta distinción es crucial debido a las características únicas de la atención en el servicio de urgencias, impulsadas principalmente por las limitaciones de tiempo impuestas por la sobrepoblación persistente [16].

El inicio en menos de 60 minutos se relacionó con una disminución significativa de la mortalidad [OR: 0,16 (IC del 95 %, 0,08-0,32)]. Por el contrario, en los pacientes cuya medicación se inició entre los 61 y los 179 minutos, la mortalidad aumentó significativamente [OR: 5,59 (IC del 95 %, 2,67-11,6)].

Además, todos los pacientes de la cohorte que recibieron noradrenalina después de los 180 minutos fallecieron. Esto subraya el papel crucial de la intervención oportuna en el choque séptico, un estado fisiopatológico complejo que se caracteriza por vasodilatación debido a la disminución del tono vascular, hipovolemia relativa y absoluta, disfunción miocárdica, aumento de la tasa metabólica y deterioro del flujo sanguíneo regional y microvascular, siendo la hipotensión un factor clínico clave [17-19]. Por lo tanto, el tratamiento del choque séptico requiere un medicamento capaz de aumentar el tono vascular y, en cierta medida, la contractilidad miocárdica. Esto explica por qué la noradrenalina, que actúa como agonista alfa-1 y beta-1, se incluye en las guías terapéuticas recientes como vasopresor de primera línea para el choque séptico debido a su capacidad para mejorar el tono vascular y la contractilidad [20].

Múltiples estudios se han centrado en el uso racional de diversos tipos de vasopresores [21–23].

Sin embargo, dados los resultados menos sólidos de estos estudios, parece que no solo se debe considerar el agente utilizado para el manejo del shock, sino también el momento de su inicio.

Esto concuerda con los hallazgos documentados en nuestro estudio y el metanálisis de Li Y et al. [10], que demostró que el inicio temprano de noradrenalina en pacientes con shock séptico se asoció con una menor mortalidad a corto plazo [OR: 0,45 (IC del 95 %, 0,34-0,61)], un menor tiempo para alcanzar la presión arterial media objetivo [diferencia de medias: -1,39 (IC del 95 %, -1,81 a -0,96)] y un menor volumen de líquidos intravenosos en 6 h [diferencia de medias: -0,50 (IC del 95 %, -0,38

a -0,62)]. Una limitación clave de este metanálisis, que incluyó solo cinco estudios, fue su población mixta de pacientes, que abarcaba tanto unidades de cuidados intensivos (UCI) como servicios de urgencias (SU). Además, la definición de "inicio temprano" no fue uniforme en los estudios analizados, variando ampliamente de 1 h a 2 h, 93 min e incluso hasta 6 h, lo que complicó significativamente la interpretación de sus resultados. Dadas estas limitaciones, el metanálisis de Ahn C et al. [11], que incluyó 12 estudios (4 ensayos controlados aleatorizados), no encontró diferencias significativas en la mortalidad general entre los grupos de inicio temprano y tardío de noradrenalina, ni en ensayos controlados aleatorizados [OR: 0,70 (IC del 95 %: 0,41-1,19)] ni en estudios observacionales [OR: 0,83 (IC del 95 %: 0,54-1,29)]. Otro metanálisis [24], que comparó 10 estudios (incluidos solo 2 ensayos clínicos aleatorizados), documentó una reducción de la mortalidad con la administración temprana de noradrenalina tanto en ensayos clínicos aleatorizados [OR: 0,49 (IC del 95 %, 0,25-0,96)] como en estudios observacionales [OR: 0,71 (IC del 95 %, 0,54-0,94)]. Sin embargo, el análisis secuencial de los ensayos para la mortalidad reveló que la curva Z acumulada no cruzó el límite de futilidad ni alcanzó el tamaño de información requerido, lo que sugiere evidencia insuficiente y un resultado no concluyente.

Las limitaciones de este metanálisis incluyen un entorno de estudio heterogéneo: tres estudios se realizaron en urgencias, uno en un entorno prehospitalario y otro en un entorno mixto, mientras que cinco estudios se realizaron en poblaciones de unidades de cuidados intensivos.

Además, la definición de inicio temprano de noradrenalina no fue uniforme.

Comparamos los resultados de nuestro estudio con investigaciones realizadas en urgencias. Por ejemplo, en un ensayo clínico aleatorizado de Permpikul et al. [9], se comparó el inicio de noradrenalina con un placebo para el tratamiento del shock séptico en urgencias. Los autores observaron que la mediana de tiempo desde la llegada a urgencias hasta la administración de noradrenalina fue significativamente menor en el grupo de noradrenalina temprana (93 frente a 192 min;  $p < 0,001$ ). Además, la tasa de control del shock a las 6 h fue significativamente mayor en el grupo de noradrenalina temprana (76,1 % frente al 48,4 %;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la mortalidad a los 28 días no mostró diferencias entre los grupos (15,5 % frente al 21,9 %;  $p = 0,15$ ). De igual manera, un estudio con 101 pacientes de urgencias comparó el inicio simultáneo de noradrenalina y líquidos con el inicio de noradrenalina tras la insuficiencia de líquidos [25]. Este estudio documentó que el grupo de noradrenalina temprana inició la infusión a una mediana de 25 min (IC del 95 %: 20-30 min) en comparación con los 120 min (IC del 95 %: 120-180 min) del grupo tardío. Se logró una

mejora más rápida y significativa de la presión arterial media con el inicio temprano de noradrenalina. La noradrenalina se inició a una mediana de 30 min (RIC: 20-120 min) en los supervivientes frente a 120 min (RIC: 30-165 min) en los no supervivientes ( $p = 0,013$ ).

Estos datos coinciden con los hallazgos del presente estudio, donde la noradrenalina se inició a una mediana de 12 min (RIC: 2-29 min) en los supervivientes, en comparación con 104 min (RIC: 68-181 min) en los no supervivientes ( $p < 0,001$ ). Basado en la media de minutos de inicio de la noradrenalina encontrada en el grupo de supervivientes de nuestro estudio, así como en la media reportada en los estudios realizados en urgencias por Permpikul et al. [9] y Elbouhy MA et al. [25], consideramos que el punto de corte más adecuado para considerar el inicio temprano son los primeros 60 minutos de la estancia de un paciente en urgencias con shock séptico. Creemos que debe enfatizarse que no se trata del inicio de la medicación vasopresora, sino de la mejoría de la presión arterial media en los primeros 60 minutos.

A diferencia de estos estudios, el trabajo de Yeo et al. [26], con 298 pacientes recopilados retrospectivamente, documentó que el inicio del tratamiento con noradrenalina en menos de 60 minutos se asoció con un aumento de la mortalidad hospitalaria (51,7 % frente a 39,6 %;  $p = 0,036$ ). Sin embargo, este estudio presentó limitaciones inherentes comunes a los diseños retrospectivos, en particular la heterogeneidad en los protocolos de manejo entre las instituciones participantes. Esta variación institucional probablemente introdujo factores de confusión, lo que dificultó establecer definitivamente la asociación entre la mortalidad y el uso temprano de noradrenalina.

En general, sostenemos que el factor crítico no es solo la administración temprana de noradrenalina, sino el momento oportuno de su inicio, junto con el manejo individualizado de fluidos. Es posible que ciertos pacientes se beneficien de la administración temprana simultánea de ambas intervenciones. De hecho, un estudio realizado en una población como la nuestra, que empleó la administración individualizada de líquidos y vasopresores guiada por ecografía, demostró que este enfoque personalizado condujo a una recuperación significativamente más rápida de la presión arterial media. Además, los balances hídricos fueron menores en el grupo de intervención en comparación con el grupo control, con una tendencia perceptible hacia una menor mortalidad [27]. No se documentaron diferencias significativas en la incidencia de arritmias entre los grupos, un hallazgo similar al reportado en el estudio de Yeo et al. [26]. Esto sugiere que la administración de noradrenalina es segura. La tasa de mortalidad hospitalaria general de la cohorte fue del 31,8 %. Este hallazgo es comparable a la tasa de mortalidad por shock séptico del 34,7 % reportada por Bauer et

al. [28] y la tasa del 26 % del estudio de Fleischmann et al. [29]. Además, la tasa de mortalidad por choque séptico observada en nuestra cohorte fue similar a la reportada en otras poblaciones de ingresos bajos a medios (34.9%) [30].

No se documentó ninguna diferencia significativa en la mortalidad de la cohorte según el sitio de infección, excepto en el foco pulmonar. En otros sitios de infección donde aparecieron diferencias, los valores estadísticos indicaron un número insuficiente de casos para ser considerados significativos. De igual manera, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre las comorbilidades, excepto en pacientes con antecedentes de enfermedad oncológica. Este hallazgo concuerda con informes previos que indican que la mortalidad por sepsis en pacientes con cáncer hospitalizados puede alcanzar el 37.8% frente al 24.9% en pacientes sin cáncer [31].

Finalmente, se desarrolló un nomograma para predecir la mortalidad por shock séptico en urgencias, basado en regresión logística. Este nomograma incorpora variables como el valor de lactato, la creatinina y la presión arterial media al ingreso. Estos datos, combinados con el momento de inicio del tratamiento con noradrenalina, pueden ayudar a los médicos a estimar la probabilidad de muerte de los pacientes tratados y a fundamentar la toma de decisiones sobre intervenciones más agresivas y oportunas. Si bien este nomograma no incluyó variables importantes como el volumen de líquidos administrados o el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento antibiótico, que podrían mejorar la capacidad discriminatoria de la herramienta, documentamos una capacidad predictiva adecuada con un área bajo la curva (AUC) de 0,934 (IC del 95 %: 0,892-0,964). Con base en la información documentada en este estudio, es probable que los pacientes que más se beneficien al considerar el inicio de la noradrenalina dentro de los 60 minutos (inicio temprano) sean aquellos que acuden al servicio de urgencias con presión arterial media baja asociada con niveles elevados de lactato arterial y creatinina. Lograr el objetivo del inicio temprano del soporte vasopresor en el servicio de urgencias no es fácil y representa un gran desafío. Sin embargo, el médico de urgencias debe identificar tempranamente qué pacientes se beneficiarían del inicio temprano de la terapia vasopresora, además de la fluidoterapia, para mejorar la presión arterial, ya que este tipo de intervención en el servicio de urgencias influirá en el pronóstico de los pacientes con choque séptico. Estudios como el contenido en este manuscrito pueden utilizarse como herramientas útiles para que los médicos clínicos mejoren la evolución de los pacientes.

## Limitaciones

La principal limitación de este estudio es su diseño monocéntrico, lo que sugiere que los resultados deben interpretarse con cautela al generalizarlos a otras poblaciones.

Sin embargo, las tasas de mortalidad de los pacientes observadas fueron comparables a las reportadas en cohortes estudiadas previamente. Además, este estudio utilizó datos retrospectivos, lo que conlleva el riesgo de sesgos de recopilación. No obstante, verificamos los datos dos veces para mitigar las inconsistencias en los resultados ingresados. Los amplios intervalos de confianza en algunos resultados podrían atribuirse al tamaño de la muestra dentro de sus subgrupos. Si bien se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra para el estudio general, estas variaciones son esperables dado el diseño del estudio y no se cree que afecten significativamente los hallazgos principales. Si bien los resultados de nuestro estudio son comparables a los obtenidos en algunos metaanálisis, estos hallazgos no justifican el uso sistemático y rutinario de norepinefrina temprana. Además de su posible relación con las arritmias, el inicio prematuro de vasopresores podría subestimar el estado hemodinámico y limitar la reanimación con líquidos, lo que teóricamente podría empeorar la perfusión tisular en condiciones de hipovolemia absoluta o relativa [26]. No evaluamos continuamente el aclaramiento de lactato en los grupos ni la necesidad de terapia de reemplazo renal; consideramos esto una posible limitación de este estudio. Sin embargo, es importante aclarar que las características de los grupos fueron comparables y que se demostró una disminución significativa de la mortalidad. A pesar de esto, creemos prudente diseñar nuevos estudios para evaluar estas variables a lo largo del tiempo. Recomendamos que se considere la administración temprana de noradrenalina en todos los pacientes con shock séptico atendidos en urgencias. Aun así, es esencial un enfoque individualizado, dada la literatura existente sobre los posibles efectos adversos de esta intervención.

## Perspectivas para el futuro

Los hallazgos de este estudio respaldan la consideración del uso concomitante temprano de líquidos y norepinefrina en pacientes con choque séptico identificados en urgencias, en lugar de líquidos solos, especialmente en pacientes con niveles elevados de lactato y creatinina.

Se demostró que mejorar la presión arterial media en la primera hora tras la identificación de un paciente con choque séptico debe ser una prioridad en la atención de los pacientes en urgencias.

Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar los efectos del tratamiento temprano con norepinefrina y el aclaramiento de lactato a lo largo del tiempo como indicador de la perfusión celular,

así como la necesidad de terapia de reemplazo renal, alteraciones hematológicas como hemodilución, edema intersticial y anomalías microcirculatorias.

En conclusión, según los resultados de este estudio, el inicio temprano de noradrenalina en urgencias puede reducir la mortalidad hospitalaria por shock séptico sin aumentar las tasas de arritmia. Estos hallazgos sugieren que esta intervención es razonable.

Sin embargo, se necesitan estudios de alta calidad para recomendar esta intervención de forma rutinaria y, más específicamente, para determinar qué población de pacientes se beneficiará más.

## 10 Administración del proyecto

### 8.1 Presupuesto

<b>DESCRIPCION RUBRO</b>	<b>FINANCIACIÓN</b> <i>(Si aplica)</i>	<b>Contrapartida</b> <i>FSFB</i>	<b>Contrapartida</b> <i>Institución B</i>	<b>TOTAL/RUBRO</b>
<b>PERSONAL CIENTÍFICO</b>	\$	\$ 8.574.672	\$	\$8.574.672
<b>SERVICIO TÉCNICO PROFESIONAL</b>	\$	\$	\$	\$0
<b>EQUIPOS</b>				
Subvencionados	\$	\$	\$	\$0
Propios	\$	\$	\$	\$0
<b>SOFTWARE ESPECIALIZADO</b>	\$	\$	\$	\$0
<b>PUBLICACIONES</b>	\$	\$ 15.000.000	\$	\$15.000.000
<b>MATERIALES / INSUMOS</b>	\$	\$	\$	\$0
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	\$	\$	\$	\$0
<b>VIAJES/VIÁTICOS</b>	\$	\$	\$	\$0
<b>EVENTOS Y/O REFRIGERIOS</b>	\$	\$	\$	\$0
<b>SALIDAS DE CAMPO</b>	\$	\$	\$	\$0

<b>OTROS (XXXXXX)</b>	\$	\$	\$	\$0
<b>TOTAL</b>	\$	\$ 23.574.672	\$	\$23.574.672

## 8.2 Cronograma

<b>Actividades</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																				
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																			
Piloto de formatos de recolección de información							■	■																	
Recolección de información									■	■	■														
Tabulación de los datos												■	■	■	■										
Análisis de los datos																■	■	■							
Redacción de informe final																				■	■				
Entrega de primer borrador de artículo																					■	■			
Entrega Artículo final																							■	■	

## 11 Referencias

1. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2024 Dec 17];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762765/>
2. Ahn C, Yu G, Shin TG, Cho Y, Park S, Suh GY. Comparison of Early and Late Norepinephrine Administration in Patients With Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* [Internet]. 2024 Dec [cited 2024 Dec 17];166(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38972348/>
3. Xu F, Zhong R, Shi S, Zeng Y, Tang Z. Early initiation of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Dec 17];54:287–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35227959/>
4. Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A, Taema KM, Abdel-Aziz A. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. *Arch Med Res* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Dec 17];50(6):325–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677537/>
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Apr 17 [cited 2024 Dec 15];348(16):1546–54. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022139>
6. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. *Healthcare Cost and Utilization Project: Statistical Brief #160: National Inpatient Hospital Costs: the Most Expensive Conditions by Payer, 2011* [Internet]. 2013 [cited 2025 Jan 20];31(1):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jan 20];29(7):1303–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11445675/>
8. Sófocles. *Filoctetes*. Traducido por Lloyd-Jones H. verso 956. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1994.
9. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016 Jun 1;37(2):165–79.
10. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2024 Nov 9];25(1):83–101. Available from: <http://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749070408000808/fulltext>
11. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis” [1]. *Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Dec 13 [cited 2024 Nov 10];32(12):2077. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-006-0392-2>

12. Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *BMJ Qual Saf* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2024 Nov 9];13(3):233–4. Available from: <https://qualitysafety.bmj.com/content/13/3/233>
13. Caplan CE. The Childbed Fever Mystery and the Meaning of Medical Journalism. *McGill Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Nov 9];1(1). Available from: <https://mjm.mcgill.ca/article/view/433>
14. Halliday S. Death and miasma in Victorian London: an obstinate belief. *BMJ* [Internet]. 2001 Dec 22 [cited 2024 Nov 9];323(7327):1469–71. Available from: <https://www.bmj.com/content/323/7327/1469>
15. Cavaillon JM, Legout S. Louis Pasteur: Between Myth and Reality. *Biomolecules* 2022, Vol 12, Page 596 [Internet]. 2022 Apr 18 [cited 2024 Nov 9];12(4):596. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/4/596/htm>
16. Carlsson F, Råberg L. The germ theory revisited: A noncentric view on infection outcome. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2024 Apr 30 [cited 2024 Nov 9];121(17):e2319605121. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2319605121>
17. King LS. Dr. Koch's Postulates. *J Hist Med Allied Sci* [Internet]. 1952 Oct 1 [cited 2024 Nov 9];VII(4):350–61. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jhmas/VII.4.350>
18. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043> [Internet]. 2019 Mar 21 [cited 2024 Nov 9];7. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050312119835043>
19. Dubos RJ. Second Thoughts on the Germ Theory. *Sci Am* [Internet]. 1955 May [cited 2024 Nov 10];192(5):31–5. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/second-thoughts-on-the-germ-theory/>
20. Casanova JL. From second thoughts on the germ theory to a full-blown host theory. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2023 Jun 20 [cited 2024 Nov 10];120(26):e2301186120. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2301186120>
21. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 20];5(1):36–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23774844/>
22. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing definitions of sepsis. *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi*. 2017;45(3):129–38.
23. Trzeciak S, Zanotti-Cavazzoni S, Parrillo JE, Dellinger RP. Inclusion criteria for clinical trials in sepsis: Did the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of sepsis have an impact? *Chest* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2024 Nov 10];127(1):242–5. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215323990/fulltext>
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*

- [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Jan 19];31(4):1250–6. Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2003/04000/2001\\_sccm\\_esicm\\_accp\\_ats\\_sis\\_international\\_sepsis.38.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2003/04000/2001_sccm_esicm_accp_ats_sis_international_sepsis.38.aspx)
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* [Internet]. 2018 Nov 13 [cited 2025 Jan 20];138(20):e618–51. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000617>
  26. Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000 [cited 2025 Jan 20];36(3):959–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10987628/>
  27. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Sep [cited 2025 Jan 20];331(9):561–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7702648/>
  28. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* [Internet]. 1997 [cited 2025 Jan 20];133(5):596–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9141383/>
  29. Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murakami MA, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* [Internet]. 1999 [cited 2025 Jan 20];137(2):332–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9924168/>
  30. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* [Internet]. 1992 Jun 1 [cited 2024 Nov 10];101(6):1644–55. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S001236921638415X/fulltext>
  31. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2024 Nov 22];315(8):801–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
  32. Ayres SM. SCCM’s new horizons conference on sepsis and septic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 1985 [cited 2024 Dec 27];13(10):864–6. Available from: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih-gov.ez.urosario.edu.co/4028759/>
  33. Czura CJ. “Merinoff symposium 2010: Sepsis”-speaking with one voice. *Molecular Medicine* [Internet]. 2011 Jan 28 [cited 2024 Nov 10];17(1–2):2–3. Available from: <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.2119/molmed.2010.00001.commentary>
  34. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Critical Care* 2016 20:1 [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024

Nov 10];20(1):1–16. Available from:  
<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1288-3>

35. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* [Internet]. 1988 [cited 2024 Dec 19];94(6):1176–86. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/3191758/>
36. Hankeln KB, Senker R, Schwarten JU, Beez MG, Engel HJ, Laniewsky P. Evaluation of prognostic indices based on hemodynamic and oxygen transport variables in shock patients with adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* [Internet]. 1987 [cited 2024 Dec 19];15(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3792009/>
37. Shoemaker WC, Appel PL, Bland R, Hopkins JA, Chang P. Clinical trial of an algorithm for outcome prediction in acute circulatory failure. *Crit Care Med* [Internet]. 1982 [cited 2024 Dec 22];10(6):390–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7042205/>
38. Osborn JJ. Computers in critical care medicine: promises and pitfalls. *Crit Care Med* [Internet]. 1982 [cited 2024 Dec 22];10(12):807–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7140327/>
39. Shoemaker WC. Physiologic Monitoring of Critically Ill Patients: Computerized data acquisition, outcome prediction, organization of therapy and prospective clinical trials. 1983 [cited 2024 Dec 22];61–77. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-009-6747-2\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-009-6747-2_5)
40. Patel H, Parikh N, Shah R, Patel R, Thosani R, Shah P, et al. Effect of Goal-directed Hemodynamic Therapy in Postcardiac Surgery Patients. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2020 May [cited 2024 Dec 22];24(5):321–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32728322>
41. Shoemaker WC, Elwyn DH, Levin H, Rosen AL. Use of nonparametric analysis of cardiorespiratory variables as early predictors of death and survival in postoperative patients. *J Surg Res* [Internet]. 1974 [cited 2024 Dec 22];17(5):301–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4453121/>
42. Schuster H, Schönborn H, Bork R, Schuster C. [Prognostic indices--a new therapeutic basis in intensive care]. *Med Welt*. 1970;
43. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol*. 1971;27(4):392–6.
44. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* [Internet]. 1970 Aug 27 [cited 2024 Dec 19];283(9):447–51. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/5434111/>
45. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJC. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (first of two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1976 Dec 9 [cited 2024 Dec 19];295(24):1356–62. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/790191/>

46. Ganz W, Swan HJC. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* [Internet]. 1972 [cited 2024 Dec 22];29(2):241–6. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/4550793/>
47. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg* [Internet]. 1973 [cited 2024 Dec 21];106(5):630–6. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/4701410/>
48. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* [Internet]. 1982 [cited 2024 Dec 21];10(6):398–403. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/7042206/>
49. Shoemaker WC, Printen KJ, Amato JJ, Monson DO, Carey JS, O'connor K. Hemodynamic patterns after acute anesthetized and unanesthetized trauma. Evaluation of the sequence of changes in cardiac output and derived calculations. *Arch Surg* [Internet]. 1967 [cited 2024 Dec 21];95(3):492–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/6035472/>
50. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med* [Internet]. 1985 [cited 2024 Dec 21];13(2):85–90. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/3967509/>
51. Boyd O, Bennett ED, Grounds RM. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Deliberate Perioperative Increase of Oxygen Delivery on Mortality in High-Risk Surgical Patients. *JAMA* [Internet]. 1993 Dec 8 [cited 2024 Dec 21];270(22):2699–707. Available from: <https://jamanetwork-com.ez.urosario.edu.co/journals/jama/fullarticle/409617>
52. Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* [Internet]. 1993 [cited 2024 Dec 21];21(6):830–8. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/8504649/>
53. Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Jun 16 [cited 2024 Dec 21];330(24):1717–22. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/7993413/>
54. Tuchs Schmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* [Internet]. 1992 [cited 2024 Dec 22];102(1):216–20. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/1623756/>
55. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A Trial of Goal-Oriented Hemodynamic Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1995 Oct 19 [cited 2024 Nov 10];333(16):1025–32. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199510193331601>

56. Fleming A, Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Sufficool W, Kuvhenguwaha A, et al. Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg* [Internet]. 1992 [cited 2024 Dec 22];127(10):1175–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1417482/>
57. Beal AL, Cerra FB. Multiple Organ Failure Syndrome in the 1990s: Systemic Inflammatory Response and Organ Dysfunction. *JAMA* [Internet]. 1994 Jan 19 [cited 2024 Nov 10];271(3):226–33. Available from: <https://jamanetwork-com.ez.urosario.edu.co/journals/jama/fullarticle/362717>
58. Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* [Internet]. 2001 Oct 10 [cited 2025 Jan 20];286(14):1754–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11594901/>
59. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V., Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* [Internet]. 1995 [cited 2025 Jan 20];23(10):1638–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7587228/>
60. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2001 Nov 8 [cited 2024 Nov 10];345(19):1368–77. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa010307>
61. Lief L, Arbo J, Berlin DA. The Physiology of Early Goal-Directed Therapy for Sepsis. <https://doi.org/10.1177/0885066616671705> [Internet]. 2016 Oct 5 [cited 2024 Dec 18];32(10):567–73. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066616671705>
62. Rangel Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA* [Internet]. 1995 Jan 11 [cited 2024 Nov 10];273(2):117–23. Available from: <https://jamanetwork-com.ez.urosario.edu.co/journals/jama/fullarticle/385772>
63. Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, Knoblich B, Ressler JA, Muzzin AM, et al. Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2000 [cited 2024 Nov 10];7(12):1354–61. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/11099425/>
64. Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Aug [cited 2024 Dec 22];35(8):1928–36. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/17581480/>
65. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: A comparative meta-Analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Nov 10];42(3):625–31. Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2014/03000/two\\_decades\\_of\\_mortality\\_trends\\_among\\_patients.16.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2014/03000/two_decades_of_mortality_trends_among_patients.16.aspx)

66. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2004 Mar [cited 2024 Dec 23];32(3):858–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15090974/>
67. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2025 Jan 20];369(9):840–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984731/>
68. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Dec 23];43(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275252/>
69. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, Shapiro NI, Garrett JS, Heffner AC, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 [cited 2024 Dec 22];36(10):2734–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/18766093/>
70. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2010 Feb 24 [cited 2024 Dec 22];303(8):739–46. Available from: <https://jamanetwork-com.ez.urosario.edu.co/journals/jama/fullarticle/185405>
71. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Apr 2 [cited 2024 Dec 26];372(14):1301–11. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1500896>
72. Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Dec 5 [cited 2025 Jan 20];391(22):2133–46. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/39774315/>
73. Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* [Internet]. 2003 Feb [cited 2025 Jan 15];7(1):1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC154124/>
74. Perel A. Bench-to-bedside review: the initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines--does one size fit all? *Crit Care* [Internet]. 2008 Sep 3 [cited 2024 Dec 22];12(5). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/18828870/>
75. Ho BCH, Bellomo R, McGain F, Jones D, Naka T, Wan L, et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care* [Internet]. 2006 May 16 [cited 2024 Dec 22];10(3):1–7. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc4918>
76. Peake S, Webb S, Delaney A. Early goal-directed therapy of septic shock: we honestly remain skeptical. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Dec 22];35(3):994–5. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/17421118/>

77. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 [cited 2024 Dec 23];36(1):296–327. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158437/>
78. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Dec 23];34(11):2707–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16943733/>
79. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 [cited 2024 Dec 23];35(4):1105–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334251/>
80. McIntyre LA, Hébert PC, Fergusson D, Cook DJ, Aziz A. A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Crit Care* [Internet]. 2007 Jul 10 [cited 2024 Dec 23];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17623059/>
81. Jones AE, Kline JA, Osbom TM, Trzeciak S, Dellinger RP, Levy MM, et al. Use of goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock in academic emergency departments [2] (multiple letters). *Crit Care Med* [Internet]. 2005 [cited 2024 Dec 23];33(8):1888–9. Available from: [https://journals.lww.com/ccmjjournal/fulltext/2005/08000/use\\_of\\_goal\\_directed\\_therapy\\_for\\_severe\\_sepsis\\_and.45.aspx](https://journals.lww.com/ccmjjournal/fulltext/2005/08000/use_of_goal_directed_therapy_for_severe_sepsis_and.45.aspx)
82. Sivayoham N. Management of severe sepsis and septic shock in the emergency department: a survey of current practice in emergency departments in England. *Emerg Med J* [Internet]. 2007 Jun [cited 2024 Dec 23];24(6):422. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513540/>
83. Chapman M, Gattas D, Suntharalingam G. Why is early goal-directed therapy successful - is it the technology? *Crit Care* [Internet]. 2005 Aug [cited 2024 Dec 23];9(4):307–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16137363/>
84. Gunn SR, Fink MP, Wallace B. Equipment review: The success of early goal-directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation. *Crit Care* [Internet]. 2005 Aug 27 [cited 2024 Dec 23];9(4):349–59. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/cc3725>
85. Peake S, Webb S, Delaney A. Early goal-directed therapy of septic shock: We honestly remain skeptical [22]. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Dec 23];35(3):994–5. Available from: [https://journals.lww.com/ccmjjournal/fulltext/2007/03000/early\\_goal\\_directed\\_therapy\\_of\\_septic\\_shock\\_\\_we.81.aspx](https://journals.lww.com/ccmjjournal/fulltext/2007/03000/early_goal_directed_therapy_of_septic_shock__we.81.aspx)
86. Micek ST, Kollef MH. Early goal-directed therapy of septic shock: We honestly remain skeptical [23]. *Crit Care Med*. 2007 Mar;35(3):995.
87. Carlet J. Early goal-directed therapy of septic shock in the emergency room: Who could honestly remain skeptical? *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2842–3.

88. Ho BCH, Bellomo R, McGain F, Jones D, Naka T, Wan L, et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care* [Internet]. 2006 May 16 [cited 2024 Dec 23];10(3):1–7. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc4918>
89. Huang DT, Clermont G, Dremsizov TT, Angus DC. Implementation of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A decision analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Dec 23];35(9):2090–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17855823/>
90. Singer M. Why aren't we practising homogenized medicine? *Crit Care*. 2007 Aug 21;11(4).
91. Huang DT, Angus DC, Barnato A, Gunn SR, Kellum JA, Stapleton DK, et al. Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: Methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2024 Dec 23];39(10):1760–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-013-3024-7>
92. DM Y, JA K, DT H, AE B, LA W, F P, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May [cited 2024 Dec 22];370(18):1683–93. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/24635773/>
93. SL P, A D, M B, R B, PA C, DJ C, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Oct 16 [cited 2024 Dec 22];371(16):1496–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25272316/>
94. Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jan 7];37(12):3114–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/19789447/>
95. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996 [cited 2024 Dec 26];22(7):707–10. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/8844239/>
96. Junco SMG, Merchán AJP, Rodríguez MH, Herreras JIG, Gómez ET. The Resuscitation Bundle of the Surviving Sepsis Campaign Beyond Early Goal-Directed Therapy: What's Next? *Crit Care Med* [Internet]. 2015 [cited 2024 Dec 23];43(8):e319–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181124/>
97. Chelluri L. Critical Illness in the Elderly: Review of Pathophysiology of Aging and Outcome of Intensive Care. <http://dx.doi.org/10.1177/088506660101600302> [Internet]. 2001 May 1 [cited 2025 Jan 14];16(3):114–27. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/088506660101600302>
98. Kaarlola A, Tallgren M, Pettilä V. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted life-years among critically ill elderly patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 [cited 2025 Jan 14];34(8):2120–6. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/16763517/>

99. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2025 Jan 15];33(4):575–90. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/17285286/>
100. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2025 Jan 15];40(12):1795. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4239778/>
101. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1985 Oct [cited 2025 Jan 14];13(10):818–29. Available from: <https://journals.lww.com/ccmjournal/toc/1985/10000>
102. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* [Internet]. 1991 [cited 2025 Jan 14];100(6):1619–36. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/1959406/>
103. JR LG, S L, F S. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* [Internet]. 1993 Dec 22 [cited 2025 Jan 14];270(24):2957–63. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/8254858/>
104. Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, Alía I, Ely EW, Brochard L, et al. Outcome of older patients receiving mechanical ventilation. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004 Apr [cited 2025 Jan 15];30(4):639–46. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/14991097/>
105. Boumendil A, Maury E, Reinhard I, Luquel L, Offenstadt G, Guidet B. Prognosis of patients aged 80 years and over admitted in medical intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004 Apr [cited 2025 Jan 15];30(4):647–54. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/14985964/>
106. Udekwi P, Gurkin B, Oller D, Lapio L, Bourbina J. Quality of life and functional level in elderly patients surviving surgical intensive care. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jan 15];193(3):245–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/11548793/>
107. Van Den Noortgate N, Vogelaers D, Afschrift M, Colardyn F. Intensive care for very elderly patients: outcome and risk factors for in-hospital mortality. *Age Ageing* [Internet]. 1999 [cited 2025 Jan 15];28(3):253–6. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/10475859/>
108. Bo M, Massaia M, Raspo S, Bosco F, Cena P, Molaschi M, et al. Predictive factors of in-hospital mortality in older patients admitted to a medical intensive care unit. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2025 Jan 15];51(4):529–33. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ez.urosario.edu.co/12657074/>

## 12 Anexos

### *Anexo 1. Formato de recolección de datos*

Se realizó en una tabla de Excel que incluyó las siguientes variables: caso, fecha, identificación, sexo, edad, mortalidad, choque, origen (foco), hora de inicio de atención, fecha de aparición de choque, hora de diagnóstico, fecha de administración de noradrenalina, hora de inicio de noradrenalina, tiempo hasta la administración de noradrenalina, y las categorías de tiempo (< 1 h, 1 - 3 h, > 3 h). Esta tabla se construyó con una base de datos de pacientes adultos con diagnóstico e choque en un hospital universitario de Bogotá.

### *Anexo 2. Consentimiento informado*

No existe la necesidad de consentimiento informado para el presente estudio