



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO  
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

**TESIS  
EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL ESMOLOL EN EL PACIENTE CON CHOQUE  
SÉPTICO**

**QUE PRESENTA EL MÉDICO INTERNISTA  
EDWIN MARTÍNEZ SILVESTRE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**DR. JOSÉ LUIS JULIO PÉREZ MEJÍA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO  
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA EN MEDICINA DEL ENFERMO  
EN ESTADO CRÍTICO**

**DRA. LIDIA GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO  
ASESOR CLÍNICO**

**DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**PERIODO DE LA ESPECIALIDAD  
2013 – 2016**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

**"EFECTOS HEMODINAMICOS DEL ESMOLOL EN EL PACIENTE CON CHOQUE SEPTICO"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO QUE SUSTENTA EL MEDICO INTERNISTA:

**EDWIN MARTINEZ SILVESTRE**

**PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ENERO 2016**

**POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

M. C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UAEH

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M. C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

M.C.ESP. JOSE ANTONIO TORRES BARRAGAN  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO

M.C. ESP. MARICELA GUEVARA CABRERA  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO



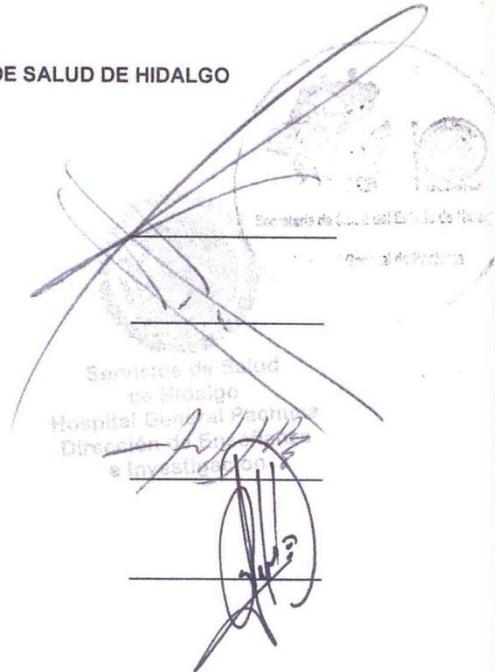
**POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO**

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE LA SECRETARIA DE SALUD

DR. SERGIO LOPEZ DE NAVA Y VILLASANA  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSE LUIS JULIO PEREZ MEJIA  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

DRA. LIDIA GUTIERREZ HERNANDEZ  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO  
ASESOR DE TESIS



## ÍNDICE

PÁG.

I.	Antecedentes.....	2
II.	Planteamiento del problema.....	25
III.	Objetivos del estudio.....	27
IV.	Justificación.....	28
V.	Hipótesis de trabajo.....	28
VI.	Metodología desarrollada.....	29
VII.	Descripción general del estudio.....	33
VIII.	Aspectos éticos.....	35
IX.	Recursos humanos, físicos y financieros.....	35
X.	Hallazgos.....	37
XI.	Discusión.....	45
XII.	Conclusiones.....	47
XIII.	Referencias bibliográficas.....	48

## I.- ANTECEDENTES

La sepsis es un síndrome clínico que complica una infección grave. Se caracteriza por los signos cardinales de inflamación que ocurren en los tejidos que se encuentran alejados de la infección. Las teorías actuales sobre la aparición y progresión de la sepsis se centran en la desregulación de la respuesta inflamatoria, incluyendo la posibilidad de una liberación masiva e incontrolada de mediadores proinflamatorios, iniciando una cadena de acontecimientos que conducen a la lesión tisular generalizada. Esta respuesta puede conducir al síndrome de disfunción orgánica múltiple que es la causa de la alta mortalidad asociada. El choque séptico, definido como un estado de insuficiencia circulatoria aguda, está caracterizado por hipotensión persistente a pesar de un adecuado manejo con fluidos, no explicado por otras causas<sup>1</sup>, puede afectar del 8 al 14% de los pacientes en una unidad de cuidados intensivos<sup>2</sup>, y aproximadamente al 16% de los casos de sepsis admitidos en un servicio de urgencias. A pesar de las actuales recomendaciones de tratamiento, la mortalidad asociada al choque séptico permanece elevada y ha sido descrita hasta en 40 - 80%.<sup>3</sup> Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y choque séptico se definieron inicialmente en 1991 por un panel de consenso convocado por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine. Estas definiciones se reconsideraron en 2001 y en 2012. Una modificación práctica de las definiciones se ha publicado, proporciona definiciones hemodinámicas exactas para sepsis y choque séptico<sup>4</sup>.

SIRS es un síndrome clínico que refleja una forma de inflamación desregulada. El término SIRS rutinariamente se ha asociado con procesos infecciosos (sepsis) y no infecciosos, tales como un trastorno autoinmune, pancreatitis, vasculitis, tromboembolismo, quemaduras o cirugía. SIRS se definió previamente como dos o más anomalías en la temperatura, el ritmo cardíaco, la respiración, o recuento de glóbulos blancos. Sin embargo, en la práctica, su definición clínica y fisiopatología son equívocos, de tal forma que SIRS y sepsis temprana no pueden distinguirse

fácilmente. Por lo tanto, cuando se sospecha SIRS que se debería realizar una evaluación en busca de un foco séptico.

## DEFINICIONES

Infección - Es la invasión de microorganismos en el tejido normalmente estéril.

Bacteriemia - Bacteriemia es la presencia de bacterias viables en la sangre.

Sepsis - La sepsis es el síndrome clínico que resulta de una respuesta inflamatoria mal regulada a una infección.

Los criterios diagnósticos de sepsis incluyen infección (documentada o sospechada) y algunos de los siguientes<sup>5</sup>:

- Variables generales.
  - Temperatura  $> 38.3$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
  - La frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos / min o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal para la edad.
  - Taquipnea, frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones / min.
  - Estado mental alterado.
  - Edema significativo o el equilibrio de líquidos positivo ( $> 20$  ml / kg de más de 24 horas).
  - La hiperglucemia (glucosa plasmática  $> 140$  mg / dl o  $7,7$  mmol / L) en ausencia de diabetes.
  
- Variables inflamatorias
  - Leucocitosis  $> 12.000$   $\text{microL}^{-1}$  o  $< 4.000$   $\text{microL}^{-1}$  )
  - Más del 10 por ciento de las formas inmaduras.
  - Proteínas C reactiva plasmática más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal.

- Procalcitonina en plasma más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal.
- Variables hemodinámicas.
- Presión arterial sistólica < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg, o una disminución PAS > 40 mmHg en adultos o menos de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad.
- Variables de disfunción orgánica.
- Hipoxemia (presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno < 300).
  - Oliguria (diuresis < 0.5 ml / kg / h durante al menos dos horas a pesar de la reanimación con líquidos adecuados).
  - Aumento de creatinina > 0.5 mg / dl.
  - Anormalidades de coagulación (índice internacional normalizado > 1.5 o el tiempo de parcial tromboplastina > 60 segundos).
  - Íleo (ausencia de ruidos intestinales).
  - Trombocitopenia; plaquetas < 100.000 microL<sup>-1</sup>.
  - Hiperbilirrubinemia (plasma bilirrubina total > 4 mg / dl).
- Variables de perfusión tisular.
- Hiperlactatemia (> 1 mmol / L).
  - Disminución del llenado capilar o moteado.

Sepsis grave - Sepsis grave se refiere a la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o la disfunción de órganos con cualquiera de los siguientes que se considere debido a la infección:

Hipotensión inducida por sepsis

- El lactato por encima de los límites superiores de laboratorio normales
- La producción de orina  $< 0,5 \text{ ml / kg / h}$  durante más de dos horas a pesar de la reanimación con líquidos adecuados.
- Lesión pulmonar aguda con  $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 250$  en ausencia de neumonía como fuente de la infección.
- Lesión pulmonar aguda con  $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 200$  en presencia de neumonía como fuente de la infección
- Creatinina  $> 2 \text{ mg / dl}$ .
- Bilirrubinas  $> 4 \text{ mg / dl}$ .
- Recuento de plaquetas  $< 100.000 \text{ microL}^{-1}$
- Coagulopatía (INR  $> 1,5$ )

Hipotensión inducida por sepsis se define como una presión arterial sistólica (PAS)  $< 90 \text{ mmHg}$  o presión arterial media (MAP)  $< 70 \text{ mmHg}$  o una disminución de PAS  $> 40 \text{ mmHg}$  o menos de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión.

Hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como la hipotensión inducida por la infección, lactato elevado y oliguria<sup>5</sup>.

Choque séptico - El choque séptico se define como hipotensión persistente inducida por sepsis a pesar de la reanimación adecuada de líquidos, que puede definirse como infusión de  $30 \text{ ml / kg}$  de cristaloides. El choque séptico es un tipo de choque vasodilatador o choque distributivo<sup>5</sup>. En otras palabras, es el resultado de una reducción marcada en la resistencia vascular sistémica, a menudo asociada con un aumento en el gasto cardíaco.

Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) - Se refiere a una disfunción orgánica progresiva en un paciente gravemente enfermo, de manera que la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención. Es en el extremo de la gravedad de tanto de SIRS y sepsis. El síndrome puede clasificarse como primario o secundario:

- Síndrome de disfunción orgánica múltiple primario: es el resultado de un insulto bien definido en el que la disfunción de órganos se produce temprano y puede ser directamente atribuibles al propio insulto.
- Síndrome de disfunción orgánica múltiple secundario; es la insuficiencia de órganos que no es una respuesta directa al propio insulto, sino que es una consecuencia de la respuesta del huésped.

No hay criterios universalmente aceptados para la disfunción orgánica. Sin embargo, las alteraciones progresivas de los siguientes parámetros de órganos específicos se utilizan comúnmente para diagnosticarla y sistemas de puntuación se utilizan para predecir la mortalidad en la UCI<sup>6</sup>:

- La relación PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>.
- El recuento de plaquetas.
- Bilirrubinas séricas.
- La creatinina sérica (o la producción de orina).
- Escala de coma de Glasgow.
- Hipotensión.

## FACTORES DE RIESGO

La población en riesgo de desarrollar sepsis es grande, aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes de la UCI tiene una infección nosocomial, por lo tanto, están en alto riesgo de sepsis. Otros factores de riesgo incluyen los siguientes:

- Bacteriemia - Los pacientes con bacteriemia a menudo desarrollan consecuencias sistémicas de infección<sup>7</sup>.
- Edad avanzada (≥ 65 años) - La incidencia de sepsis se aumenta de forma desproporcionada en los pacientes adultos mayores y la edad es un predictor independiente de la mortalidad por sepsis<sup>8</sup>.
- Inmunosupresión - Comorbilidades que deprimen las defensas del anfitrión (por ejemplo, neoplasias, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, SIDA,

asplenismo) y los medicamentos inmunosupresores son comunes entre los pacientes con sepsis, sepsis grave o choque séptico.

- Diabetes y el cáncer - Diabetes y algunos tipos de cáncer pueden alterar el sistema inmunológico, resultado en un riesgo elevado de desarrollar sepsis y aumentar el riesgo de sepsis nosocomial.
- Neumonía adquirida en la comunidad - La sepsis grave y shock séptico se desarrollan en aproximadamente el 48 y el 5 por ciento respectivamente, de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad<sup>9</sup>.
- Los factores genéticos - Tanto los estudios experimentales y clínicos han confirmado que los factores genéticos pueden aumentar el riesgo de infección. En algunos casos, los defectos monogénicos subyacen a la vulnerabilidad a la infección específica, pero los factores genéticos son típicamente polimorfismos. Los estudios genéticos de susceptibilidad a la infección se han centrado inicialmente en los defectos de la producción de anticuerpos o la falta de las células T, los fagocitos, las células asesinas naturales o el complemento. Recientemente, defectos genéticos han identificado que deterioran el reconocimiento de patógenos por el sistema inmunitario innato, el aumento de la susceptibilidad a las clases específicas de microorganismos<sup>10</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

La respuesta normal del huésped a la infección es un proceso complejo que localiza y controla la invasión bacteriana, mientras se inicia la reparación de tejido lesionado. Se trata de la activación de células fagocíticas circulante y fijas, así como la generación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Sepsis resulta cuando la respuesta a la infección se generaliza e implica los tejidos normales a distancia desde el sitio de lesión o infección.

La respuesta del huésped a una infección se inicia cuando las células inmunes innatas, particularmente macrófagos, reconocen y se unen a los componentes microbianos. Esto puede ocurrir por varias vías:

Receptores de reconocimiento en la superficie de la célula huésped del sistema inmunológico pueden reconocer y unirse a patrones moleculares asociados a patógenos: receptores Toll like, nucleótidos de dominio oligomerizados y el gen inducible del ácido retinoico.

El receptor de activación de células mieloides y la lecitina DAP12 de asociación mieloide.

La unión de receptores de superficie de las células mieloides con los distintos componentes microbianos tiene múltiples efectos.

La participación de los receptores Toll like provoca una cascada de señalización a través de la activación del factor kb nuclear (NF-kb). NF-kb activado se mueve desde el citoplasma al núcleo, se une a sitios de transcripción, e induce la activación de un gran conjunto de genes implicados en la respuesta inflamatoria del huésped, tales como citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNFa], interleucina-1 [IL-1], quimiocinas (molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1], molécula de adhesión celular vascular-1 [VCAM-1]), y óxido nítrico.

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) se activan y expresan moléculas de adhesión que causan su agregación y marginación al endotelio vascular. Esto es facilitado por el endotelio al expresar moléculas de adhesión atrayendo leucocitos. Los PMNs a través de una serie de pasos (migración, adhesión, diapédesis y quimiotaxis) migran al sitio de lesión<sup>11</sup>. La liberación de mediadores por los PMN en el sitio de infección es responsable de los signos cardinales de inflamación local: calor y eritema debido a la vasodilatación y la hiperemia local y edema rico en proteínas debido a aumento de la permeabilidad microvascular.

Este proceso está muy regulado por una mezcla de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios secretadas por los macrófagos, que han sido activados por la invasión de los tejidos por bacterias<sup>12</sup>:

- Mediadores proinflamatorios - Citoquinas proinflamatorias importantes incluyen factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) e interleucina-1 (IL-1), que comparten una notable variedad de efectos biológicos. La liberación de TNFa es auto-sostenible, mientras que las citoquinas y mediadores no-TNF (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, factor activador de plaquetas, interferón y eicosanoides)

aumentar los niveles de otros mediadores. El medio proinflamatorio conduce a la contratación de más PMN y macrófagos.

- Mediadores antiinflamatorios - Citoquinas que inhiben la producción de TNF $\alpha$  e IL-1 se consideran citocinas antiinflamatorias. Tales mediadores antiinflamatorios suprimen el sistema inmune mediante la inhibición de la producción de citoquinas por las células mononucleares y células T helper de monocitos-dependiente. Sin embargo, sus efectos pueden no ser universalmente antiinflamatorios. Como ejemplos, la IL-10 e IL-6 tanto mejorar la función de las células B (proliferación, secreción de inmunoglobulinas) y fomentar el desarrollo de las células T citotóxicas<sup>13</sup>.

El saldo de los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regula los procesos inflamatorios, incluida la observancia, quimiotaxis y fagocitosis de las bacterias invasoras, destrucción bacteriana, y la fagocitosis de los residuos del tejido lesionado. Si los mediadores se equilibran entre sí y el insulto infeccioso inicial se supera, la homeostasis se restaurará. El resultado final será la reparación de tejidos y la curación.

## TRANSICIÓN A LA SEPSIS

Sepsis se produce cuando la liberación de mediadores proinflamatorios en respuesta a una infección excede de los límites del medio ambiente local, lo que lleva a una respuesta más generalizada.

La sepsis puede ser conceptualizada como un proceso inflamatorio porque todas las características de la respuesta son exageraciones de la respuesta inflamatoria normal, es intravascular debido a que por vía hematológica se extienden mediadores que generalmente se limitan a las interacciones célula célula en el tejido intersticial y es maligna porque es autosostenible, no regulada y descontrolada.

No está claro por qué la respuesta inmune que normalmente permanece localizada a veces se extienden más allá del entorno local causando sepsis. La causa es probablemente multifactorial y puede incluir los efectos directos de los microorganismos invasores o sus productos tóxicos, la liberación de grandes cantidades de mediadores

proinflamatorios, y la activación del complemento. Además, algunos individuos pueden ser genéticamente susceptibles a desarrollar sepsis.

Los efectos sistémicos de la sepsis - Puede ocurrir daño celular sistémico cuando la respuesta inmune se vuelve generalizada; lesión celular es el precursor de la disfunción de órganos. El mecanismo exacto de la lesión celular no se entiende, pero su aparición es indiscutible. Los mecanismos propuestos para explicar la lesión celular incluyen: isquemia tisular, lesión citopática y una tasa de alteración de la apoptosis.

**Isquemia tisular** - Trastorno significativo de la autorregulación metabólica, el proceso que coincide con la disponibilidad de oxígeno a las cambiantes necesidades de oxígeno del tejido, es típico de la sepsis.

Además, las lesiones endoteliales de la microcirculación con frecuencia se desarrollan durante la sepsis. Estas lesiones reducen el área de superficie disponible para el intercambio de oxígeno del tejido, lo que altera la oxigenación causando isquemia tisular y la lesión celular:

- Lesiones de la microcirculación - Las lesiones de la microcirculación pueden ser el resultado de desequilibrios en los sistemas de coagulación y fibrinolíticos, ambos de los cuales se activan durante la sepsis.
- Lesiones endoteliales - Las lesiones endoteliales pueden ser una consecuencia de las interacciones entre las células endoteliales y leucocitos polimorfonucleares activados. El aumento de la adherencia por el receptor de neutrófilos a la célula endotelial induce la secreción de especies reactivas de oxígeno, enzimas líticas, y sustancias vasoactivas en el medio extracelular, lo que puede dañar las células endoteliales. Lipopolisacáridos también pueden inducir la interrupción del citoesqueleto y la integridad de la barrera endotelial microvascular, en parte, a través de la NOS, RhoA y la activación de NF-κB. Otro factor que contribuye a la isquemia del tejido en la sepsis es que los eritrocitos pierden su capacidad normal para deformarse dentro de la microcirculación sistémica<sup>14</sup>. Eritrocitos rígidos tienen dificultades para navegar en la microcirculación durante la sepsis, causando excesiva heterogeneidad en el flujo sanguíneo de la microcirculación y el flujo de oxígeno disminuido en los tejidos.

**Lesión citopática** - mediadores proinflamatorios y / u otros productos de la inflamación puede causar disfunción mitocondrial inducida por sepsis a través de una variedad de mecanismos, incluyendo la inhibición directa de complejos de enzimas respiratorias, daño por estrés oxidativo, y la descomposición de ADN mitocondrial<sup>15</sup>. Dicha lesión mitocondrial conduce a citotoxicidad. Hay varias líneas de evidencia que apoyan esta creencia:

- Experimentos de cultivo celular han demostrado que endotoxina, TNF $\alpha$ , y óxido nítrico causan la destrucción y / o la disfunción de la membrana interna y proteínas mitocondriales de la matriz, seguido por la degeneración de la ultraestructura mitocondrial. Estos cambios son seguidos por cambios medibles en otros organelos celulares por varias horas<sup>16</sup>. El resultado final es el deterioro funcional del transporte de electrones mitocondrial, metabolismo de la energía desordenado y la citotoxicidad.
- Los estudios que utilizan varios modelos animales han encontrado tensión normal o supranormal de oxígeno en órganos durante la sepsis, lo que sugiere la utilización de oxígeno deteriorada a nivel mitocondrial. Como ejemplos, un estudio en cerdos endotoxémicos reanimados encontró una tensión de oxígeno supranormal en la mucosa ileal, mientras que un estudio en ratas endotoxémicas encontró una elevada tensión de oxígeno en el epitelio de la vejiga<sup>17</sup>

**La apoptosis** - La apoptosis describe un conjunto de cambios fisiológicos y morfológicos celulares regulados que conducen a la muerte celular. Este es el principal mecanismo por el cual las células senescentes o disfuncionales normalmente se eliminan y el proceso dominante por la que la inflamación se termina una vez que una infección ha disminuido. Durante la sepsis, las citoquinas proinflamatorias pueden retrasar la apoptosis en los macrófagos activados y neutrófilos, prolongando de este modo o aumentando la respuesta inflamatoria y la contribución al desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple. La sepsis también induce apoptosis extensa de linfocitos y de células dendríticas, que altera la eficacia de la respuesta inmune y resulta en una disminución del aclaramiento de los microorganismos invasores. El

grado de apoptosis de linfocitos se correlaciona con la gravedad del síndrome séptico y el nivel de inmunosupresión. La apoptosis también se ha observado en las células del parénquima, endoteliales y células epiteliales.

Inmunosupresión - observaciones clínicas y estudios en animales sugieren que el exceso de la inflamación de la sepsis puede ser seguido por la inmunosupresión.<sup>18</sup>

## EFECTOS DE SEPSIS

La lesión celular descrito anteriormente<sup>15, 16, 17</sup>, acompañada de la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, a menudo progresa a disfunción orgánica. Ningún sistema de órganos está protegido de las consecuencias de la sepsis. Circulación - La hipotensión debido a la vasodilatación generalizada es la expresión más grave de disfunción circulatoria en la sepsis. Es probablemente una consecuencia no deseada de la liberación de mediadores vasoactivos, cuyo propósito es mejorar la autorregulación metabólica induciendo vasodilatación apropiada. Los mediadores incluyen la prostaciclina, vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), que se producen por las células endoteliales.

NO se cree que juega un papel central en la vasodilatación que acompaña al choque séptico, ya que la NO sintasa puede ser inducida por la incubación de endotelio vascular y el músculo liso con endotoxina.<sup>19</sup> Cuando NO alcanza la circulación sistémica, se deprime la autorregulación metabólica en todos los niveles de la circulación; central, regional y microrregional. Además, NO puede desencadenar una lesión en el sistema nervioso central que se localiza en áreas que regulan el control autónomo.

Otro factor que puede contribuir a la persistencia de la vasodilatación durante la sepsis es la secreción compensatoria de la hormona antidiurética alterada<sup>20</sup>. La vasodilatación no es la única causa de la hipotensión durante la sepsis. La hipotensión también puede ser debido a la redistribución de fluido intravascular. Esto es una consecuencia tanto de aumento de la permeabilidad endotelial y la disminución del tono vascular arterial lo que conduce a aumento de la presión capilar. En el choque séptico, la vasodilatación y disminución de las resistencias vasculares, provoca como respuesta fisiológica

compensadora, una activación de los reflejos vasculares adrenérgicos con incremento subsecuente del tono simpático, en un intento de optimizar el gasto cardíaco y mantener la perfusión tisular. La activación simpática en el choque séptico en ocasiones puede llegar a ser desproporcionada, con niveles anormalmente elevados de catecolaminas circulantes<sup>21</sup>. Adicionalmente, el uso de catecolaminas exógenas, así como la fluidoterapia, son consideradas terapias de primera línea en pacientes con choque séptico<sup>5</sup>. Este estado de hiperestimulación simpática puede resultar no solo poco eficiente, sino incluso deletéreo, por sus efectos negativos tanto a nivel cardiovascular como sistémico<sup>22</sup>.

Además de estos efectos difusos de sepsis sobre la circulación, también se localizan efectos:

- En la circulación central con la disminución de la presión sistólica y diastólica, el rendimiento ventricular debido a la liberación de sustancias depresoras del miocardio lo cual es una manifestación temprana de la sepsis<sup>23</sup>. A pesar de esto, la función ventricular todavía puede ser capaz de utilizar el mecanismo de Frank Starling para aumentar el gasto cardíaco, que es necesaria para mantener la presión de la sangre en presencia de la vasodilatación sistémica. Los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente (por ejemplo, los pacientes de edad avanzada) son a menudo incapaces de aumentar su gasto cardíaco de manera apropiada.
- En la circulación regional, la hiporreactividad vascular conduce a una incapacidad para distribuir el flujo sanguíneo sistémico entre los sistemas orgánicos de manera apropiada. Como un ejemplo, la sepsis interfiere con la redistribución del flujo sanguíneo de los órganos espláncnicos a los órganos principales (corazón y el cerebro) cuando el suministro de oxígeno se deprime.
- La microcirculación puede ser el objetivo más importante en la sepsis. La sepsis se asocia con una disminución en el número de capilares funcionales, lo que provoca una incapacidad para extraer al máximo de oxígeno<sup>24</sup>. En comparación con los controles normales o pacientes críticamente enfermos sin sepsis, los pacientes con sepsis grave tienen disminución de la densidad capilar. Esto puede ser debido a la compresión extrínseca de los capilares por edema tisular

inflamación endotelial, y / o taponamiento de la luz capilar por los leucocitos o glóbulos rojos.

- A nivel del endotelio, la sepsis induce cambios fenotípicos a las células endoteliales. Esto ocurre a través de interacciones directas e indirectas entre las células endoteliales y los componentes de la pared bacteriana. Estos cambios fenotípicos pueden causar disfunción endotelial, que se asocia con alteraciones de la coagulación, reducción de leucocitos, disminución de la deformabilidad de glóbulos rojos, la regulación positiva de moléculas de adhesión, la adhesión de plaquetas y leucocitos, y la degradación del glucocalix. Activación endotelial difusa conduce a edema tisular generalizado, que es rico en proteínas. Las micropartículas de células circulantes y vasculares también participan en los efectos nocivos de la inflamación intravascular inducida por sepsis<sup>25</sup>.

**El corazón** es la principal víctima de la estimulación adrenérgica porque el estrés adrenérgico está mediado principalmente por  $\beta$ -receptores y el 80% de los receptores adrenérgicos de miocardio son  $\beta_1$ . La excesiva estimulación simpática puede producir depresión miocárdica con disfunción de uno o ambos ventrículos, taquiarritmias, desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno con isquemia miocárdica, hipertensión pulmonar con disfunción ventricular derecha asociada, e incluso parada cardíaca<sup>26</sup>.

La depresión miocárdica es una manifestación frecuente de la disfunción cardiovascular asociada a la sepsis, y aunque se ha sugerido que podría tener un rol protector en una situación de compromiso energético celular, puede representar un factor determinante en el fracaso del sistema cardiovascular para mantener un gasto cardíaco adecuado en el choque séptico. La etiología de la disfunción miocárdica en la sepsis, aunque no está claramente definida, parece ser multifactorial, entre los que destaca, directa o indirectamente, una excesiva estimulación simpática<sup>26, 27</sup>. Los niveles elevados de catecolaminas inducen mecanismos adaptativos a nivel miocárdico que pueden estar implicados en la disfunción ventricular observada en la sepsis, aunque los mecanismos no están del todo aclarados. Se ha descrito una regulación decreciente con disminución en la densidad de los receptores beta adrenérgicos en la membrana

celular, una respuesta contráctil reducida a pesar de una densidad de receptores normal, así como una respuesta contráctil normal aun con concentraciones extracelulares elevadas de calcio; lo que sugiere que la respuesta a la estimulación beta adrenérgica parece estar amortiguada por alteraciones a diferentes niveles de la cascada de eventos involucrados en la transducción de la señal a través de la membrana celular. Los niveles elevados de catecolaminas han demostrado que pueden inducir apoptosis y fibrosis miocárdica, así como disminuir la viabilidad de cardiomiocitos por sobrecarga de calcio intracelular y formación de radicales libres que produzcan rotura del ADN nuclear. Además, las catecolaminas alteran la producción de citocinas inflamatorias favoreciendo el incremento de los niveles plasmáticos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), que han demostrado tener un importante papel en la disfunción miocárdica asociada a la sepsis<sup>28</sup>.

Por otro lado, la excesiva estimulación simpática en el choque séptico puede producir un incremento desproporcionado de la frecuencia cardiaca, probablemente en relación con una respuesta inapropiada a señales periféricas aferentes simpáticas, que son activadas por isquemia o inflamación. La taquicardia inapropiada puede resultar perjudicial por disminuir el tiempo de llenado ventricular, con deterioro de la función diastólica y disminución resultante del volumen sistólico. Además, incrementa los requerimientos miocárdicos de oxígeno, e incluso se ha descrito una cardiomiopatía inducida por taquicardia<sup>26</sup>.

Es interesante destacar que tanto los niveles elevados de catecolaminas plasmáticas, como la duración de la terapia con catecolaminas exógenas y la taquicardia han sido independientemente asociados con malos resultados en pacientes críticamente enfermos, como aquellos que desarrollan choque séptico<sup>29</sup>.

**Pulmón** - Lesión endotelial en los vasos pulmonares durante la sepsis perturba el flujo de sangre capilar y aumenta la permeabilidad microvascular, resultando en edema pulmonar intersticial y alveolar. Atrapamiento de neutrófilos dentro de la microcirculación de los pulmones inicia y / o amplifica la lesión en la membrana alveolocapilar. El resultado es edema pulmonar, lo que crea desajuste de ventilación-perfusión y conduce a la hipoxemia. Dicha lesión pulmonar es prominente durante la

sepsis. Síndrome de dificultad respiratoria aguda es una manifestación de estos efectos. Insuficiencia respiratoria aguda es una de las principales complicaciones que pueden ocurrir en pacientes que ya se han admitidos en la UCI<sup>30</sup> independiente de la etiología, es una enfermedad crítica y es, por lo tanto, acompañada por la sobreestimulación simpática resultando en una circulación hiperdinámica que también afecta a la vasculatura pulmonar.

**Tracto gastrointestinal** - Las anomalías circulatorias típicos de la sepsis pueden deprimir la función normal de la barrera intestinal, lo que permite la translocación de bacterias y endotoxinas en la circulación sistémica (posiblemente a través de los vasos linfáticos, en lugar de la vena porta) y la ampliación de la respuesta séptica<sup>31</sup>.

**Hígado** - El sistema reticuloendotelial del hígado actúa normalmente como la primera línea de defensa en la limpieza de productos de bacterias y sus derivados que han entrado en el sistema porta desde el intestino. La disfunción hepática altera la eliminación de endotoxina entérica derivado de bacterias y permite desbordamiento directo de estos productos potencialmente perjudiciales en la circulación sistémica.

**Riñón** - La sepsis suele ir acompañada de insuficiencia renal aguda. Los mecanismos por los cuales la sepsis y el nivel de endotoxemia generan lesión renal aguda se conocen por completo. La necrosis tubular aguda, debido a hipoperfusión y / o hipoxemia es un mecanismo.<sup>32</sup> Sin embargo, la hipotensión sistémica, vasoconstricción renal directa, liberación de citoquinas y la activación de neutrófilos por la sepsis y péptidos quimiotácticos de las paredes celulares bacterianas también puede contribuir a la lesión renal.

La probabilidad de muerte es mayor en los pacientes con sepsis que desarrollan lesión renal aguda, no se entiende bien por qué ocurre esto. Un factor puede ser la liberación de mediadores proinflamatorios, como resultado de las interacciones de membrana de diálisis con los leucocitos cuando es necesario hemodiálisis. El uso de membranas biocompatibles puede prevenir estas interacciones y puede mejorar la supervivencia y la recuperación de la función renal.

**Sistema nervioso** - Sistema nervioso central (SNC), las complicaciones ocurren con frecuencia en los pacientes sépticos, a menudo antes de que el fracaso de otros

órganos. Las complicaciones más comunes del SNC son un sensorio alterado (encefalopatía). La patogenia de la encefalopatía no está bien definida.

Disfunción del SNC se ha atribuido a cambios en el metabolismo y alteraciones en la señalización celular debido a mediadores inflamatorios. La disfunción de la barrera hematoencefálica probablemente contribuye, lo que permite el aumento de la infiltración de leucocitos, la exposición a mediadores tóxicos, y el transporte activo de citoquinas través de la barrera<sup>33</sup>. Además de estas consecuencias neurológicas de la sepsis, existe un creciente reconocimiento de que el sistema nervioso parasimpático puede ser un mediador de la inflamación sistémica durante la sepsis. Esto es apoyado por numerosas observaciones en diversos modelos animales. La estimulación del nervio vago aferente durante la sepsis aumenta la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), ACTH y cortisol; el último efecto puede ser suprimido por la vagotomía subdiafragmático. El tono parasimpático afecta la termorregulación, como vagotomía experimental atenúa la respuesta hipertérmica a la IL-1. La actividad parasimpática eferente, mediada por la acetilcolina, tiene un efecto antiinflamatorio en el perfil de citocinas, con una disminución de la expresión in vitro de las citoquinas proinflamatorias TNF, IL-1, IL-6 e IL-18. Y, la estimulación vagal externa evita la aparición de choque después de la vagotomía, mientras que un agonista de receptor de acetilcolina disminuye la respuesta patológica a la sepsis<sup>34</sup>.

## HIPERESTIMULACIÓN SIMPÁTICA EN LA SEPSIS

A nivel sistémico se han descrito diversos efectos adversos de la sobreestimulación simpática que pueden contribuir a los malos resultados en la sepsis y el choque séptico, entre los que se incluyen: aumento de la insulinoresistencia con hiperglucemia, aumento de la trombogenicidad, incremento del catabolismo proteico, incremento de los niveles de lactato, disturbios electrolíticos, inmunosupresión y probablemente un favorecimiento del crecimiento bacteriano<sup>35</sup>. La respuesta inmunológica tiene un papel determinante en la fisiopatología de la sepsis y, dado que casi todas las células del sistema inmunológico expresan receptores adrenérgicos en su superficie, las catecolaminas ejercen importantes y complejos efectos inmunomoduladores, algunos de las cuales pueden resultar perjudiciales. Las

catecolaminas pueden inducir un estado de inmunosupresión al deprimir la función de los neutrófilos, alterando su capacidad de fagocitosis y de liberar especies reactivas de oxígeno, incrementando la adhesión plaqueta-neutrófilo, y ejerciendo efectos directos proapoptóticos sobre varias células inmunológicas<sup>35</sup>. Además, las catecolaminas favorecen la producción de citocinas inflamatorias asociadas a disfunción miocárdica, vascular y metabólica en la sepsis<sup>26, 35, 36</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

El soporte hemodinámico temprano adecuado de los pacientes en estado de choque es crucial para prevenir el empeoramiento de la disfunción y la falla de los distintos órganos. La resucitación debe iniciarse incluso mientras la investigación de la causa está en curso. Una vez identificada la causa debe ser corregida rápidamente, incluye reanimación cuantitativa precoz del paciente septicémico durante las primeras 6 horas después del reconocimiento; hemocultivo previo al tratamiento con antibióticos; estudios de diagnóstico por imágenes realizados con prontitud para confirmar una posible fuente de infección; administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro dentro de la primera hora a partir del reconocimiento del choque séptico y sepsis grave sin choque séptico como objetivo del tratamiento; revaloración diaria del tratamiento antibiótico para reducción de la dosis, cuando se considere apropiada; control de la fuente de infección con atención al equilibrio de riesgos y beneficios del método elegido dentro de las 12 horas a partir del diagnóstico; reanimación inicial con fluidos con cristaloides y evaluación de la adición de albúmina en pacientes que continúan requiriendo cantidades sustanciales de cristaloides para mantener una adecuada presión arterial media y anulación de formulaciones de hetalmidón; sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis y sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (en algunos pacientes se necesitará una administración más rápida y mayores cantidades de fluidos); continuación de la técnica de sobrecarga líquida hasta lograr mejoría hemodinámica, con base en las variables ya sean dinámicas o estáticas; norepinefrina como el vasopresor de primera elección para mantener la presión arterial media  $\geq 65$

mm Hg; epinefrina cuando se necesita un agente adicional para mantener una presión arterial adecuada; la vasopresina (0,03 U/m) puede añadirse a la norepinefrina para aumentar la presión arterial al objetivo o para disminuir la dosis de norepinefrina pero no se debe utilizar como vasopresor inicial; no se recomienda dopamina excepto en circunstancias muy particulares; perfusión de dobutamina administrada o añadida al vasopresor en presencia de a) disfunción miocárdica según lo indicado por presiones cardíacas de llenado y bajo gasto cardíaco, o b) signos continuos de hipoperfusión a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y presión arterial media adecuada; anulación de uso de hidrocortisona intravenosa en pacientes adultos con choque séptico si la reanimación con fluidos y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica; objetivo de hemoglobina de 7–9 g/dl en ausencia de hipoperfusión tisular, arteriopatía coronaria isquémica o hemorragia aguda; bajo volumen corriente y limitación de la presión inspiratoria estable para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); aplicación de al menos una cantidad mínima de presión espiratoria final positiva (PEEP) en SDRA; nivel de PEFP mejor alto antes que bajo en pacientes con SDRA inducido por sepsis moderado o grave; maniobras de reclutamiento en pacientes con sepsis e hipoxemia resistente grave debido a SDRA; decúbito prono en SDRA inducido por sepsis en pacientes con PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> cociente de ≤ 100 mm Hg en centros que tienen experiencia con estas prácticas; elevación de la cabecera de la cama en pacientes ventilados mecánicamente a menos que esté contraindicada; estrategia conservadora de fluidos para pacientes con SDRA establecido que no cuentan con evidencia de hipoperfusión tisular; protocolos de desconexión y sedación; reducción al mínimo del uso de sedación intermitente en bolo o perfusión continua de sedación que apunta a los criterios de valoración específicos; anulación de bloqueantes neuromusculares, de ser posible, en el paciente sépticos sin SDRA; ciclo corto de bloqueante neuromuscular (no más de 48 horas) para los pacientes con SDRA temprana y PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 150 mm Hg; un enfoque protocolizado al manejo de glucemia que comienza con la administración de insulina cuando dos niveles consecutivos de glucemia son > 180mg/dl, apuntando a una glucemia de ≤ 180mg/dl; equivalencia de hemofiltración venovenosa continua o hemodiálisis intermitente; prevención de flebotrombosis profunda; uso de prevención de úlcera

gastroduodenal aguda para prevenir hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con factores de riesgo de hemorragia; alimentos orales o enterales (si son necesarios), según se toleren, en lugar de ayuno completo o provisión de glucosa intravenosa únicamente dentro de las primeras 48 horas después del diagnóstico de sepsis/choque séptico grave; y abordar los objetivos del cuidado, incluidos los planes de tratamiento y la planificación de terminación de vida (según proceda), tan pronto como sea posible, pero dentro de las 72 horas a partir del ingreso en la unidad de cuidados intensivos<sup>5</sup>.

## BETA BLOQUEADORES EN SEPSIS.

El bloqueo de los receptores beta ha mostrado mejorar los resultados en diferentes condiciones médicas asociadas con activación simpática y un proceso inflamatorio subyacente, disminuyendo la inmunosupresión inducida por catecolaminas, revirtiendo el catabolismo proteico y reduciendo la expresión de citocinas proinflamatorias asociadas a disfunción contráctil del miocardio<sup>37</sup>. Por otro lado, el antagonismo de los receptores beta puede ayudar a preservar el balance simpático/parasimpático, y favorecer los efectos antiinflamatorios que han sido observados con la estimulación del sistema parasimpático. La estimulación colinérgica del sistema parasimpático a través del nervio vago ha mostrado prevenir o reducir los efectos perjudiciales de liberación de citocinas inflamatorias en la sepsis y la endotoxemia experimental<sup>38</sup>.

Estos datos, en conjunto, parecen evidenciar que el antagonismo de los receptores beta puede tener un efecto favorable en situaciones en las que existe una excesiva estimulación adrenérgica, como la que ocurre en la sepsis y particularmente en el choque séptico.

Los B-bloqueadores actúan sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos que interfieren con la capacidad de las catecolaminas o simpaticomiméticos para inducir respuestas  $\beta$ -adrenérgicas. Los efectos clínicos de agonismo- $\beta$ -adrenérgicos o antagonismo dependen de los subtipos de receptor y en sus ubicaciones. Los receptores  $\beta$  1 -adrenérgico se encuentran en el corazón, en los cardiomiocitos, nodo sinoatrial y el nodo atrioventricular, en el riñón, en los adipocitos y en las plaquetas, provocando un aumento en la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la velocidad de la conducción

atrioventricular, secreción de renina, la lipólisis y la agregación de las plaquetas, respectivamente. También se pueden encontrar presinápticamente donde su activación provoca un aumento en la liberación de norepinefrina.

Los receptores  $\beta$  2 -adrenérgicos se encuentran en las fibras musculares lisas de los bronquiolos, las arterias, arteriolas y de los órganos viscerales, y en las células del hígado. Sus resultados de activación en la broncodilatación, la vasodilatación, la glucogenólisis en el hígado y en el músculo esquelético<sup>39</sup>.

Los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos con una afinidad específica para  $\beta$  1 receptores se definen como cardioselectivo (atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol), aquellos que actúan en  $\beta$ 1 - y  $\beta$ 2 receptores se definen como no selectivos (propranolol, pindolol, timolol y nadolol). Esta selectividad del receptor es dosis-dependiente y se pierde cuando se administran grandes dosis de antagonista.

Las principales propiedades explotadas en la práctica clínica son inotropismo negativo y cronotropismo para reducir la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el trabajo del miocardio. Por supuesto, la disminución de la frecuencia cardíaca también asegura una mejora en el tiempo de perfusión diastólica y por consiguiente en la perfusión miocárdica<sup>40</sup>.

Los  $\beta$ -bloqueadores difieren entre sí debido a su vida media de eliminación. La larga acción de algunos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos representa un límite obvio para su aplicación en pacientes críticos, Por otro lado, comparten muchos de sus efectos cardiovasculares, es interesante resaltar algunas diferencias en función de la selectividad del bloqueo. Propranolol puede favorecer la restauración del control glucémico inhibiendo la gluconeogénesis hepática, que es mediada principalmente por receptores beta 2 <sup>41</sup> y a través de la reducción de la lipólisis periférica que puede favorecer la resistencia a la insulina. El bloqueo no selectivo con propranolol parece tener una mayor capacidad de modular la supresión inmunológica mediada por catecolaminas, con las células más inmunológicamente activas expresando receptores beta-2 en su superficie, y ha mostrado que puede impedir el incremento de células natural killer mediado por catecolaminas, que no es visto con el bloqueo selectivo de los receptores beta-1<sup>42</sup>. Por otro lado, el bloqueo selectivo del receptor beta-1 ha mostrado mantener inalterada la función quimiotáctica de los neutrófilos, así

como su capacidad de fagocitosis y de liberar especies reactivas de oxígeno, necesarias para combatir la infección, los mismos que pueden ser negativamente afectados con el bloqueo no selectivo con propranolol<sup>43</sup>. Asimismo, el bloqueo selectivo de los receptores beta-1 puede conferir cardioprotección a través de un estímulo preferencial de los receptores beta-2, que tiene efectos antiapoptóticos y mejora la función miocárdica en varios modelos de estrés o inflamación cardíaca<sup>44</sup>. Ambos tipos de bloqueo han mostrado reducir el catabolismo proteico en situaciones de estrés adrenérgico.

## EVIDENCIA CLÍNICA

Entre 1967-1972, James Berk, un médico norteamericano, realiza una serie de estudios con el uso de propranolol en el choque séptico, obteniendo resultados favorables en modelos animales y posteriormente en ensayos clínicos con humanos, que lo lleva a postular una teoría que denomina la «beta teoría del shock»<sup>45</sup>. Esta teoría sostenía que el estímulo beta adrenérgico era un factor determinante en la patogénesis del shock, provocando, entre otras cosas, la apertura de múltiples cortocircuitos arteriovenosos a nivel pulmonar y esplácnico, con impacto negativo en la hemodinámica del paciente. La teoría no tuvo acogida, probablemente porque en la misma época se publicaba un estudio que mostraba los efectos cardiodepresores del bloqueo beta en un modelo de sepsis mediada por endotoxinas<sup>39</sup>.

En la última década, debido a la observación de los efectos inmunomoduladores de los receptores adrenérgicos, se produjo un renovado interés en investigar los efectos del bloqueo beta en modelos experimentales de sepsis. Dos estudios con el uso de propranolol, un bloqueador no selectivo de los receptores beta, mostraron un incremento de la mortalidad y mayor deterioro clínico cuando fue administrado por 48 h en modelos de sepsis polimicrobiana en ratones<sup>46</sup>. A diferencia del bloqueo no selectivo se han obtenido resultados más favorables con el bloqueo selectivo de los receptores beta-1. El uso de esmolol, en un estudio comparativo de sepsis inducida en ratas, mostró un incremento significativo del gasto cardíaco y la eficiencia cardíaca, sin incremento del lactato arterial y con reducción de los niveles de FNT- $\alpha$ <sup>47</sup>. En un modelo

de sepsis inducida por endotoxina, landiolol demostró un efecto protector contra la lesión pulmonar aguda y la disfunción cardiaca, con disminución significativa de las citocinas inflamatorias FNT- $\alpha$ , IL-6 y el mediador inflamatorio HMGB-1, sin presentar cambios significativos en la presión arterial<sup>48</sup>. En otro modelo altamente agresivo de sepsis en ratas, metoprolol demostró una reducción de la mortalidad cuando fue administrado antes de la inyección de endotoxina, con disminución de los niveles plasmáticos de IL-6 y la expresión hepática de citocinas inflamatorias, mejorando la contractilidad miocárdica y preservando la presión arterial y el volumen sistólico<sup>49</sup>. La administración de esmolol fue asociado a un tiempo de supervivencia significativamente más largo y a una menor respuesta inflamatoria a nivel local, sin disminución comparativa en las cifras de presión arterial y lactato arterial, en un modelo inducido de sepsis peritoneal en ratas<sup>50</sup>.

En seres humanos, la evidencia clínica con el uso de beta bloqueador en el choque séptico, es muy escasa. Un estudio retrospectivo no controlado, con el uso combinado de metoprolol y milrinona, en 40 pacientes con choque séptico y disfunción miocárdica, mostró que el control de la frecuencia cardiaca estuvo asociado con un incremento del volumen sistólico y una disminución de la presión venosa central, sin cambios en la presión arterial, el índice cardiaco y la saturación venosa central de oxígeno<sup>51</sup>. En una serie de casos el uso de esmolol en 10 pacientes taquicárdicos en choque séptico no afectó adversamente la hemodinámica, a pesar de una reducción de la frecuencia cardiaca, observándose un incremento del volumen sistólico<sup>52</sup>. Un estudio piloto prospectivo y observacional, publicado en septiembre de 2013, demuestra que el control de la frecuencia cardiaca con esmolol, en 25 pacientes con choque séptico, estuvo asociado con un volumen sistólico mantenido, un flujo sanguíneo microvascular preservado y una disminución de los requerimientos de noradrenalina<sup>53</sup>. Adicionalmente, un extenso estudio retrospectivo mostró que la prescripción previa de bloqueadores beta parece conferir una ventaja en la supervivencia de los pacientes que posteriormente desarrollan sepsis y son admitidos en una unidad de cuidados intensivos<sup>54</sup>.

Sin duda han sido los resultados del estudio realizado por Morelli et al.<sup>55</sup> los que han actualizado el debate acerca del uso de bloqueadores beta en el choque séptico. En

este ensayo clínico 154 pacientes taquicárdicos en choque séptico fueron aleatorizados a recibir esmolol o tratamiento estándar sin bloqueo beta, titulando la dosis hasta conseguir una frecuencia cardiaca objetivo entre 80 y 94 latidos por minuto. Aunque el control de la frecuencia cardiaca fue el objetivo principal del estudio, los datos recogidos de manera secundaria llaman poderosamente la atención. Así, parece confirmarse la estabilidad hemodinámica del bloqueo beta, sin reducción significativa de la presión arterial y el índice cardiaco, mostrando incrementos del volumen sistólico y la resistencia vascular periférica, así como una mejoría del índice de trabajo del ventrículo izquierdo y la tasa de filtración glomerular. Hubo también una notable disminución en los requerimientos de noradrenalina y fluidos, con disminución del lactato arterial.

La evidencia clínica contemporánea favorece el uso de bloqueador beta-1 selectivo, siendo esmolol, un agente de acción ultracorta, el prototipo de bloqueo beta selectivo que ha mostrado buenos resultados, tanto en modelos animales como en ensayos clínicos con humanos <sup>47, 50, 52 55</sup>. Además, presenta la ventaja de su fácil titulación en perfusión endovenosa, con rápido inicio y finalización de sus efectos, necesario en pacientes hemodinámicamente inestables como lo son aquellos en choque séptico<sup>56</sup>.

Dada la amplia distribución que tienen los receptores beta, el beneficio potencial se está re explorando. Como ejemplo de ello, el esmolol en combinación con amikacina, se observó que prolongó la supervivencia después de la infección experimental por pseudomona aeruginosa multirresistente<sup>59</sup>, este efecto inmunomodulador antiinflamatorio y antiapoptotico se observó también en la inducción de depresión miocárdica en choque séptico experimental después de administrar lipopolisacaridos, regulando a la baja la producción de JNK y P38<sup>60</sup>, BRCA1, que conduce a la inhibición de la transcripción NF-kB y con ello la disminución en la producción del factor de necrosis tumoral<sup>61</sup>.

## II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis grave y el choque séptico se consideran la causa principal de morbilidad y mortalidad en el paciente admitido en la unidad de cuidados intensivos, esto a pesar de que se han implementado campañas de estandarización de los criterios de diagnóstico, tratamiento y de referencia desde los distintos niveles de atención y desde las distintas áreas de una unidad hospitalaria.

A pesar de las actuales recomendaciones de tratamiento, estas patologías siguen asociándose con una elevada morbilidad y mortalidad lo cual impacta sobre la estancia hospitalaria y los costos. En México no existe un registro de morbilidad y mortalidad que se genera por sepsis u choque séptico, toda vez que la información que se reporta a la dirección general de epidemiología está establecida por patologías específicas y no por síndromes como lo es la sepsis o el choque séptico. Un análisis poblacional retrospectivo de los Estados Unidos de Norteamérica, reportar un incremento aproximado de 13 a 78 casos por millón de personas entre 1998 y 2009<sup>55</sup>. Por tanto, el problema se ha exacerbado en los últimos años y esto está aunado a el envejecimiento de la sociedad, la inmunosupresión que ha ello acompaña y a la creciente resistencia a múltiples fármacos a pesar de campañas en contra de la automedicación.

Siendo una patología de repercusiones en todos los ámbitos de la sociedad, ha sido materia de constante investigación tanto en su fisiopatología como en su tratamiento, bien demostrado está que la intervención temprana incide favorablemente en el pronóstico. Múltiples alternativas de tratamiento se intentan día a día teniendo como base el vasto conocimiento de su fisiopatología, en este contexto el uso de los beta bloqueadores como tratamiento coadyuvante en la mejora de la hemodinamia no es nuevo, ya en 1967 James Berk, un médico norteamericano, realiza una serie de estudios con el uso de propanolol en el choque séptico, obteniendo resultados favorables en modelos animales y posteriormente en ensayos clínicos con humanos, que lo lleva a postular una teoría que denomina la «beta teoría del shock»<sup>26</sup>. Sin embargo su teoría no fue bien aceptada, siendo en la última década en el que múltiples estudios con distintos beta bloqueadores tratan de demostrar que se puede modificar la

hemodinamia de la sepsis y el choque séptico, lo cual se traduce en menos días ventilador, menos días de uso de vasopresores y menos días de estancia hospitalaria.

Pregunta de investigación:

¿La administración de esmolol en infusión en el choque séptico puede mejorar la hemodinamia en los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Pachuca?

### III.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

#### OBJETIVO GENERAL

Identificar efectos hemodinámicos que se generan con el uso de esmolol en el paciente con choque séptico.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer las repercusiones hemodinámicas con el uso de esmolol.
2. Determinar si el volumen sistólico calculado por el método de Fick se incrementa con el uso de esmolol en el paciente con choque séptico.
3. Determinar si la disminución de la frecuencia cardiaca mejora la presión arterial después de la administración de esmolol en el paciente con choque séptico.
4. Determinar si la administración de esmolol mejora el nivel de lactato sérico en el paciente con choque séptico.
5. Determinar si la administración de esmolol incrementa la uresis media horaria.

#### **IV.- JUSTIFICACIÓN**

El paciente séptico traduce un proceso inflamatorio que afecta mucho más allá de donde se ha generado el insulto inicial, esto implica la participación de los distintos aparatos y sistemas que dentro de la historia natural de la enfermedad del paciente séptico, presentarán disfunción que evolucionará a una falla y que finalmente requerirá la implementación de terapéuticas encaminadas a mantener la función o a sustituir la función del órgano en cuestión, esto implica el consumo de recursos humanos y económicos de manera impresionante, de modo tal que el tener la posibilidad de implementar terapéuticas que se reflejen en una disminución de los días de estancia hospitalaria, los días de consumo de vasopresores, disminución de los días de uso de ventilador y que sobre todo mejoren el pronóstico y la sobrevida del paciente séptico, son medidas que debemos de investigar.

Estudios demuestran que disminuir la frecuencia cardiaca a un rango entre 80 a 95 latidos por minuto en el paciente séptico, se traduce en los beneficios ya comentados, el lograr que un paciente tenga una estancia más corta en la unidad de terapia intensiva, generará mayor disponibilidad de camas que tanto necesita nuestro hospital, se deberá de reflejar en ahorro de recursos económicos y en horas hombre, pero sobre todo en una mayor sobrevida del paciente séptico en nuestra entidad.

#### **V.- HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La disminución de la frecuencia cardiaca de manera controlada con el uso de esmolol mejora el estado hemodinámico del paciente con choque séptico.

## **VI.- METODOLOGIA DESARROLLADA**

### **LUGAR DONDE SE REALIZÒ LA INVESTIGACIÓN**

El estudio se llevó a cabo en la unidad de terapia intensiva del Hospital General De Pachuca, perteneciente a la SECRETARÍA DE SALUD, el cual es de segundo nivel de atención médica, centro de referencia de los servicios de Salud del estado de Hidalgo.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se proyectó un ensayo clínico prospectivo cuasi experimental no aleatorizado.

### **UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL**

#### **LUGAR**

Se hizo el reclutamiento de pacientes en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca.

#### **TIEMPO**

Participaron los pacientes ingresados en el periodo comprendido entre el 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

#### **PERSONA**

Fueron objeto de estudio los pacientes que recibieron atención médica en la unidad de terapia intensiva del Hospital General De Pachuca que tuvieron el diagnóstico de choque séptico (hipotensión persistente inducida por sepsis a pesar de la reanimación adecuada de líquidos).

## SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO:

### - CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ambos sexos.
- Edad de 18 a 60 años de edad.
- Presentar frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto que no se explique por dolor, fiebre o anemia aguda.
- Mantener una hemoglobina de 8 gms/dl o más.
- Mantener una presión arterial media de 70 mmHg o más con apoyo de norepinefrina por al menos 24 hrs.
- Mantener uresis media horaria igual o mayor a 0.5 ml/kg/hr.
- Mantener presión venosa central menor de 12 cms/H<sub>2</sub>O

### - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Uso de más de un vasopresor.
- Estado de choque que no corresponda al choque séptico.
- Estado de choque mixto.
- Fiebre de origen central.
- Sangrado de tubo digestivo.
- Tener diagnóstico de diabetes mellitus.
- Tener diagnóstico de insuficiencia cardiaca.
- Tratamiento previo a su ingreso a base de beta bloqueadores por hipertensión arterial, arritmias o insuficiencia cardiaca.

### - CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Presencia de disfunción orgánica múltiple.
- Pacientes que fallezcan durante el estudio.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TÉCNICA DE MUESTREO

El tamaño de la muestra se determinó en base a conveniencia por factibilidad económica. El muestreo es no aleatorizado, se asignó de manera equitativa conforme se fue dando el ingreso de pacientes en la unidad de terapia intensiva.

El número de la muestra fueron 18 pacientes que en el lapso referido ingresaron a la unidad de terapia intensiva.

## VARIABLES

Variable independiente: Beta bloqueador B<sub>1</sub> esmolol

Variable dependiente: Frecuencia cardiaca, presión arterial, volumen sistólico, lactato sérico, uresis media horaria.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE DE DATOS
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa discreta Mayores de 18 a 60 años.	Hoja de recolección de datos
Sexo	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa Dicotómica 1. Hombre 2. Mujer	Hoja de recolección de datos
Esmolol	Beta bloqueador selectivo de	Beta bloqueador tipo B1	Cuantitativa Valor de	Hoja de recolección

	ultra corta acción		infusión 25 a 200 mcg/kg/min	de datos
Frecuencia cardiaca	Número de veces que se contrae el corazón en un minuto	los latidos cardiacos que se suceden en un minuto	Cuantitativa Valor normal de referencia 60 a 100 latidos por minuto	Hoja de recolección de datos
Presión arterial	Es la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes que la contienen	El la fuerza que se opone al paso de la sangre en el sistema vascular	Cuantitativa Valor normal de referencia Presión arterial sistólica de 90 a 139 mmHg. Presión arterial diastólica de 60 a 89 mmHg.	Hoja de recolección de datos
Lactato sérico	El lactato es un ácido fuerte y se encuentra casi en su totalidad disociado en forma de lactato e ion hidrógeno.	Refleja el grado de hipoperfusión y con ello el metabolismo anaerobio.	Cuantitativa Valor normal de referencia menor de 1 mmol/lts	Gasometría arterial
Volumen sistólico	Es el volumen de sangre que es expelido por el corazón	Cantidad de sangre expulsada del corazón con	Cuantitativa Valor normal de referencia de 60 a 70 ml	Obtenido mediante el método de Flick.

	dentro del sistema vascular en cada eyección	cada latido		
Uresis media horaria	Cantidad de orina que se genera en una unidad de tiempo	Cantidad de orina generada en una hora por una persona	Cuantitativa Valor normal de referencia mayor de 0.5 ml/kg/hr	Hoja de recolección de datos

## VII.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se monitorizó durante un mes a todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca con el diagnóstico de choque séptico, en todos ellos se inició el tratamiento por metas en base a las guías actuales de la campaña sobreviviendo a la sepsis 2012<sup>5</sup>, después de 24 hrs de su ingreso, se verificó que cumplieran con los criterios de inclusión y si estuvieran libres de algún criterio de exclusión. A los candidatos que cumplieron los requisitos para participar en el estudio de investigación, se le informó al familiar responsable sobre el protocolo, se obtuvo el consentimiento por parte de ellos, y de manera no aleatorizada se asignó para recibir esmolol en infusión y hacer las determinaciones marcadas en los objetivos. En quienes no se les administró esmolol para el control de la frecuencia cardíaca, se les trató de mantener en todo momento normotèrmicos, con adecuada analgesia y con hemoglobina de 8 gms/dl o más. De manera tal que si presentaban taquicardia, esta no fuera por fiebre, dolor o anemia.

En los pacientes en quienes se administró esmolol, se corroboró una vez más que se tuviera normotermia, analgesia y hemoglobina de 8 gms/dl o más justo antes de comenzar con la infusión. Una ampolleta de esmolol de 250 mgs, se aforó en 250 cc de

solución salina al 0.9 %. El objetivo principal fue llevar la frecuencia cardiaca entre 80 a 95 latidos por minuto, cuidando en todo momento mantuviera una presión arterial media al menos de 70 mmHg, justo al inicio de la infusión se determinó frecuencia cardiaca, presión arterial, presión arterial media, presión venosa central, lactato sérico y uresis media horaria y se registró los mcg/minuto de norepinefrina que cada paciente tuviera al inicio y al final de la monitorización. La infusión de esmolol se fue incrementando cada 5 minutos hasta obtener la frecuencia cardiaca deseada. Una vez que se obtuvo la frecuencia cardiaca objetivo, se registró cada 15 minutos durante las tres primeras horas, las segundas 3 hrs cada 30 minutos para posteriormente hacer el registro cada hr hasta completar 24 hrs. Frecuencia cardiaca, presión arterial media, presión venosa central, así como infusión de norepinefrina e infusión de esmolol, se hizo en el tiempo referido previamente, la uresis se hizo de manera horaria, el lactato sérico y el volumen sistólico se calculó cada 4 hrs, todas las variables referidas se registraron en la hoja de recolección de datos. Trascurridas 24 hrs, se dio por terminado la infusión de esmolol. En los pacientes que no se les inicio infusión de esmolol se les hizo el mismo registro de las variables en los tiempos referidos. Trascurrido el mes que abarco el estudio de investigación se hizo la concentración de datos que son los que se muestran a continuación.

## ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Se calcularon medidas de tendencia central: moda, media, mediana, desviación estándar del volumen sistólico, uresis media horaria, lactato sérico, presión arterial media, presión venosa central en base a las horas de infusión de esmolol y se determinó el coeficiente de correlación lineal de Pearson, el coeficiente de determinación y la T de Studen para comparar las medias de las variables hemodinámicas (lactato sérico, presión arterial, volumen sistólico y uresis media horaria) con el uso de infusión de esmolol mas el tratamiento convencional del choque séptico y el tratamiento convencional del choque séptico sin infusión de esmolol.

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La información se asentó en la hoja de recolección de datos, la cual fue foliada, se recabaron nombre, edad, sexo, presión arterial, temperatura corporal, frecuencia cardiaca, presión venosa central, hemoglobina, uresis horaria, lactato sérico, volumen sistólico determinado por el método de Fick.

## **VIII.- ASPECTOS ÉTICOS**

El presente trabajo de investigación se considera como de riesgo mayor al mínimo. Los aspectos éticos sobre la investigación en los seres humanos se basan en el REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD, título segundo, artículo 13, 14, 16 y 17, este último hace referencia a: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: Investigación con riesgo mayor que el mínimo: son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyen procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor del 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

## **IX.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

### **RECURSOS HUMANOS**

- Un médico residente de primer año, un médico residente de segundo año y 2 médicos residentes de tercer año de la especialidad de medicina del enfermo en estado crítico.
- Apoyo por parte del profesor titular del curso de medicina del enfermo en estado crítico, el Dr. José Luis Julio Pérez Mejía.

- Apoyo por parte del asesor clínico, la Dra. Lidia Gutiérrez Hernández.

## RECURSOS FINANCIEROS Y FÍSICOS.

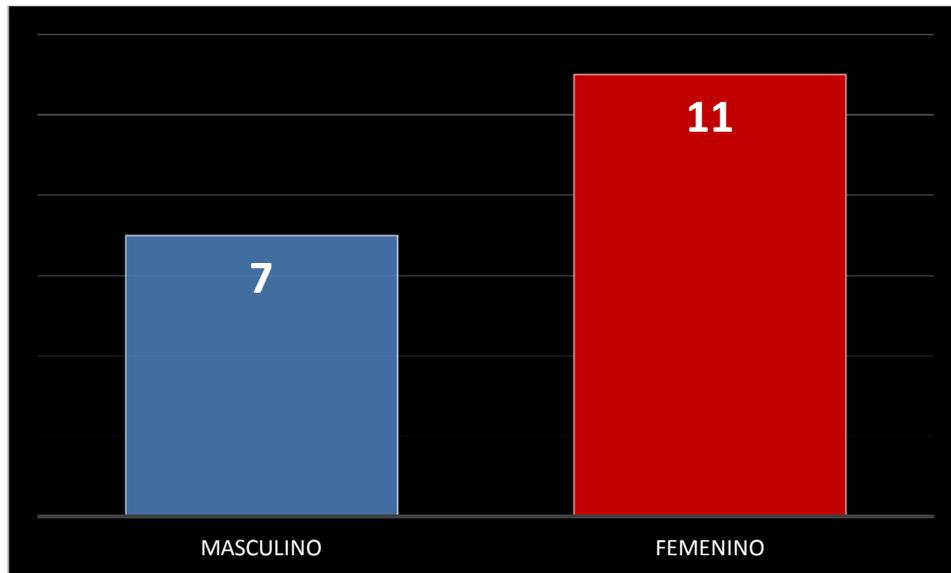
Apoyo por el servicio de laboratorio del Hospital General de Pachuca quienes realizaron los estudios de laboratorio de rutina sin costo alguno para los pacientes, el costo del esmolol fue cubierto por el investigador principal y el asesor clínico, cada paciente a quien se administre esmolol, generará un costo aproximado de 1,000.00 pesos.

Se usó PC HP Pavilion dv7.4065dx. Entertainment notebook propiedad del investigador principal, para captura y recolección de datos.

Las hojas de recolección de datos así como las hojas de consentimiento informado fueron procesadas en una impresora HP LASERJET P1102w, tanto las hojas blancas como la impresora son propiedad del investigador principal.

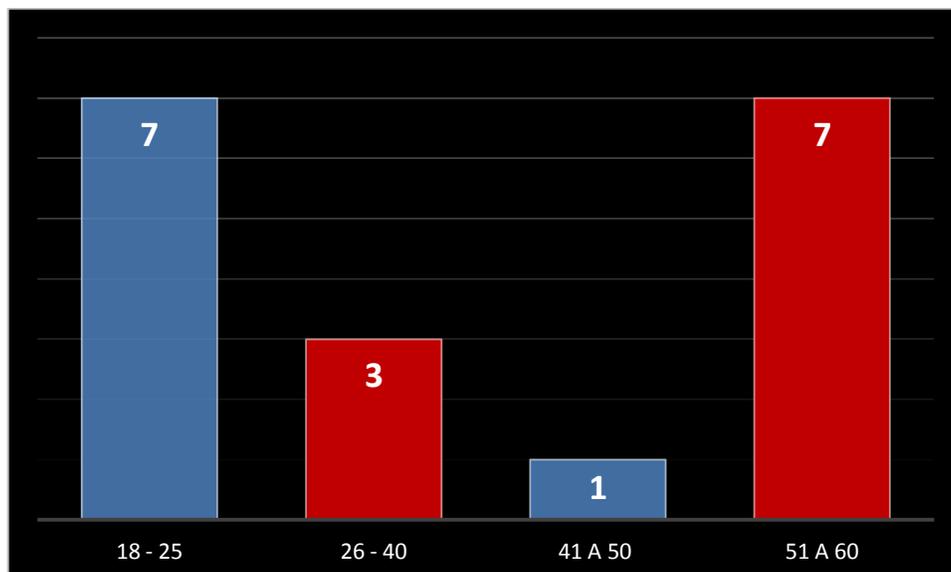
## X.- HALLAZGOS

Gráfica 1. Distribución por sexo de pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.



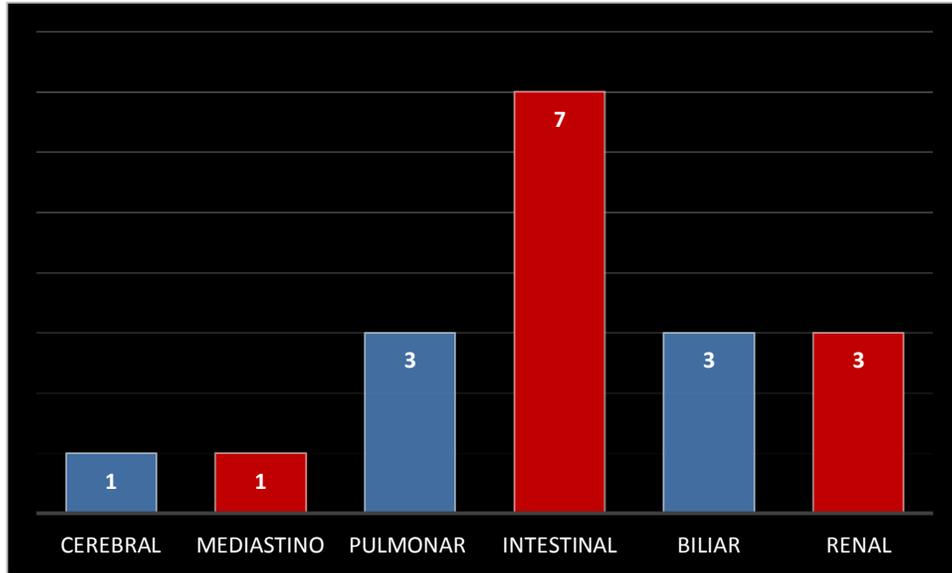
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 2. Distribución por edad de pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.



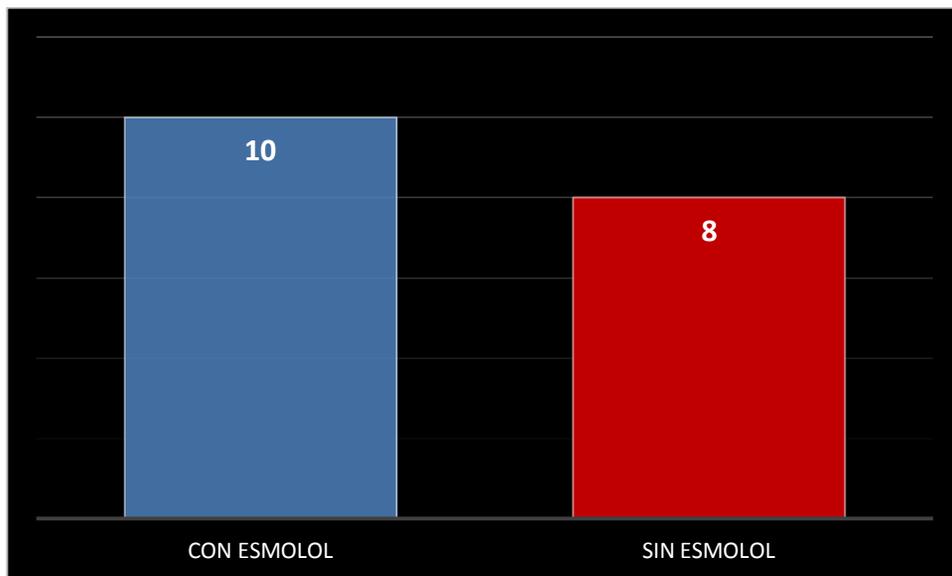
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 3. Sitio primario de infección de los pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 4. Distribución de pacientes con choque séptico sometidos a infusión de esmolol ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.



Fuente; Hoja de recolección de datos.

Cuadro 1. Media de la frecuencia cardiaca en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
87.6 lat./min	114 lat./min	P < 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 2. Media de la temperatura corporal en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
36.4° C	36.9° C	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 3. Media de la presión arterial media monitorizada cada 15 minutos durante las 3 primeras horas de la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
75.49 mmHg	76.49 mmHg	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 4. Media de la presión venosa central monitorizada cada 15 minutos durante las 3 primeras horas de la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
8.15 mmH <sub>2</sub> O	7.76 mmH <sub>2</sub> O	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 5. Media de la uresis media horaria monitorizada durante las 3 primeras horas de la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
61.69 ml/kg/hr	64.6 ml/kg/hr	P < 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 6. Media del volumen sistólico al inicio de la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
150 ml	147 ml	P < 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 7. Media del lactato sérico al inicio de la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
1.91 mmol/lts	1.79 mmol/lts	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 8. Media de la presión arterial media monitorizada cada 30 minutos de las 4 a 6 horas de iniciada la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
76.24 mmHg	77.79 mmHg	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 9. Media de la presión venosa central monitorizada cada 30 minutos durante la 4 a 6 horas de la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
8.53 mmH <sub>2</sub> O	7.85 mmH <sub>2</sub> O	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 10. Media de la uresis media horaria monitorizada durante la 4 a 6 horas de la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
82.62 ml/kg/hr	57.62 ml/kg/hr	P < 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 11. Media de la presión arterial media monitorizada de la 7 a la 24 hrs de iniciada la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
75.8 mmHg	75.67 mmHg	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 12. Media de la presión venosa central monitorizada de la 7 a la 24 hrs de iniciada la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
8.78 mmH <sub>2</sub> O	8.25 mmH <sub>2</sub> O	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 13. Media de la uresis media horaria cuantificada de la 7 a la 24 hrs de iniciada la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
99.37 ml/kg/hr	53.97 ml/kg/hr	P < 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 14. Media del lactato sérico cuantificado de la 7 a la 24 hrs de iniciada la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
1.36 mmol/lts	1.87 mmol/lts	P > 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 15. Media del volumen sistólico cuantificado de la 7 a la 24 hrs de iniciada la protocolización en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol	Sin esmolol	
164.9 ml	151.1 ml	P < 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 16. Media de esmolol administrado durante el protocolo de estudio a los pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Dosis esmolol	Esmolol administrado
25 a 200 mcg/kg/min	74.97 mcg/kg/min

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 17. Media de norepinefrina al inicio y al final del protocolo en los pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016.

Con esmolol al inicio del protocolo	Con esmolol al final del protocolo	
14.06 mcg/min	9.87 mcg/min	P < 0.05

Fuente: Hoja de recolección de datos.

## XI.- DISCUSIÓN

Durante un mes, fueron objeto de estudio los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital General de Pachuca con el diagnóstico de choque séptico, con criterios de inclusión y exclusión bien establecidos, se registraron 18 pacientes al protocolo de estudio en el periodo del 11 de diciembre del 2015 al 11 de enero del 2016, Al igual que Martin Baklin en 2012 se someten 10 pacientes a infusión con esmolol para el control de la frecuencia cardiaca<sup>52</sup>, 39 % fueron del sexo masculino y 61 % del sexo femenino.

La reducción de la frecuencia cardiaca se logró de manera estadísticamente significativo con una  $P < 0.05$ , tal como lo demostró Baklin con sus 10 pacientes<sup>52</sup> y Morelli en su estudio piloto y en el gran estudio de 154 pacientes en 2013<sup>53, 55</sup>. La presión arterial media (PAM) se mantuvo por arriba de la meta marcada por las guías actuales de la campaña sobreviviendo a la sepsis<sup>5</sup>, los pacientes con infusión de esmolol tuvieron una media de PAM de 75.49 mmHg, mientras que el grupo control tuvo 76.65 mmHg, con la diferencia de que se logró disminuir la infusión de norepinefrina en el grupo sometido a infusión de esmolol. Ambos grupos mantuvieron norepinefrina, el grupo a quien se inicia infusión de esmolol, presentó al inicio del estudio una media de 14.06 mcg/min, a las tres horas la media de norepinefrina se redujo a 11.64 mcg/min y al terminar el estudio se tiene una media de 9.87 mcg/min ( $P < 0.05$ ),, mientras que el grupo en el que no se le administró esmolol, la dosis de norepinefrina al inicio es de 9.6 mcg/min y al termino del estudio fue de 9.1 mcg/min. Situación que reporto Morelli y Martin Baklin al presentar disminución de los microgramos por minuto de norepinefrina<sup>52, 53</sup>.

La uresis media horaria desde el inicio del estudio se registró para ambos grupos, el grupo en donde se inició la infusión de esmolol tuvo una uresis media horaria de 61.9 ml/kg/hr en las tres primeras horas, mientras que el grupo control tuvo una uresis media horaria de 64.6 ml/kg/hr ( $P < 0.05$ ). En las siguientes 3 hrs, la uresis se incrementa en el grupo sometido a infusión de esmolol, la uresis media horaria es de 82.62 ml/kg/hr, mientras que el grupo control mantuvo una uresis promedio de 57.62 ml/kg/hr ( $P <$

0.05). A partir de que se registra la uresis de manera horaria por el resto del estudio, la uresis en el grupo sometido a infusión de esmolol es de 99.37 ml/kg/hr, mientras que el grupo control mantuvo una uresis media horaria de 53.97 ml/kg/hr ( $P < 0.05$ ). Este hecho fue también referido por Morelli en octubre del 2013 al reportar recuperación de la función renal con la administración de esmolol en el paciente con choque séptico<sup>55</sup>.

El volumen sistólico se calculó al inicio para ambos grupos, la media de volumen sistólico en los pacientes en los que se inició infusión de esmolol fue de 150 ml y en el grupo control fue de 147 ml ( $P < 0.05$ ), al final del estudio, el volumen sistólico se incrementó en un 10 % en el grupo al que se le administró esmolol manteniendo una media del volumen sistólico de 164.9 ml, mientras que el grupo a quien no se administró esmolol fue de 151.1 ml ( $P < 0.05$ ). Coincidiendo con Martin Baklin que refiere incremento aproximado del 10 % del volumen sistólico con la infusión de esmolol<sup>52</sup> a diferencia de lo que refiere Morelli en su estudio piloto en 2013 donde el volumen sistólico se mantiene sin cambios<sup>53</sup>.

El lactato se cuantificó al inicio del estudio en ambos grupos, se obtuvo en el grupo en el que se inicia esmolol 1.91 mmol/lts, en el grupo sin uso de esmolol al inicio se tuvo una media de lactato de 1.79 mmol/lts ( $P > 0.05$ ). Al final del estudio se tuvo en el grupo que se administra esmolol una disminución del 29 %, teniendo una media de 1.36 mmol/lts, mientras que el grupo en el que no se administró esmolol, el lactato presentó un incremento del 5 % con una media de 1.87 mmol/lts ( $P > 0.05$ ). En este rubro coincidimos con Morelli al observar un incremento de la perfusión de la microcirculación<sup>53</sup>.

## XII.- CONCLUSIONES

- A) La reducción de la frecuencia cardiaca en el paciente con choque séptico con el uso de esmolol en infusión no incrementa la presión arterial a pesar de generar incremento del volumen sistólico.
- B) El volumen sistólico se incrementa en un 10 % con el uso de esmolol en infusión en el paciente con choque séptico.
- C) La uresis media horaria mejora en un 53 % cuando se reduce la frecuencia cardiaca con la infusión de esmolol en el paciente con choque séptico manteniendo una presión arterial media promedio del 70 mmHg.
- D) El nivel de lactato sérico se reduce en un 29 % cuando se reduce la frecuencia cardiaca con infusión de esmolol en un rango promedio de 80 a 95 latidos por minuto y manteniendo una presión arterial media promedio de 70 mmHg.
- E) Las repercusiones hemodinámicas del esmolol en infusión en el paciente con choque séptico que se encuentra taquicárdico y no se debe a dolor, fiebre o anemia son regulación de la frecuencia cardiaca, se mantiene la presión arterial media por arriba de la meta sugerida por las ultimas guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis, se incrementa el volumen sistólico, se reduce el nivel de lactato y se incrementa la uresis media horaria.

### XIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MM Levy, MP Fink, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med*, 31 (2003), pp. 1250-1256.
2. J. Quenot, C. Biquet, F. Kara, O. Martinet, F. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: The prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*, 17 (2013), p. R65.
3. G.S Martín. Sepsis, severe sepsis and septic shock: Changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infective Ther*, 10 (2012), pp. 701–706.
4. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381:774.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41 (2013), pp. 580–637.
6. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995; 23: 1638.
7. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM*. 1996; 89:515.
8. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006; 34:15.
9. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest*. 2006; 129:968.
10. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med*. 2011; 364:60.
11. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, Chan MK, Dinarello CA. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc*. 1987; 46:97.

12. Van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock*. 1995; 3:1.
13. Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin-6 (IL-6) production in immunosuppressed trauma patients. I. Role of Fc gamma RI cross-linking stimulation. *J Clin Immunol*. 1991; 11:326.
14. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med*. 2003; 29:1052.
15. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22:143.
16. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med*. 2002; 30:276.
17. Rosser DM, Stidwill RP, Jacobson D, Singer M. Cardiorespiratory and tissue oxygen dose response to rat endotoxemia. *Am J Physiol*. 1996; 271:H891.
18. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*. 2009 Jan; 101:36-47.
19. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:1781.
20. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122.
21. D. Annane, F. Trabold,, T. Sharshar, I. Jarrín, AS Blanc, JC Raphael, et al. Inadequate sympathetic activation in the initiation of septic shock: an approach to spectral analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 160 (1999), pp. 458-465
22. MW Dünser, WR Hasibeder. Sympathetic overstimulation during critical illness: adrenergic adverse effects of stress. *Intensive Care Med J*, 24 (2009), pp. 293 a 316
23. Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J*. 1999; 20:715.
24. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:191.

25. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22:150.
26. A. Rudiger, M. Singer. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*, 35 (2007), pp. 1599–1608.
27. A. Rudiger. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med*, 38 (2010), pp. S608–S612.
28. O. Court, A. Kumar, J.E. Parrillo, A. Kumar. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care*, 6 (2002), pp. 500–508.
29. C.R. Benedict, J.A. Rose. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock*, 38 (1992), pp. 165–172
30. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome *N Engl J Med.* 2000; 342: 1334-49.
31. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock.* 2001; 15:1.
32. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ, Oduro A. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med.* 1993; 21:S19.
33. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med.* 2009; 37:S331.
34. Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, Al-Abed Y, Wang H, Metz C, Miller EJ, Tracey KJ, Ulloa L. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med.* 2004; 10:1216.
35. MW Dünser, WR Hasibeder. Sympathetic overstimulation during critical illness: adrenergic adverse effects of stress. *Intensive Care Med J*, 24 (2009), pp. 293 a 316.
36. D. De Backer, J. Creteur, J. Preiser, M. Dubois, J. Vincent. The microvascular blood flow is impaired in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (2002), pp. 98-104
37. SD Prabhu, B. Chandrasekar, DR Murray, GL Freeman. Beta-adrenergic blockade in the development of heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation*, 101 (2000), pp. 2103-2109.

38. KJ Tracey. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*, 117 (2007), pp. 289 a 296
39. Novotny NM, Lahm T, Markel TA et al. Beta-blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock*. 2009; 31:113-119
40. Stoelting RK, Hillier SC. Alpha and beta-adrenergic receptor antagonists. In: *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 2006: p.321-37.
41. CA Chu, DK Sindelar, K. Igawa, S. Sherck, DW Neal, M. Emshwiller, et al. The direct effects of catecholamines on hepatic glucose production occur via alpha(1)- and beta(2)-receptors in the dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279 (2000), pp. E463-E473
42. R. Oberbeck. Catecholamines: Physiological immunomodulators during health and illness. *Curr Med Chem*, 13 (2006), pp. 1979 a 1989
43. R. Straussberg-Djaldetti, P. Fishman, H. Bessler, M. Djaldetti. The effect of propranolol on protein synthesis and phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes from newborn, children and elderly individuals. *Biomed Pharmacother*, 40 (1986), pp. 265-269
44. AJ Patterson, W. Zhu, A. Chow, R. Agrawal, J. Kosek, RP Xiao, et al. Protecting the myocardium: A role for the beta-2 adrenergic receptor in the heart. *Crit Care Med*, 32 (2004), pp. 1041 a 1048
45. JL Berk, JF Hagen, G. Maly, R. Koo. The treatment of shock with beta adrenergic blockade. *Arch Surg*, 104 (1972), pp. 46-51
46. D. Schmitz, K. Wilsenack, S. Lendemanns, M. Schedlowski, R. Oberbeck. Beta-adrenergic blockade during systemic inflammation: Impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation*, 72 (2007), pp. 286 – 294.
47. T. Suzuki, H. Morisaki, R. Serita, M. Yamamoto, Y. Kotake, A. Ishizaka, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med*, 33 (2005), pp. 2294–2301.

48. S. Hagiwara, H. Iwasaka, H. Maeda, T. Noguchi. Landiolol, an ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock*, 31 (2009), pp. 515–520.
49. G.L. Ackland, S.T. Yao, A. Rudiger, A. Dyson, R. Stidwill, D. Poputnikov, *et al.* Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta 1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med*, 38 (2010), pp. 388–39.
50. K. Mori, H. Morisaki, S. Yajima, T. Suzuki, A. Ishikawa, N. Nakamura, *et al.* Beta-1 blocker improves survival of septic rats through preservation of gut barrier function. *Intensive Care Med*, 37 (2011), pp. 1849-1856.
51. CA Schmittinger, M. Dünser, M. Haller, H. Ulmer, G. Luckner, C. Torgersen, *et al.* Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care*, 12 (2008), p. R99.
52. M. Balik, J. Rulisek, P. Leden, M. Zakharchenko, M. Otahal, H. Bartáková, *et al.* Concomitant use of beta-1 adrenoceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschr*, 124 (2012), pp. 552 – 556.
53. Morelli, A. Donati, C. Ertmer, S. Rehberg, T. Kampmeier, A. Orecchioni, *et al.* Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: A pilot study. *Crit Care Med*, 41 (2013), pp. 2162 – 2168.
54. Macchia, M. Romero, PD Comignani, J. Mariani, A. D'Héctor, Prini N., *et al.* Previous prescription of  $\beta$ -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med*, 40 (2012), pp. 2768 a 2772.
55. Morelli A, Ertmer C, Westphal M *et al.* Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310:1683-91.
56. DB Wiest, JS Haney. Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clin Pharmacokinet*, 51 (2012), pp. 347–356.
57. Lauga A, Perrone S. Guía de monitoreo hemodinámico III. *Rev insuf Cardiaca* 2007;2(3):92-104.

58. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med.* 2013; 41(6):1450.25.
59. George DM, Maria TH, Apostolos AR. Esmolol: immunomodulator in pyelonephritis by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Surgical Research* Volume 198, Issue 1, September 2015, Pp. 175–184.
60. Zengeng WA, Qinghua W, Xiangbi NI. Infusion of esmolol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction. *Journal of Surgical Research*. Available online 14 July 2015
61. Iranda IZ, Alejandro L, Peter M. BRCA1 as a Novel Biomarker of Beta1-Blockade in Sepsis. *Journal of the American College of Surgeons*. Volume 221, Issue 4, Supplement 1, October 2015, P S40.