



Revista Chilena de Medicina Intensiva

Volumen 36 n°2 Año 2021

Órgano Oficial de la
Sociedad Chilena de Medicina Intensiva
Desde 1985

EDITORIAL

Nuevos desafíos y oportunidades
Leyla Alegria, Guillermo Bugedo

ARTÍCULO ORIGINAL

Rol de la milrinona en el tratamiento del shock séptico
Vinko Tomcic, Lucia Zouein, Gabriel Iribarren, Ángel Arenas.

Manejo de la agitación e hiperadrenergia en pacientes durante la fase de destete de la ventilación mecánica. Un estudio observacional
César Santis, Leyla Alegria, Vanessa Oviedo, María Luz Riquelme, Daniel Valenzuela, Magdalena Vera, Jaime Retamal, Alejandro Bruhn, Guillermo Bugedo.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inicio precoz de norepinefrina en shock séptico ¿Tiene sustento clínico?
Pablo Sandoval Mandujano, Cecilia Luengo Messen, Carlos Romero Patiño.

Crisis miasténica en UCI
Juan Pablo Valdivia, Marco Ortega.

Instrucciones a los autores

EDITORIAL

New challenges and opportunities
Leyla Alegria, Guillermo Bugedo

ORIGINAL ARTICLE

Milrinone role in treatment of septic shock
Vinko Tomcic, Lucia Zouein, Gabriel Iribarren, Ángel Arenas.

Management of agitation and hyperadrenergia in patients during the weaning of mechanical ventilation. An observational
César Santis, Leyla Alegria, Vanessa Oviedo, María Luz Riquelme, Daniel Valenzuela, Magdalena Vera, Jaime Retamal, Alejandro Bruhn, Guillermo Bugedo.

REVIEW ARTICLE

Early initiation of norepinephrine in septic shock: Does it have clinical evidence?
Pablo Sandoval Mandujano, Cecilia Luengo Messen, Carlos Romero Patiño.

Myastenic crisis in ICU
Juan Pablo Valdivia, Marco Ortega.

Instructions to authors

ISSN 2735-7392 versión en línea



Revista Chilena de
Medicina Intensiva

Volumen 36 n° 2 Año 2021

Órgano Oficial de la
Sociedad Chilena de Medicina Intensiva
Desde 1985

Bernarda Morín 488. Providencia. Santiago - Chile.
Fono: 2 2225 3082
sochimi@medicina-intensiva.cl
www.medicina-intensiva.cl



REVISTA CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA es el órgano de difusión desde 1985, de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SoChiMI). Es una revista destinada a todos los profesionales que desarrollan sus actividades en el campo de la Medicina Intensiva.

Su publicación y difusión es vía electrónica (<https://www.medicina-intensiva.cl/revista/>) con una frecuencia de 3 números al año.

En ella se publican trabajos originales, revisiones de temas de actualidad, casos clínicos de interés en la práctica de la especialidad y documentos emitidos por la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva.

El contenido de cada artículo y/o anuncio es responsabilidad del autor, sin que necesariamente represente los puntos de vista de los editores. La reproducción total o parcial sólo puede hacerse con previa autorización escrita de la Sociedad y Publimpacto.

revistachilena@medicina-intensiva.cl



REVISTA CHILENA
DE **Medicina Intensiva**

**DIRECTORIO SOCIEDAD
2020 - 2021**

Presidente

Dr. Darwin Acuña Cespedes

Vicepresidente

Dra. Cecilia Luengo Messen

Secretaria

Dra. Magdalena Vera Alarcón

Tesorero

Dr. Mario Luppi Norambuena

Past Presidente

Dr. Tomás Regueira Heskia

Directores

Dra. Carolina Ruiz B.
Dr. César Santis Fuentes

Editores jefe

EU. Leyla Alegría Vargas - lmalegri@gmail.com
*Enfermera de Investigación
Departamento de Medicina Intensiva
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago.*

MD. Guillermo Bugedo Tarraza - gbugedo@gmail.com
*Jefe Programa formación en Medicina Intensiva.
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago.*

Comité editorial

MD. Carlos Romero Patiño- cmromerop@gmail.com
Profesor titular, Universidad de Chile. Santiago.

EU. Verónica Rojas Jara- veritorojas@gmail.com
Enfermera de Investigación, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago.

KNG. Jorge Molina Blamey - jmolinab@udd.cl
Director Kinesiología. Facultad de Medicina Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo. Santiago.

MD. Jerónimo Graf Santos - jgraf@alemana.cl
Director Programa Medicina Intensiva del Adulto Universidad del Desarrollo. Santiago.

MD. Héctor Ugarte Echeverría - hfugarte@gmail.com
Jefe Unidad de Paciente Crítico Hospital Coquimbo. Coquimbo.

MD. Osvaldo Garay Coloma - ogaraycoloma@gmail.com
Jefe UPCA. Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso.

MD. Leonila Ferreira Cabrera - leonilalorena@gmail.com
Jefa UCI médica Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción.

MD. Mario Calvo Arellano - mariocalvoarellano@gmail.com
Director Instituto de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia.

QF. Leslie Escobar Oregón, PhD - lescobaro@uchile.cl
*Directora. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur.
Facultad de Medicina, Campus Sur. Universidad de Chile. Santiago.*

TO. Evelyn Álvarez Espinoza - alvarezevelyna@gmail.com
Académica. Universidad Central de Chile. Universidad de Chile. Santiago.

FA. Rocío Vera González - verag.rocio@gmail.com
Fonoaudióloga. Unidad de Paciente Crítico. Hospital San José de Victoria. Escuela de Fonoaudiología. Universidad Mayor, sede Temuco.

MD. Tomás Regueira Heskia - tregueira@gmail.com
Jefe Unidad de Pacientes Críticos Clínica Santa María. Santiago.

MD. Darwin Acuña Céspedes - dmacuna@gmail.com
Jefe Técnico Unidad de Cuidados Intensivos y Grandes Quemados. Hospital Clínico Mutual de Seguridad. Santiago.

EU. Idalia Sepúlveda Schaaf - mariaidaliasepulveda@gmail.com
Coordinadora Especialidades Médicas, Dirección Postítulo e Investigación, Universidad Finis Terrae. Santiago.

KNG. Christian Labra Manríquez - labra.kine@gmail.com
Kinesiólogo Unidad de Paciente Crítico Hospital Clínico Red de Salud UC Christus. Santiago.

KNG. Rodrigo Adasme Jeria - radasme@hotmail.com
Presidente División de Kinesiología, Sociedad Chilena de Medicina Intensiva. Santiago.

KNG. Paola Figueroa González - paola.figueroa@unab.cl
Secretaria Académica Universidad Andrés Bello. Santiago.

MD. Pablo Cruces Romero - pcrucesr@gmail.com
Unidad de Paciente Críticos Pediátrica Hospital El Carmen de Maipú. Santiago.

MD. Nicolás Pavez Paredes - nzevap@gmail.com
Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción.

MD. Vinko Tomicic Flores - vtomicic@gmail.com
Jefe de Unidad de Paciente Crítico Hospital Regional de Antofagasta. Antofagasta.



Índice

Editorial

- Nuevos desafíos y oportunidades
Leyla Alegria, Guillermo Buggedo

Artículo Original

- Rol de la milrinona en el tratamiento del shock séptico
Vinko Tomacic, Lucia Zouein, Gabriel Iribarren, Ángel Arenas.

- Manejo de la agitación e hiperadrenergia en pacientes durante la fase de destete de la ventilación mecánica. Un estudio observacional
César Santis, Leyla Alegría, Vanessa Oviedo, María Luz Riquelme, Daniel Valenzuela, Magdalena Vera, Jaime Retamal, Alejandro Bruhn, Guillermo Buggedo.

Artículo de Revisión

- Inicio precoz de norepinefrina en shock séptico ¿Tiene sustento clínico?
Pablo Sandoval Mandujano, Cecilia Luengo Messen, Carlos Romero Patiño.

- Crisis miasténica en UCI
Juan Pablo Valdivia, Marco Ortega.

Instrucciones a los autores

59 Editorial

- New challenges and opportunities
Leyla Alegria, Guillermo Buggedo

61 Original article

- Milrinone role in treatment of septic shock
Vinko Tomacic, Lucia Zouein, Gabriel Iribarren, Ángel Arenas.

- 72
- Management of agitation and hyperadrennergia in patients during the weaning of mechanical ventilation. An observational
César Santis, Leyla Alegría, Vanessa Oviedo, María Luz Riquelme, Daniel Valenzuela, Magdalena Vera, Jaime Retamal, Alejandro Bruhn, Guillermo Buggedo.

Review Article

- 80
- Early initiation of norepinephrine in septic shock: Does it have clinical evidence?
Pablo Sandoval Mandujano, Cecilia Luengo Messen, Carlos Romero Patiño.

87

 - Myastenic crisis in ICU
Juan Pablo Valdivia, Marco Ortega.

94 Instructions to authors

Editorial

Nuevos desafíos y oportunidades

New challenges and opportunities

EU. Leyla Alegría Vargas¹, MD. Guillermo Bugedo Tarraza².

1. Enfermera de Investigación. Departamento de Medicina Intensiva. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago.
2. Jefe Programa formación en Medicina Intensiva. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago.

*Correspondencia: Leyla Alegría V. / lmalegri@gmail.com

Si bien aún no salimos de esta dura pandemia por el virus SARS-CoV-2, al menos pareciera que vemos la luz al final del túnel. La campaña de vacunación ha sido exitosa, lo que nos ha permitido retomar las actividades presenciales y tener una vida social más activa. Durante todo este tiempo, nuestra Sociedad Chilena de Medicina Intensiva ha cumplido un rol protagónico, con gran liderazgo, en la lucha Contra el COVID-19. Hoy, es el tiempo de apoyar a nuestra Sociedad y a nuestra revista.

En este número tenemos dos trabajos originales. El primero de ellos, dirigido por Vinko Tomicic, es un estudio retrospectivo en 72 pacientes con shock séptico y depresión miocárdica que recibieron milrinona. Más allá de las limitaciones en su diseño, este estudio fisiológico muestra que la milrinona aumenta el débito cardíaco y otros parámetros de perfusión, pero no avala su uso masivo por cuanto no tenemos resultados de sobrevida¹. Más aún, hubo una alta incidencia de fibrilación

auricular, especialmente si se asocia a dobutamina. En el segundo estudio, dirigido por César Santis, se analizó el manejo farmacológico de 23 pacientes que presentaron agitación e hiperadrenergia durante la fase de destete de la ventilación mecánica. Pese a ser un estudio monocéntrico, se aprecia la gran heterogeneidad de fármacos utilizados para el control de la agitación. Este es un problema que vivimos a diario en nuestras unidades, fue particularmente frecuentemente durante la pandemia COVID-19^{2,3}, y tiene múltiples aristas. Claramente, se requiere más evidencia clínica para lograr un consenso, no solo farmacológico sino también de manejo del soporte ventilatorio.

Luego, tenemos dos revisiones sobre temas recurrentes en nuestro quehacer diario. Juan Pablo Valdivia analiza algunos aspectos relevantes sobre el manejo general y ventilatorio de la crisis miasténica. Mientras que Pablo Sandoval presenta una revisión narrativa sobre un tema muy atingente, como es

EDITORIAL

el uso precoz de noradrenalina en el shock séptico⁴. Los autores revisan la fundamentación fisiológica y evidencia clínica, concluyendo que la noradrenalina puede ser iniciada precozmente (junto o después del primer bolo de fluidos) en pacientes con hipotensión severa, o en aquellos con evidencia ecocardiográfica de falla de ventrículo derecho.

La Revista Chilena de Medicina Intensiva cumple 37 años desde su primer número (fundada en 1985) y ha permanecido vigente pese a múltiples dificultades, siendo la principal, la dificultad en captar artículos que reflejen nuestra actividad asistencial, académica (docente e investigación) y social. Nuestra revista es el alma y la voz de nuestra Sociedad, es el reflejo de nuestros valores y nuestro quehacer diario. Invitamos a todos nuestros socios a mejorar nuestra

labor asistencial, estimular el desarrollo académico y mantener viva nuestra comunidad, enviando sus experiencias clínicas y de investigación, hipótesis, casos clínicos, imágenes, revisiones y puntos de vista a nuestra revista.

Nuestros pacientes necesitan del apoyo y aporte de todos ustedes.

Referencias

1. Sato R, Ariyoshi N, Hasegawa D, Crossey E, Hamahata N, Ishihara T, Nasu M, Devendra G. Effects of Inotropes on the Mortality in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med.* 2021; 36(2): 211-219.
2. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK, Wilson-Linville S, Hinojal Olmedillo B, Vallejo de la Cueva A et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(3): 239-250.
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, Studer A, Radosavljevic M, Kummerlen C, Monnier A et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. *Crit Care.* 202; 24(1): 491.
4. Hamzaoui O, Shi R: Early norepinephrine use in septic shock. *J Thorac Dis.* 2020; 12(Suppl 1): S72-s77.

Rol de la milrinona en el tratamiento del shock séptico

Milrinone role in treatment of septic shock

Vinko Tomacic^{1,2,4*}, Lucia Zoueiri^{1,3}, Gabriel Iribarren^{1,3}, Ángel Arenas^{1,3}.

1. Unidad de Pacientes Críticos, Clínica Indisa. Santiago, Chile.
2. Unidad de Cuidados Intensivos Respiratoria Clínica Indisa. Santiago, Chile.
4. Universidad Nacional Andrés Bello. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Vinko Tomacic / vtomicic@gmail.com

Resumen: Introducción: Los agentes inotrópicos más utilizados en la UCI son la dobutamina (DBT) y la milrinona (MN); desafortunadamente, han mostrado efectos secundarios significativos cuando se usan para la depresión miocárdica durante el shock séptico (SS). Nuestro objetivo es describir el comportamiento de MN en SS. Métodos: Se revisaron 83 historias clínicas de pacientes que recibieron milrinona y presentaban SS con depresión miocárdica o alteración de los parámetros metabólicos y perfusión clínica al ingreso, de enero a diciembre de 2013. Once fueron excluidos por tener cardiopatía conocida o no tener datos completos. Se registraron datos demográficos, hemodinámicos, metabólicos y gaseométricos antes y después de la infusión de MN. Se utilizó el sistema de monitoreo PiCCO. Para optimizar el análisis, los pacientes se dividieron en 2 grupos: grupo norepinefrina (NE) + MN (57 pacientes) y grupo NE, MN y DBT (15 pacientes). Los datos se expresan como media y desviación estándar y mediana rango para los datos no paramétricos. El análisis estadístico utilizó la prueba t de Student para análisis paramétrico y Wilcoxon para datos no paramétricos. Se utilizó la prueba de Friedman para comparaciones múltiples. $P < 0,05$ se consideró significativo. Resultados: Se analizaron 72 pacientes. El 34,4% eran mujeres. La edad, APACHE II, días de ventilación mecánica y tiempo de estancia en UCI fueron: 67 ± 16 años, $18,4 \pm 5,9$ puntos, $14,9 \pm 12,9$ y $23,1 \pm 19,9$ días, respectivamente. En el grupo total, las variables antes y después del inicio de la NM mostraron: incremento del IC: $3,1 \pm 1$ a $3,3 \pm 1,1$ L/min/m² ($p=0,003$), frecuencia cardíaca: $82,4 \pm 14,4$ a $88,3 \pm 18,1$ lpm ($p=0,002$), reducción del $\Delta PaCO_2$: $7,63 \pm 3,3$ a $6,04 \pm 3,6$ mmHg ($p=0,03$); incrementó de la SvcO₂: $71,1 \pm 10,3$ a $76,1 \pm 7,3\%$ ($p=0,004$), reducción del lactato arterial: $18,8 \pm 14,9$ a $13,1 \pm 9,1$ mg/dL ($p=0,01$) e incremento de la diuresis: $1069,5 \pm 945,5$ a $1490 \pm 1242,5$ ($p=0,0003$). El 20,8% de los pacientes

ARTÍCULO ORIGINAL

estaban recibiendo DBT simultáneamente. La mortalidad en la UCI fue del 23%. Después de la infusión de MN: CVP, MAP, SVRI, ITBV y EVLWI no mostraron diferencias significativas. La dosis media de MN fue de $0,30\pm 0,14$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. La norepinefrina antes y después de la infusión de MN no mostró diferencias significativas: $0,19\pm 0,2$ versus $0,2\pm 0,26$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,85$). De los pacientes que usaron NAD y MN, 17,2% desarrollaron fibrilación auricular (FA), mientras que en el grupo que utilizó DBT+MN+NAD alcanzó un 26,6% ($p=0,49$).

Conclusión: MN optimiza el rendimiento cardiovascular en SS con DM, como lo demuestra la mejoría del IC, ScvO₂, ΔPaCO_2 , ácido láctico y diuresis. Sin embargo, los pacientes de ambos grupos desarrollaron fibrilación auricular.

Palabras clave: Choque; Hemodinamica; Milrinona; Sépsis.

Abstract: Introduction: The inotropic agents more frequently used in the ICU are dobutamine (DBT) and milrinone (MN); unfortunately, they have shown significant side effects when used for myocardial depression during septic shock (SS). Our objective is to describe MN behavior in SS. Methods: We reviewed 83 clinical records of patients who were receiving milrinone and they had SS with myocardial depression or the metabolic parameters and clinical perfusion at admission were altered, from January to December 2013. Eleven were excluded because they had a known heart disease or did not have complete data. Demographic, hemodynamic, metabolic and gasometric data were recorded before and after MN infusion. The PiCCO monitoring system was used. To optimize the analysis, the patients were divided in 2 groups: group norepinephrine (NE) + MN (57 patients) and those were receiving NE, MN y DBT (15 patients). Data are expressed as mean and standard deviation and median range in non-parametric data. The statistical analysis used Student's t test to parametric analysis and Wilcoxon to non-parametric data. The Friedman's test to multiples comparison was used. $P<0.05$ was considered significant. Results: Seventy-two patients were analyzed. 34.4% were women. Age, APACHE II, mechanical ventilation days and long ICU stay were: 67 ± 16 years, 18.4 ± 5.9 points, 14.9 ± 12.9 and 23.1 ± 19.9 days, respectively. In the total group, the variables before and after MN onset showed: CI increased: 3.1 ± 1 to 3.3 ± 1.1 L/min/m² ($p=0.003$). Cardiac rate increased: 82.4 ± 14.4 to 88.3 ± 18.1 bpm ($p=0.002$). ΔPaCO_2 was reduced 7.63 ± 3.3 to 6.04 ± 3.6 mmHg ($p=0.03$); SvcO₂ increased: 71.1 ± 10.3 to $76.1\pm 7.3\%$ ($p=0.004$), arterial lactate was reduced 18.8 ± 14.9 to 13.1 ± 9.1 mg/dL ($p=0.01$) and diuresis increased 1069.5 ± 945.5 to 1490 ± 1242.5 ($p=0.0003$). 20.8% of patients were receiving DBT simultaneously. ICU mortality was 23%. After MN infusion: CVP, MAP, SVRI, ITBV and EVLWI showed no significant difference. MN average dose was 0.30 ± 0.14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Norepinephrine before and after MN infusion showed no significant difference: 0.19 ± 0.2 versus 0.2 ± 0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0.85$). In patients who used NAD and MN, 17.2% developed atrial fibrillation (AF), while in patients who received DBT+MN+NAD reached 26.6% ($p=0.49$). Conclusion: MN optimizes cardiovascular performance in SS with MD, as evidenced by improvement in CI, ScvO₂, ΔPaCO_2 , lactic acid and diuresis. However, the patients in both groups have more risk to develop atrial fibrillation.

360 words.

Keywords: Hemodynamics; Milrinone; Sepsis; Shock.

Introducción

Actualmente se reconoce la presencia de disfunción miocárdica (DM) en el shock séptico (SS). Parker et al. publicaron 20 pacientes con SS en la cual un 50% de ellos cursó con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 40%¹. En 2006 se aceptaba que hasta un 50% de los pacientes con SS podían tener algún grado de DM². Sin embargo, la prevalencia ha sido variable dependiendo del método de evaluación³: gasto cardiaco (GC), troponinas T e I, Péptido Natriurético B o ecocardiografía⁴.

En 2008 Vieillard-Baron et al. estudiaron 67 pacientes con SS sin antecedentes de cardiopatía previa con ecocardiografía transesofágica. Ellos estimaron una incidencia promedio de DM de 60%, que se manifiesta en las primeras 48 horas de evolución^{5,6} y se recupera entre los 7 y 10 días post-inicio del SS³.

Jardin et al. evaluaron mediante ecocardiografía a pacientes en SS y demostraron que estos presentaban un volumen de fin de diástole normal, pero con volúmenes de eyección disminuidos y los que sobreviven presentan alteraciones más marcadas de la función ventricular al inicio del cuadro, recuperando la FEVI una vez resuelto el SS⁷.

En 1980 se planteó la presencia de un factor circulante depresor miocárdico, el cual fue confirmado por Parrillo et al. al demostrar que el suero obtenido durante la fase aguda de pacientes con SS era capaz de disminuir la velocidad de acortamiento de cardiomiocitos de rata *in vitro*, mientras que el suero de pacientes no sépticos restauraba su función⁸. Hoy se responsabiliza a las interleucinas 1 (IL-1), IL-2, IL-6 y al factor de necrosis tumoral alfa como los depresores miocárdicos circulantes⁹. Existe también evidencia de activación de vías apoptóticas que deterioran la función mitocondrial del cardiomiocito. Asimismo, hay adhesión de leucocitos activados en el cardiomiocito vía moléculas de adhesión intercelular que inducen disfunción y finalmente la muerte del

cardiomiocito¹⁰.

Por otra parte, la miofibrilla muestra una sensibilidad disminuida al calcio, explicada probablemente por la fosforilación de la Troponina I en el sitio donde se combina con el calcio¹¹. Además, se reconoce que la DM se asocia a incremento de óxido nítrico (ON) intracelular, el cual juega un papel indirecto a través de la formación de peroxinitrito, cuya inhibición produce mejoría en la DM¹². Dado lo anterior, se postula que la DM podría explicarse tanto por factores intra como extracardiacos, descartando la hipótesis asociada a hipoperfusión, ya que el flujo sanguíneo coronario en el SS, se encuentra preservado¹³.

El uso de drogas inotrópicas en el manejo del SS debería inducir mejoría en los índices de función ventricular, aumento en la SvO₂/ScvO₂ y reducción de los niveles de lactato sérico. Dobutamina (DBT) sigue siendo el fármaco recomendado por la *Surviving Sepsis Campaign* para tratar la DM séptica¹⁴. Sin embargo, los agentes β 1-agonistas pueden ser menos efectivos cuando se produce *down regulation* de dichos receptores, oxidación de catecolaminas por aumento del estrés oxidativo, e inhibición de la proteína G asociada al receptor β 1-adrenérgico que impide la activación de la adenilatociclasa¹⁵. Se han demostrado taquiarritmias y aumento del consumo de O₂ miocárdico, sobre todo en pacientes en SS con presiones de llenado bajas¹⁶. Por otra parte, Kumar et al. demostraron que DBT aumenta la FEVI más de 10% sólo en un 35% de estos pacientes¹⁷.

Milrinona (MN), al ser un inhibidor de la fosfodiesterasa III, ejerce un efecto inotrópico incrementando el AMPc en el citosol de los cardiomiocitos; sin embargo, por su efecto vasodilatador sistémico, no ha sido ampliamente recomendada en DM séptica^{18,19,20}.

Basados en la literatura disponible, nuestro grupo incorporó estas drogas en el tratamiento de del SS con DM. Nuestro objetivo fue establecer el impacto hemodinámico de MN en una población de pacientes con SS.

ARTÍCULO ORIGINAL

Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo donde se revisaron las fichas de todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de shock séptico (SS) que requirieron ventilación mecánica (VM) por más de 24 h y que recibieron MN como parte del tratamiento del SS, que ingresaron al centro de pacientes críticos de Clínica Indisa entre el 1° de enero y 31 de diciembre de 2013. Se reunieron 83 pacientes de los cuales 11 fueron excluidos por poseer antecedentes de cardiopatía conocida o no contaban con mediciones completas, quedando 72 para el análisis. Todos los pacientes se encontraban monitorizados con catéter venoso central y sistema PICCO²¹. Para objetivar el impacto de la inclusión de MN al esquema vasoactivo, se registraron variables demográficas, gasométricas, hemodinámicas, metabólicas (lactato, SvcO₂, diferencia de CO₂ Venoso-Arterial [Δ CO₂], exceso de base [BE]) y diuresis de 24 horas antes y después de iniciar la administración de MN. Se consignó si los pacientes estaban recibiendo DBT.

En cada paciente se consideraron los perfiles hemodinámicos pre y post infusión de MN. Las mediciones se recolectaron entre 1 a 3 horas antes de la introducción de MN y 4 a 6 horas después (post 1), luego cada 6 horas hasta completar 24 horas (post 2, 3 y 4) en posición supina, ventilados con modo A/C. Los GC fueron medidos en triplicado con inyección de 15 ml de solución salina fría (<8°C), descartándose el valor cuya diferencia fuese mayor al 10% (protocolo UCI). La conducta clínica fue guiada por los valores de IC y volumen sanguíneo intratorácico (ITBV), los datos fueron indexados por superficie corporal. Para optimizar el análisis, los pacientes fueron divididos en: grupo total; grupo de pacientes que estaban recibiendo DBT al momento de introducir MN y pacientes que se encontraban sólo con noradrenalina (NAD) al iniciar la infusión de MN. Para las variables paramétricas los resultados son expresados como promedio más desviación estándar y para las comparaciones se utilizó t de student

para muestras pareadas. Para las variables no paramétricas los resultados son expresados en mediana (rango) y las comparaciones fueron realizadas con prueba de Wilcoxon. Para analizar las variables en el tiempo se utilizó test de Friedman para medidas repetidas. Se consideró significativo una $p \leq 0,05$. Se utilizó el programa SPSS 21. Todos los pacientes o los familiares responsables firmaron un consentimiento informado al ingresar a UCI.

Resultados

Se analizaron 72 pacientes cuya edad, APACHE II de ingreso, estaba en VM y UCI fueron: 67 ± 16 años; $18,4 \pm 5,9$ puntos; $14,9 \pm 12,9$ y $23,1 \pm 19,9$ días respectivamente, 34,4% fueron mujeres. La mortalidad en UCI fue 23%. La distribución según el foco de la sepsis, en la figura 1. El 20,8% de los pacientes se encontraba recibiendo DBT al momento de incluir MN.

Las variables analizadas en el grupo total se describen en la tabla 1. En este grupo destacan las diferencias significativas en el IC, FC, Δ CO₂ V-A, láctico, SvcO₂ y en la diuresis de 24 horas pre y post inicio de MN. En el grupo que se encontraba recibiendo DBT de manera concomitante (20,8%), hubo mejoría en el IC (incremento de $9,02 \pm 2,9\%$) y en el láctico arterial (reducción de $15,2 \pm 11,8\%$) después de iniciar la MN (Tablas 2 y 3). En el grupo que utilizó solo NAD con milrinona, luego de iniciar la infusión de milrinona se observó una mejoría en el IC, Δ CO₂ V-A y en la SvcO₂ (Tablas 2 y 3). El incremento del IC inducido por MN se mantuvo en las siguientes 24 horas, mientras los otros parámetros hemodinámicos: (ITBV; RVSI y EVLWI) no mostraron variaciones significativas en el tiempo (Figura 2).

La dosis de NAD antes de incorporar MN en el grupo milrinona y en el grupo milrinona más DBT se describen en la tabla 4. Del total de pacientes, a 27 se les practicó ecocardiografía de superficie al ingreso, siendo el promedio de la FEVI de $51 \pm 17,7\%$. Trece pacientes requirieron terapias de reemplazo renal (17%).

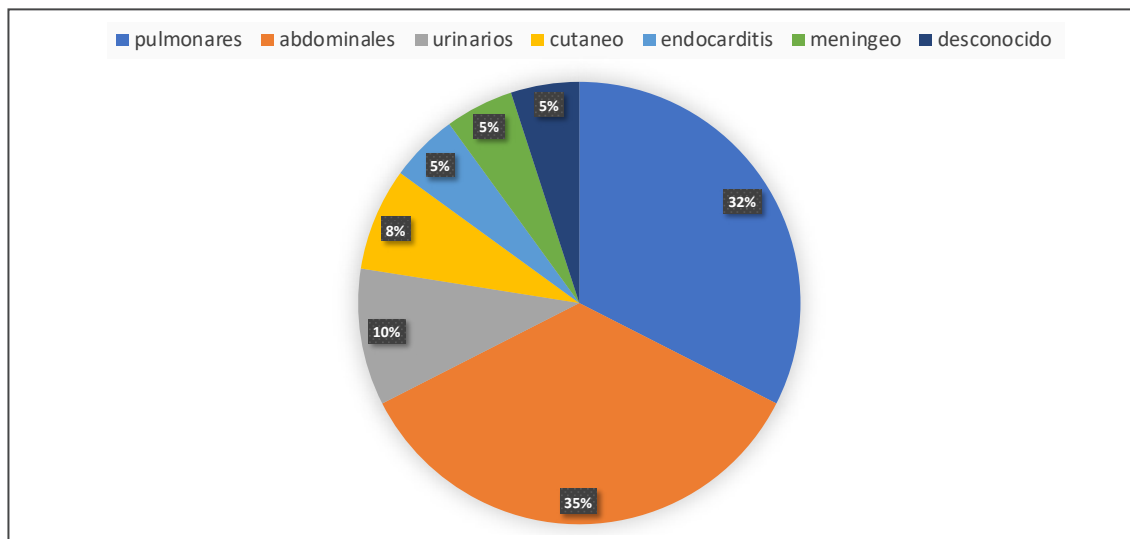


Figura 1: Distribución según foco del SS.

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos y metabólicos pre y post inicio de milrinona.

Grupo total (72)					
	Pre-Milrinona		Post-Milrinona		<i>p</i>
Índice cardiaco (IC)	3,06 ±	1,04	3,3 ±	1,1	0,003*
RVSI (dyn-seg-m ² /cm ⁻⁵)	1930,7 ±	998,9	1752,8 ±	916,9	0,13
ITBV (ml)	864,9 ±	181,2	902,3 ±	237,2	0,23
PAM (mmHg)	81,7 ±	16,97	82,94 ±	17,69	0,35
FC (lpm)	82,42 ±	14,38	82,94 ±	18,05	0,002*
PVC (cmH ₂ O)	14,96 ±	9,01	13,6 ±	6,4	0,17
EVLWI (ml/kg)	10,26 ±	4,33	10,27 ±	4,47	0,99
ΔCO ₂ V-A (mmHg)	7,63 ±	3,29	6,04 ±	3,58	0,03*
Láctico (mg/dL)	18,75 ±	14,87	13,1 ±	9,1	0,01*
EB (mEq/L)	-3,7 ±	4,94	-1,80 ±	5,32	0,1
SvcO ₂ (%)	71,12 ±	10,33	76,07 ±	7,30	0,004*
Dluresis (ml)	1069,5 ±	945,5	1490,0 ±	1242,5	0,0003*

RVSI: Resistencia Vasculár Sistémica Indexada; ITVB: Volumen Sanguíneo Intratorácico; PAM: Presión Arterial Media; FC: Frecuencia Cardíaca; PVC: Presión Venosa Central; EVLWI: Agua Pulmonar Extravascular Indexada; ΔCO₂ V-A: Diferencia de CO₂ veno-arterial; EB: Exceso de Base; SvcO₂: Saturación Venosa Central; *diferencias significativas

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Parámetros hemodinámicos pre y post inicio de la infusión de milrinona.

	Milrinona (57)		<i>p</i>	Dobutamina-Milrinona (15)		<i>p</i>
	PRE	POST		PRE	POST	
IC	2,65(1,4-4,4)	3,4 (1,3 - 5,0)	<0,01	2,7 (1,8 - 3,9)	3,3 (2,4 - 7,5)	<0,05
RVSI	1795 (505-3247)	1731 (686 - 2708)	ns	1623 (584 - 2743)	1622 (984 - 27625)	ns
ITVB	781 (532-1454)	912 (555 - 1386)	ns	785 (517 - 1046)	722 (518 - 1098)	ns
PAM	75 (55-105)	85 (56 - 118)	ns	86 (63 - 104)	101 (70 - 110)	ns
FC	75,5 (52-133)	86,5 (52 - 146)	<0,05	91 (76 - 122)	90,5 (66 - 112)	ns
PVC	14 (3-22)	12 (4 - 24)	ns	14,5 (8 - 26)	13 (4 - 24)	ns
EVLWI	8,8 (4,6-17,1)	8,5 (4,7 - 17,8)	ns	7,9 (3,9-15,8)	7,2 (5,3 - 12,9)	ns

IC= Índice Cardíaco; RVSI: Resistencia Vascul ar Sistémica Indexada; ITVB: Volumen Sanguíneo Intratorácico; PAM: Presión Arterial Media; FC: Frecuencia Cardíaca; PVC: Presión Venosa Central; EVLWI: Agua Pulmonar Extravascular; *diferencias significativas.

Tabla 3. Parámetros metabólicos pre y post inicio de la infusión de milrinona.

	Grupo Milrinona		<i>p</i>	Grupo Milrinona + Dobutamina		<i>p</i>
	PRE	POST		PRE	POST	
CO2 V-A (mmHg)	7,5 (1,4-16,3)	5,4 (2,1-10,2)	<0,05	7,2 (2,4-9,2)	4,4(2,3-8,1)	ns
Láctico (mg/dL)	14 (7-66)	11 (5-26)	ns	14,5 (7-62)	8,2 (7-15)	<0,05
E. Base (mEq/L)	-2,9 ([-21,7]-[+7,9])	-1,7 ([-9,5]-[+6,5])	ns	-3,0 ([-8,2]-[+6,5])	-3,5 ([-9,7]-[+1,4])	ns
SvcO2 (%)	71,6 (48,3-83)	76,4 (57,2-84,55)	<0,05	74,6 (62,2-88,5)	77,7(65,7-84,6)	ns

CO2 V-A: diferencia de CO2 veno-arterial; SvcO2: Saturación venosa central; ns: no significativo.

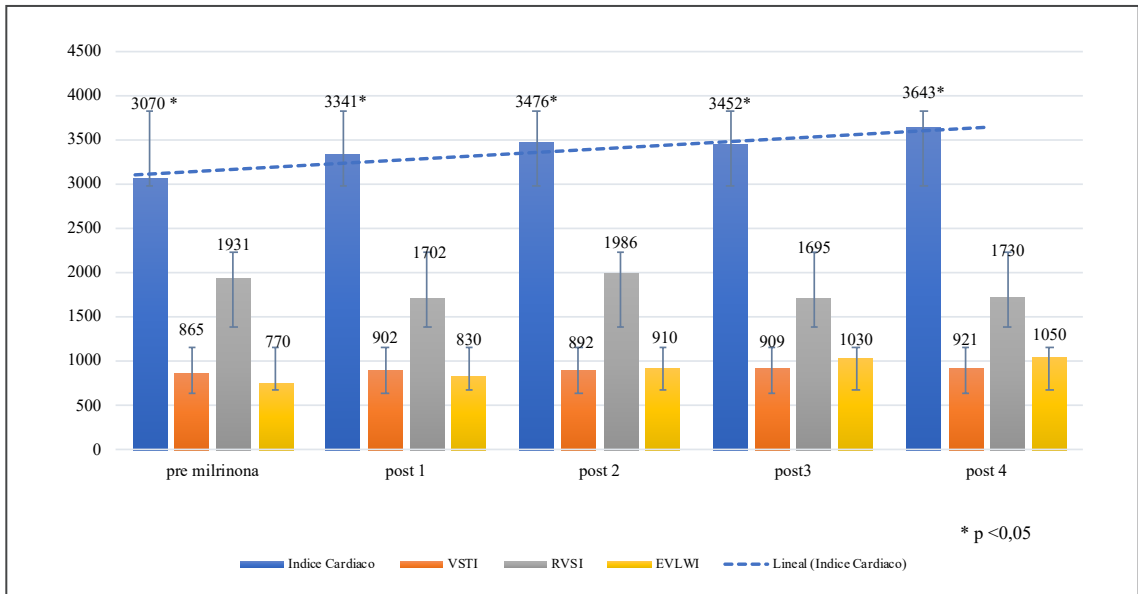


Figura 2: Evolución de los parámetros HMD y EVLWI.

Tabla 4. DVA antes y después de incluir milrinona sin y con dobutamina agregada.

DVA	Grupo Milrinona (n=57)		p	Grupo Milrinona + Dobutamina (n=15)		p
	PRE	POST		PRE	POST	
NAD	0,1 (0,01-0,6)	0,2 (0,02-0,8)	ns	0,15 (0,1-0,8)	0,1 (0,05-0,18)	ns
Milrinona		0,3 (0,1-0,6)	ns		0,3 (0,2-0,4)	ns
Dobutamina					4 (2-5)	

DVA: Drogas vasoactivas; MN: milrinona; NAD: noradrenalina (ambos grupos recibían noradrenalina); dosis: ug/kg/min; ns: no significativo. Variables expresadas como mediana rango.

ARTÍCULO ORIGINAL

Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio fue que la inclusión de agentes inotrópicos mejora el IC, los parámetros metabólicos (SvcO₂, ΔCO₂ V-A, láctico arterial) y la diuresis durante las primeras 24 horas de iniciada la infusión de milrinona en pacientes con SS (Tablas 1, 2 y 3). En aquellos pacientes que se encontraban recibiendo simultáneamente Milrinona y DBT (n=15), se observó que la asociación de inotrópicos adicionó efectos benéficos como incremento del GC y reducción del lactato su asociación adicionó efectos benéficos como incremento del GC y reducción del lactato (Tablas 2 y 3).

El aumento del IC podría ser atribuido a la mejoría del inotropismo ocasionado por las drogas inotrópicas, ya que el ITBV (precarga volumétrica) no sufrió modificaciones significativas durante el periodo analizado (Figura 2). La mejoría del ΔCO₂ V-A y de la SvcO₂ se observó tanto en el grupo total (n=72) como en el grupo que utilizó NAD más milrinona (n=57) (Tablas 1, 2 y 3). Todo lo anterior ocurrió en ausencia de hipotensión, sin cambios significativos en la RVSI, y sin necesidad de retirar la infusión de MN. A pesar del aumento de la diuresis (Tabla 1) el EVLW no se modificó, probablemente por el breve periodo en que se monitorizó esta variable (Figura 2).

Liet J-M et al., estudiaron aleatoriamente conejos con shock séptico inducido por inyección de pseudomonas. Un grupo recibió MN y el otro placebo. Se midió PAM e IC cada 30 minutos (PICCO) demostrándose una caída progresiva del IC en el grupo sin MN. No se observó caída de la PAM en el grupo tratado²².

Existen dudas respecto al efecto aditivo de MN y DBT. Sakai et al., en ratas con sepsis por punción y ligadura del ciego (SPLC) y un grupo control, demostraron que los niveles de AMPc fueron significativamente elevados en ambos grupos en respuesta a MN, pero con DBT solo ocurrió en el grupo control (operado sin punción cecal). Este fenómeno se atribuye a que el efecto de DBT se encuentra afectado

en las ratas SPLC como resultado de hidrólisis del fosfato del AMPc producto de *up regulation* de la fosfodiesterasa IV (PDE-IV), sin observar cambios en la actividad de los receptores β1²³.

Wang et. al, estudiaron tres grupos de pacientes con SS: cuidado estándar, milrinona y grupo esmolol-milrinona. Los beneficios observados con la asociación de esmolol-MN se atribuyen a la reducción de la frecuencia cardiaca y de la liberación de catecolaminas inducida por esmolol, lo que optimiza el volumen de fin de diástole del VI. Sorprendentemente el grupo MN más esmolol podría mejorar la supervivencia a 28 días²⁴. Schmittinger y cols. analizaron 40 pacientes con SS y DM sin cardiopatía previa donde usaron MN más Metoprolol enteral y concluyeron que esta combinación es viable en estos pacientes²⁵.

En el SS, la regulación del tono vasomotor obedece a la síntesis de moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras. El vasodilatador principal es ON cuya producción se encuentra aumentada por la mayor expresión de óxido nítrico sintasa inducible (i-NOS)²⁶. En este escenario de vasodilatación se hace difícil introducir agentes inodilatadores que disminuyen el tono vasomotor como DBT (efecto β₂) y MN²⁷. Aunque MN causa más hipotensión y reducción de la RVS que DBT, nuestros resultados sugieren que MN, como inotrópico aislado, podría beneficiar a los pacientes con SS que se encuentran euvolémicos y apoyados por NAD.

Alrededor del 38% de los pacientes que cursan con un SS desarrollan DM séptica precoz (*hipokinesia primaria*) y 21% la desarrolla en las siguientes 24 a 48 horas, probablemente por el aumento de la poscarga inducida por NAD (hipokinesia secundaria). En consecuencia, el uso de agentes inotrópicos, al mejorar la contractilidad, pueden mantener o aumentar la presión arterial sistémica⁴.

Dobutamina y MN pueden desencadenar arritmias por sobrecarga de calcio intracelular e isquemia miocárdica secundaria a desequilibrio entre la entrega y consumo de oxígeno. Su uso

también se asocia con incremento de la mortalidad, enfatizando la importancia de limitar su uso, especialmente si se administran en forma combinada²⁸. A pesar de estas desventajas, muchos pacientes no pueden restablecer sus funciones orgánicas sin soporte inotrópico^{22,29,30,31}. De los pacientes que usaron NAD y MN, 17,2% desarrollaron fibrilación auricular (FA), mientras que en el grupo que utilizó DBT+MN+NAD un 26,6% desarrolló FA.

Si comparamos DBT con MN, la primera produce mayor estimulación de la contractilidad miocárdica, mientras que MN produce mayor vasodilatación y reducción de las presiones de llenado ventricular^{31,32}. Además, MN reduce la resistencia vascular pulmonar de manera más consistente que DBT, mostrando ventajas en disfunción ventricular derecha, como en casos de SS de foco pulmonar que cursan con RVP elevada por vasoconstricción pulmonar hipóxica. En nuestro grupo 32% de los pacientes ingresaron por SS de foco pulmonar, pero el sistema PICCO no proporciona las variables de la arteria pulmonar²¹.

La asociación de MN al tratamiento convencional con DBT, dopamina y/o nitroprusiato ha demostrado poseer efectos aditivos, mejorando los parámetros de eyección ventricular. Colucci et. al, utilizando infusión intracoronaria de MN para obviar los efectos periféricos del fármaco, demostraron una mejoría de la contractilidad en pacientes que estaban recibiendo dobutamina, a través del incremento significativo del dP/dt (coeficiente entre delta presión y delta tiempo de la curva arterial) con la combinación de ambos fármacos³³. Meissner, estudió los efectos hemodinámicos de DBT y MN administrados en forma aislada y combinada, observando que la administración combinada produjo mayor incremento del volumen sistólico³⁴. En nuestro estudio ambos grupos incrementaron el IC luego de la inclusión de agentes inotrópicos (Tabla 2).

Poelaert et. al, con ecocardiograma en 25 pacientes con SS identificó 3 subgrupos: con función sistólica conservada, con disfunción

diastólica y con falla global³⁵. Levosimendan favorece la velocidad de relajación diastólica (efecto lusitropico positivo) y MN al reducir la degradación del AMPc también beneficia el llenado ventricular, efecto que no se observa con los β adrenérgicos^{36,37}. No obstante, lo anterior levosimendán no es superior a dobutamina como droga inotrópica en el SS^{38,39,40}. Una limitación de nuestro estudio es que pocos pacientes fueron evaluados con ecocardiograma.

Con respecto a la mayor sensibilidad que podría tener la diferencia ΔCO_2 frente a SvCO_2 para detectar hipoperfusión, esta ventaja no se observó en nuestros pacientes. La reducción del láctico arterial es un buen indicador de mejoría de la perfusión tisular, variable que no mejoró en el grupo NAD+MN, pero este resultado tiene que ser tomado con precaución ya que nuestro estudio es descriptivo y por lo tanto no está diseñado con este fin⁴¹.

Una limitación de MN es que se acumula en los pacientes con insuficiencia renal⁴². En nuestro estudio 13 pacientes requirieron reemplazo renal, de los cuales 10 (76,9%) eran del grupo que se encontraba recibiendo NAD+MN, lo que podría afectar los resultados de este grupo, a pesar de que las dosis de MN fueron equivalentes en ambos grupos.

Conclusión

Un porcentaje importante de los pacientes que presentan SS cursan con depresión miocárdica séptica caracterizado por una FEVI <50% obtenida con ecocardiografía. Estos pacientes requieren la inclusión de agentes inotrópicos como DBT y/o milrinona y cuando existe hipotensión refractaria, epinefrina⁴³. En nuestro estudio se observó que MN es una alternativa segura como coadyuvante para tratar el SS con DM en pacientes que se encuentran adecuadamente reanimados (ITBVI >850).

Referencias

1. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, green MV, natanson CH, Frederick TM, et al. *Profound*

ARTÍCULO ORIGINAL

- but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100(4): 483-440.
2. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: Diagnostic and prognostic impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides. *Chest* 2006; 129(5): 1349-1366.
 3. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic Instability in Sepsis. Bedside Assessment by Doppler Echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(11): 1270-1276.
 4. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014; 29: 500-511.
 5. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1701-1706.
 6. Cunnion RE, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 1989; 5(1): 99-118.
 7. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999; 116(5): 1354-1359.
 8. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328(20): 1471-1477.
 9. Maass DL, White J, Horton JW. IL-1beta and IL-6 act synergistically with TNF-alpha to alter cardiac contractile function after burn trauma. *Shock* 2002; 18(4): 360-366.
 10. Walley KR. New Approaches to Modifying Inotropy in Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction. *Critical Care Medicine*. 2017; 45(4): 754-756.
 11. Price S, Anning PB, Mitchell JA and Evans TW. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *European Heart Journal* 1999; 20: 715-724.
 12. Steendijk P. The role of nitric oxide signaling in sepsis-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2006; 34(1): 255-257.
 13. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73(4): 637-644.
 14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327.
 15. Böhm M, Kirchmayr R, Gierschik P, Erdmann E. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 1995; 98: 183-186.
 16. Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RP. Pharmacologic issues in the management of septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 233-249.
 17. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current opinion in critical care* 2002; 8(5): 376-388.
 18. Rhodes A, Laura E, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 3: 1-67.
 19. Lindgren S, Almqvist P, Arvidsson D, Montgomery A, Andersson KE, Haglund U. Lack of beneficial effects of milrinone in severe septic shock *Circ Shock*. 1990; 31(4): 365-375.
 20. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettila V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57(4): 431-442.
 21. Tomicic V, Graf J, Echevarria G, Espinoza M, Abarca J, Montes JM, et al. Intrathoracic blood volume versus pulmonary artery occlusion pressure as estimators of cardiac preload in critically ill patients. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 625-631.
 22. Liet J-M, Jacqueline C, Orsonneau JL, Gras-LeGuen Ch, Potel G, Rozé J-Ch. The effects of milrinone on hemodynamics in an experimental septic shock model. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 195-199.
 23. Sakai M, Suzuki T, Tomita K, Yamashita S, Palikhe S, Hattori K, et al. Diminished Responsiveness to Dobutamine as an Inotrope in Mice with Cecal Ligation and Puncture Induced Sepsis: Attribution to Phosphodiesterase 4 Upregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017; 312(6): H1224-H1237.
 24. Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C. Combination Therapy with Milrinone and Esmolol for Heart Protection in Patients with Severe Sepsis: A Prospective Randomized Trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35(11): 707-716.
 25. Schmittinger CA, Dünser MW, Haller M, Ulmer H, Luckner G, Torgersen C, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Critical Care* 2008, 12: R99.
 26. Tomicic V, Gerrero J. Endotelio y Sepsis. *Med Intensiva*. 2005; 29(3): 142-150.
 27. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2015; 20(3): 249-260.
 28. Ossinen J, Harjola VP, Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, et al. The use of more than one inotrope in acute heart failure is associated with increased mortality: a multi-centre observational study. *Acute Cardiac Care* 2008; 10(4): 209-213.
 29. Amado J, Gago P, Santos W, Mimoso J, de Jesus I. Cardiogenic shock: Inotropes and vasopressors. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2016; 35(12): 681-695.
 30. Colucci WS, Wright RF, Jaski BE, Fifer MA, Wright

- Braunwald E. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: Differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation* 1986; 73(s3): III175-III183.
31. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Care Med*. 2012; 38(3): 359-367.
 32. Romson JL, Leung JM, Bellows WH, Bronstein M, Keith F, Moores W, et al. Effects of dobutamine on hemodynamics and left ventricular performance after cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1999; 91(5): 1318-1328.
 33. Colucci WS, Denniss AR, Leatherman GF, Quigg RJ, Gauthier DF. Intracoronary infusion of dobutamine to patients with and without severe congestive heart failure. Dose-response relationships, correlation with circulating catecholamines, and effect of phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest*. 1988; 81(4): 1103-1110.
 34. Meissner A, Herrmann G, Gerdemeyer L, Simon R. Additive effects of milrinone and dobutamine in severe heart failure. *Z Kardiol*. 1992; 81(5): 266-271.
 35. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23(5): 553-560.
 36. Barraud D, Faivre V, Damy T, Welschbillig S, Gayat E, Heymes C et al. Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: Comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med* 2007; 35: 1376-1382.
 37. Geraci SA. Pharmacologic approach in patients with heart failure. In: Chernow B (ed). *The Pharmacologic Approach to the Critically ill Patient*. Williams and Wilkins, 1994; page 80-94.
 38. Chang W, Xie JF, Xu JY, Yang Y. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2018; 8(3): e019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
 39. Feng F, Chen Y, Li M, Yuan JJ, Chang XN, Dong CM. Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2019 May 20; 132(10): 1212-1217. doi: 10.1097/CM9.000000000000197.
 40. Meng JB, Hu MH, Lai ZZ, Ji CL, Xu XJ, Zhang G, Tian S. Levosimendan Versus Dobutamine in Myocardial Injury Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*. 2016 May 3; 22: 1486-1496.
 41. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34: 2218-2225.
 42. Woolfrey SG, Hegbrant J, Thysell H, Fox PA, Lendrem DW, Lockwood GF et al. Dose regimen adjustment for milrinone in congestive heart failure patients with moderate and severe renal failure. *J Pharm Pharmacol* 1995; 47: 651-655.
 43. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, Brierley J. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 1602-1609.

ARTÍCULO ORIGINAL

Manejo de la agitación e hiperadrenergia en pacientes durante la fase de destete de la ventilación mecánica. Un estudio observacional

Management of agitation and hyperadrenergia in patients in weaning from mechanical ventilation. An observational study

César Santis¹, Leyla Alegría¹, Vanessa Oviedo², María Luz Riquelme², Daniel Valenzuela², Magdalena Vera², Jaime Retama², Alejandro Bruhn², Guillermo Bugeo².

1. Profesor Instructor, departamento Medicina Interna, Universidad de Chile, Campus Sur. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Barros Luco Trudeau

2. Departamento de Medicina Intensiva. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: César Santis / csantis05@gmail.com

Resumen: La agitación, asincronía e hiperadrenergia, en pacientes en ventilación mecánica (VM) es una urgencia médica que requiere contención farmacológica. El objetivo de este estudio es describir el manejo farmacológico de la agitación e hiperadrenergia (AH), y su relación con el tiempo de destete de la VM. Realizamos un estudio prospectivo observacional que incluyó pacientes mayores de 18 años en VM por más de 48 h, que presentaron AH. Se recolectó información respecto al uso de sedoanalgesia previa, y durante los primeros 3 días después del inicio de la AH. Los outcomes fueron duración de VM, días libres de VM a 28 días, estadía en UPC y mortalidad hospitalaria. Se reclutaron 23 pacientes (57 años, M 65%, Apache II 20 y SOFA 10) que presentaron AH 4 (3-7) días post conexión a VM. La sedoanalgesia se basó fundamentalmente en Propofol o Midazolam más Fentanilo. No encontramos asociación entre las dosis acumuladas de sedantes ocupados y los desenlaces. Los fármacos más utilizados para el control de la AH fueron propofol (91%), dexmedetomidina (65%), fentanilo (60%) y antipsicóticos (70%). No encontramos relación entre las dosis de propofol o dexmedetomidina y los resultados principales. Sin embargo, a mayor dosis de fentanilo, mayor la estancia en VM ($p=0,01$). El subgrupo de pacientes que recibió dexmedetomidina por al menos 24 h ($n=13$ pacientes) no presentó diferencias en desenlaces en comparación con los pacientes que no la recibieron. Existe una gran heterogeneidad en el manejo farmacológico de la agitación e hiperadrenergia. Son necesarios futuros estudios para evaluar el mejor tratamiento de esta condición.

Palabras clave: Agitación; Sedación; Ventilación mecánica.

Abstract: *Agitation, asynchrony and hyperadrenergia in patients on mechanical ventilation (MV) is a medical emergency that requires pharmacological support. The objective of this study is to describe the pharmacological management of agitation and hyperadrenergia (AH), and its relationship with the time of weaning from MV. We conducted a prospective observational study that included patients older than 18 years on MV for more than 48 h, who presented AH. Information was collected regarding the use of prior sedoanalgesia, and during the first 3 days after the start of AH. The outcomes were duration of MV, days free of MV at 28 days, stay in the CCU, and hospital mortality. 23 patients (57 years old, M 65%, Apache II 20 and SOFA 10) who presented A&H 4 (3-7) days after connection to MV were recruited. Sedoanalgesia was fundamentally based on Propofol or Midazolam plus Fentanyl. We found no association between the cumulative doses of occupied sedatives and the outcomes. The drugs most used to control AH were propofol (91%), dexmedetomidine (65%), fentanyl (60%) and antipsychotics (70%). We found no relationship between the doses of propofol or dexmedetomidine and main results. However, the higher the dose of fentanyl, the longer the stay on MV ($p=0.01$). The subgroup of patients who received dexmedetomidine for at least 24 h ($n=13$ patients) did not present differences in outcomes compared to patients who did not receive it. There is great heterogeneity in the pharmacological management of agitation and hyperadrenergia. Future studies are needed to evaluate the best treatment for this condition.*

Keywords: *Agitation; Mechanical Ventilation; Sedation.*

Introducción

La sedación es fundamental en el manejo del paciente en ventilación mecánica (VM), ya que se relaciona con desenlaces relevantes, como el tiempo en el ventilador, la estancia hospitalaria y los costos^{1,2,3}. En particular, el delirium se caracteriza por la aparición de disfunción cerebral aguda, está presente en el 50% al 80% de los pacientes ventilados y es un predictor independiente de resultados adversos, que incluyen más días de VM, mayor estancia en la UPC y mayor mortalidad^{4,5,6,7}.

El delirium hiperactivo (con agitación, asincronía y/o hiperadrenergia) durante la ventilación mecánica es una urgencia médica, que requiere contención y apoyo farmacológico en la gran mayoría de los pacientes⁸. Los pacientes agitados tienen más probabilidades de retirarse tubos y catéteres, y tener más días en el ventilador y en la UCI y una mayor mortalidad⁹. Además, la asincronía (o “lucha” contra el ventilador)

puede provocar problemas de oxigenación y agravar la función pulmonar¹⁰.

Así, el objetivo de este estudio es describir el manejo farmacológico del paciente que desarrolla agitación e hiperadrenergia (AH) en el período de destete de la ventilación mecánica y su relación con el tiempo de extubación.

Métodos

Realizamos un estudio prospectivo observacional entre marzo y noviembre del 2017 en pacientes adultos que requirieron VM durante más de 48 h y que presentaron agitación e hiperadrenergia durante el destete. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Seguridad en Investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile (proyecto 16-340).

Se incluyó pacientes mayores de 18 años en ventilación mecánica (VM) por más de 48 h, que presentasen una mejoría clínica que motive la decisión de disminuir o suspender la sedación y

ARTÍCULO ORIGINAL

pasar a soporte ventilatorio parcial, y facilitar el destete o retiro de la VM. Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: a) una relación PaO₂:FiO₂ >200 con PEEP ≤10 cmH₂O, y b) parámetros hemodinámicos y de perfusión estables: lactato arterial <2.0 mmol/l, llene capilar normal (<3 seg), Hb >7 g/dL, dosis de noradrenalina <0.1 µg/kg/min.

Por razones clínico-asistenciales, en nuestra unidad no se evalúa de forma rutinaria el delirium, por lo que nos enfocamos en el problema de la AH. Este diagnóstico se definió cuando el paciente cumplía al menos 2 de los siguientes criterios:

1. Delirium (+) por CAM-ICU
2. Evidencia de hiperactividad (SAS 5-7)
3. Asincronía (doble disparo, esfuerzo ineficaz)
4. Incremento del trabajo ventilatorio (Volumen minuto > 200 ml / kg / min).
5. Taquicardia (>120 lpm) o hipertensión (PAS > 160 mmHg)

Se registró datos demográficos de los pacientes al momento del ingreso a UCI. Se registró datos de todos los sedantes, analgésicos y bloqueadores neuromusculares usados durante los 3 primeros días de ventilación mecánica, y durante los 3 días previos y posteriores al inicio de la agitación e hiperadrenergia, tanto endovenosos como enterales. A posteriori se definió dos grupos de pacientes, según recibieran o no dexmedetomidina durante las primeras 24 h tras el inicio del cuadro de agitación.

La medida de resultado principal fue el tiempo hasta la extubación, definido desde el inicio de la AH hasta la extubación exitosa. Los resultados secundarios fueron el tiempo en VM, los días libre de VM al día 28, la estancia en la UCI y la mortalidad hospitalaria.

Resultados

Durante el período en estudio, 23 pacientes cumplieron al menos dos criterios para el diagnóstico de AH, cuyas características se ven en la tabla 1. De estos, la asincronía (78%) y el aumento de la ventilación minuto (69%) fueron

los criterios observados con mayor frecuencia. La menos frecuente fue la prueba CAM-ICU, la cual fue positiva en solo 4 pacientes (17%), sin embargo, esta prueba se realizó solo en 35 oportunidades (25% del tiempo total).

Durante los primeros 3 días de VM, el fentanilo, propofol y midazolam fueron los sedantes más utilizados (Tabla 2). Solo 4 pacientes recibieron dexmedetomidina. No se encontró asociación entre el sedante y las dosis totales utilizadas al día 3 del inicio de la VM y los principales resultados evaluados (Tabla 3).

La AH se produjo 4 (3-7) días después de la conexión a MV. En 18 pacientes (78%) se produjo AH inmediatamente después de la interrupción del sedante (4 (2-9) horas).

Tabla 1. Características demográficas y puntajes de gravedad (mediana y p25-75) y motivo de inicio de ventilación mecánica (VM).

Edad	57 (39-75)
Sexo masculino	15 (65%)
Apache II	20 (15-23)
SOFA 10 (7-11)	
Razón de MV	
Shock séptico	10 (44%)
Insuficiencia respiratoria	5 (23%)
Neurocrítico	3 (13%)
Pancreatitis	2 (9%)
Preeclampsia	1 (4%)
Paro cardíaco recuperado	1 (4%)
Insuficiencia hepática aguda	1 (4%)

Tabla 2. Uso de sedantes y analgésicos durante los primeros tres días de VM, expresado como número de pacientes (%) y dosis acumulada al día 3 (medianas y p25-75).

	n (%)	Dosis acumulada
Fentanilo	22 (96)	9,8 (3,4-16,4) mg
Propofol	19 (83)	6,4 (1,9-9,7) g
Midazolam	12 (52)	310 (108-513) mg
Dexmedetomidina	4 (17)	760 (223-1006) mg

Tabla 3. Principales medidas de resultado (mediana y p25-75).

Días en MV	11 (7-23)
Días libres desde MV	16 (0-20)
Duración de la estadía en UCI	20 (10-25)
Duración de la estadía hospitalaria	26 (23-41)
Mortalidad hospitalaria	7 (30%)

Una vez diagnosticada la AH, el fármaco más utilizado para el control de la crisis fue propofol (16 pacientes). Sin embargo, 21 pacientes mantuvieron una infusión continua de propofol durante al menos 24 h (Tabla 4). Se utilizó dexmedetomidina en 13 pacientes para el control inicial, manteniendo una infusión continua durante al menos 24 h en 15 pacientes. También se utilizaron fentanilo (60%) y antipsicóticos (70%).

No encontramos relación entre las dosis totales de propofol y dexmedetomidina para el control de la agitación y los resultados principales. Sin embargo, sí encontramos una asociación entre las dosis totales de fentanilo el día 1 después

de la AH y los días de VM: cuanto mayor es la dosis de fentanilo, mayor es la estancia en el ventilador ($p=0,01$). Sin embargo, esto no se asoció con una estadía más prolongada en la UCI ni hospitalaria ($p=0,26$ y $p=0,14$, respectivamente) ni con la mortalidad ($p=0,14$).

En el subgrupo de pacientes que recibieron dexmedetomidina para el control de la AH durante al menos 24 h ($n=13$ pacientes) no se encontró diferencias en relación a los días en VM y otros desenlaces, en comparación con los pacientes que no la recibieron (Tabla 5). Además, el tiempo transcurrido hasta la extubación desde el diagnóstico de AH fue similar en los pacientes que recibieron dexmedetomidina frente a los que no la recibieron (5 (2-12,5) vs 6,5 (2,8-15), $p=0,7$). Más pacientes del grupo de dexmedetomidina utilizaron quetiapina (85% vs 20%, $p=0,003$).

Tabla 4. Uso de sedantes y analgésicos en el día 3 después del diagnóstico de agitación e hiperadrenergia, expresado como número de pacientes (%) y dosis en medianas (percentil 25-75%).

	n (%)	Dosis acumulada al día 3
Fentanilo	14 (60)	8,4 (0,7-10,5) mg
Propofol	21 (91)	6,9 (3,1-14,5) g
Midazolam	2 (9)	27 (5-346) mg
Dexmedetomidina	15 (65)	1,3 (0,6-2,1) mg
Quetiapina	13 (57)	400 (237-650) mg
Clonidina	4 (35)	800 (350-1100) μ g
Haloperidol	3 (13)	12,5 (3-25) mg

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 5. Puntajes de gravedad y medidas de resultado en pacientes que usaron dexmedetomidina para el control de la agitación y la hiperadrenergia, frente a aquellos que no usaron.

	Dex	no Dex	p
N	13	10	
Apache II	20 (12-23)	19 (15-26)	0,97
SOFA	10 (7-12)	10 (8-11)	1
Días en MV	11 (7-20)	11 (7-25)	0,87
Días libres desde MV	17 (6-21)	9 (0-20)	0,48
Estadía en UCI	20 (14-25)	16 (9-29)	0,48
Estadía hospitalaria	28 (25-42)	24 (12-40)	0,11

Discusión

El presente estudio muestra que existe una gran heterogeneidad en la elección de fármacos que son utilizados para el control de la AH, sin claridad en relación a las ventajas de un medicamento sobre otro. Además, la presencia de AH es un evento de mayor gravedad por cuanto, en relación a estudios observacionales previos^{11,12}, se asocia a una estadía más prolongada en el ventilador.

El delirium es un fenómeno muy prevalente en pacientes ventilados, existiendo factores predisponentes, en general no modificables, y otros desencadenantes, incluida la patología de base. Desgraciadamente, las herramientas validadas para su diagnóstico no son utilizadas en todas las unidades pues aumenta la carga de enfermería y tiene limitaciones. Ahondando en lo anterior, las drogas usadas en sedación y analgesia también pueden estar relacionadas a la aparición de delirium^{13,14,15}. A su vez, las herramientas usadas para el diagnóstico de delirium se ven complicadas por el uso de sedantes^{16,17}, teniendo el delirium transitorio asociado a sedación mejor pronóstico que el delirium persistente¹⁸.

Así, en nuestra Unidad no se ha implementado en forma rutinaria la evaluación del delirium, ya que éste tampoco es prevenible farmacológicamente^{19,20}, a diferencia de las medidas ambientales de prevención que se aplican en todos los pacientes. En cambio, la agitación, asincronía e hiperadrenergia, es una urgencia médica fácilmente reconocible y que requiere contención farmacológica. Por este motivo, nos enfocamos en el problema clínico de la AH como un sustituto del delirium hiperactivo.

En relación al manejo farmacológico, nuestro estudio confirma la gran diversidad de fármacos utilizado para el control de la AH. Las benzodiazepinas se encuentran entre los fármacos más utilizados para controlar la agitación, pero su uso es debatido, ya que ellas mismas han estado implicadas en la génesis o perpetuación del delirium^{6,13,21,22,23}. Actualmente, varios autores recomiendan limitar el uso de benzodiazepinas y promover el uso de sedantes no benzodiazepínicos, como la dexmedetomidina y el propofol^{1,21,22,24,25,26}.

En el último tiempo, varios estudios clínicos han demostrado que la dexmedetomidina

puede ser bastante eficaz en el tratamiento del delirium hiperactivo, incluso refractario al haloperidol^{27,28,29}. En esta muestra, su uso fue frecuente pero no mostró un impacto por sobre el uso de propofol. Más aún, el mayor uso de quetiapina en los pacientes que recibieron dexmedetomidina puede reflejar su menor potencia para controlar la agitación en forma aguda, a diferencia de propofol. Esto parece estar en concordancia con grandes estudios controlados, multicéntricos y randomizados recientes que no han mostrado cambios en la incidencia de delirium ni desenlaces neurocognitivos a largo plazo^{20,30,31,32}.

Claramente, el propofol dada su versatilidad fue la droga más utilizada para el control agudo de la agitación, lo cual se explica por su consistencia para inducir sedación profunda en menos de un minuto y facilitar a la adaptación al ventilador. Sin embargo, su efecto es muy breve, por lo que requiere de otros fármacos de mayor duración o su uso en infusión continua. Además, no se ha asociado con más delirium en pacientes críticos^{24,26}.

Llama la atención que el uso de fentanilo se asoció a un retardo en la extubación. Esto puede deberse a su efecto depresor sobre el centro respiratorio, que favorece algunas asincronías como el doble ciclado¹⁰. Estudios recientes también han asociado el uso de opioides a mayor delirium¹⁴.

Como se mencionó, en nuestra unidad no se evalúa de forma rutinaria el delirium según herramientas validadas, y no existe un protocolo estandarizado para el manejo farmacológico de éste. Así, tampoco podemos hablar de prevalencia de AH, ya que la muestra fue pequeña y con el objetivo de tener datos basales sobre su terapia y desenlaces. Aún así, este estudio observacional genera interrogantes sobre cuál es el mejor alcance farmacológico para el control del delirium hiperactivo, con AH, que puede tener importancia clínica. Además, podemos afirmar que la AH se produce independiente de las drogas utilizadas en la

sedación inicial, incluso en pacientes que no han recibido benzodicepinas.

En resumen, hemos mostrado la práctica de manejo farmacológico para el control de la AH, evidenciando una gran heterogeneidad y sin grandes ventajas de una droga sobre otra. Ante una crisis de agitación peligrosa en el paciente en ventilador, se puede utilizar cualquier sedante para su control. Probablemente, el fentanilo no sea la mejor alternativa en este contexto. Mayores estudios son necesarios sobre el mejor alcance farmacológico para la prevención y el manejo de la AH o del delirium hiperactivo.

Reconocimiento de subvención: DIDEMUC, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Referencias

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2013; 41(1): 263-306.
2. Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(5): 486-497.
3. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 444-454.
4. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, Herridge M, Steinberg M, Granton J, Ferguson N, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med* 2015; 43(3): 557-566.
5. Quimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33(1): 66-73.
6. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): An international study. *Crit Care* 2010; 14(6): R210.
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 2004; 291(14): 1753-1762.
8. Chevreton JC, Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill-significance and management. *Crit Care* 2007; 11(3): 214.
9. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van der

ARTÍCULO ORIGINAL

- Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study. *International journal of nursing studies* 2012; 49(7): 775-783.
10. Damiani LF, Bruhn A, Retamal J, Bugeo G: Patient-ventilator dyssynchronies: Are they all the same? A clinical classification to guide actions. *J Crit Care* 2020; 60: 50-57.
 11. Bugeo G, Tobar E, Aguirre M, Gonzalez H, Godoy J, Lira MT, Lora P, Encalada E, Hernandez A, Tomicic V, et al. The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25(3): 188-196.
 12. Tomicic V, Espinoza M, Andresen M, Molina J, Calvo M, Ugarte H, Godoy J, Galvez S, Maurelia JC, Delgado I, et al. Characteristics and factors associated with mortality in patients receiving mechanical ventilation: first Chilean multicenter study. *Rev Med Chile* 2008; 136(8): 959-967.
 13. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104(1): 21-26.
 14. Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, Briesacher BA, Saczynski JS, Griffith JL, Devlin JW, Slooter AJC. Opioid Use Increases the Risk of Delirium in Critically Ill Adults Independently of Pain. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(5): 566-572.
 15. Tanios M, Nguyen HM, Le QA, Park H, Devlin JW: Fentanyl- and midazolam-induced coma each influence days of mechanical ventilation and 28-day mortality. *Intensive Care Med* 2021; 47(7): 805-806.
 16. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Med* 2013; 39(12): 2171-2179.
 17. Wøien H, Balsliemke S, Stubhaug A. The incidence of delirium in Norwegian intensive care units; deep sedation makes assessment difficult. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57(3): 294-302.
 18. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(6): 658-665.
 19. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, Pretorius D, de Koning J, Simons KS, Dennesen PJW et al. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The Reduce Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 319(7): 680-690.
 20. Momeni M, Khalifa C, Lemaire G, Watremez C, Tircoveanu R, Van Dyck M, Kahn D, Rosal Martins M, Mastrobuoni S, De Kerchove L et al. Propofol plus low-dose dexmedetomidine infusion and postoperative delirium in older patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2021; 126(3): 665-673.
 21. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *Jama* 2007; 298(22): 2644-2653.
 22. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *Jama* 2009; 301(5): 489-499.
 23. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slatum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009; 37(1): 177-183.
 24. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Saraphoja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2012; 307(11): 1151-1160.
 25. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, Kress JP, Davidson JE, Spencer FA. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41(9 Suppl 1): S30-38.
 26. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, Kimball EJ, Ludwig K, Zhou X, Sauer BC, Nechodom K, Teng C, Barton RG. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(11): 1383-1394.
 27. Romero C, Bugeo G, Bruhn A, Mellado P, Hernandez G, Castillo L. Preliminary experience with dexmedetomidine treatment of confusional state and hyperadrenergic states at an intensive care unit. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49(8): 403-406.
 28. Carrasco G, Baeza N, Cabré L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, Calizaya M: Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2016; 44(7): 1295-1306.
 29. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: A randomised

- open-label trial. *Crit Care* 2009; 13(3): R75.
30. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Murray L, Reade MC et al: *Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients*. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2506-2517.
 31. Turan A, Duncan A, Leung S, Karimi N, Fang J, Mao G, Hargrave J, Gillinov M, Trombetta C, Ayad S, et al. *Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): A randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2020; 396(10245): 177-185.
 32. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, Swan JT, Sanders RD, Anzueto A, Jackson JC, Hoskins AS, Pun BT, Orun OM, et al. *Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis*. *N Engl J Med* 2021; 384(15): 1424-1436.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inicio precoz de norepinefrina en shock séptico ¿Tiene sustento clínico?

Early initiation of norepinephrine in septic shock: Does it have clinical evidence?

Pablo Sandoval Mandujano¹, Cecilia Luengo Messen², Carlos Romero Patiño².

1. Unidad de Pacientes Críticos Hospital de Los Ángeles. Los Ángeles, Chile.
2. Unidad de Pacientes Críticos Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Carlos Romero Patiño / caromero@hcuch.cl

Resumen: El shock es una de las principales patologías que requieren monitoreo y un manejo oportuno en los servicios de emergencia, pabellones quirúrgicos y unidades de cuidados intensivos (UCI). La reversión farmacológica de la reducción del tono vasomotor es uno de los pilares centrales en su manejo. En este contexto, la norepinefrina (NE), surge como la catecolamina de primera elección frente a un cuadro de hipotensión severa. En los últimos años, varios reportes han puesto en evidencia la importancia del momento de inicio del soporte vasopresor en estados de shock. La presente revisión narrativa, resume la fundamentación fisiológica y la evidencia clínica disponible sobre el uso precoz de NE en el shock séptico. Palabras clave: Fluidos; Norepinefrina; Pacientes críticos; Reanimación; Shock séptico.

Abstract: Shock is one of the main pathologies that require monitoring and timely management in emergency services, surgical wards, and intensive care units. The pharmacological reversal of the reduction in vasomotor tone is one of the central elements in its management. In this context, norepinephrine (NE) emerges as the catecholamine of first choice in the face of severe hypotension. In recent years, several reports have highlighted the importance of the moment of initiation of vasopressor support in states of shock. This narrative review summarizes the physiological foundation and available clinical evidence on the early use of NE in septic shock.

Key words: Critical patients; Fluids; Norepinephrine; Resuscitation; Septic shock.

Introducción

El shock es una de las principales patologías que requieren monitoreo y un manejo oportuno en los servicios de emergencia, pabellones quirúrgicos y unidades de cuidados intensivos (UCI). Esta es una entidad de elevada mortalidad, cuya resolución requiere de medidas de reanimación inicial y avanzada que implican conocimientos sobre fluidos, drogas vasoactivas y de la fisiopatología del tipo de shock en evolución^{1,2}.

Independiente de la etiología del shock, revertir farmacológicamente la reducción del tono vasomotor (vasoplejia) es uno de los pilares centrales en su manejo, dado que permite un rápido rescate de la situación hemodinámica que pone en riesgo la vida³. Entre las drogas vasoactivas disponibles, la norepinefrina (NE), es la catecolamina de primera elección en el contexto de hipotensión severa. En la década de los 90', en un estudio experimental de shock séptico, Sautner et al.⁴ demostraron que la administración de NE no generaba una alteración significativa del flujo sanguíneo esplácnico, ni un mayor deterioro de la integridad intestinal. De Backer et al.⁵, mediante un estudio fisiológico en pacientes con shock séptico previamente reanimados con fluidos, documentaron que la infusión de NE preservó mejor la circulación esplácnica en comparación a otras catecolaminas. En la actualidad, la NE cuenta con varios estudios clínicos que han establecido su efectividad con un aceptable perfil de seguridad y, en situaciones de urgencia, incluso puede ser iniciada transitoriamente por vía venosa periférica mientras se avanza en el diagnóstico etiológico y se instala un acceso venoso central^{6,7,8,9,10,11}.

La NE fue descubierta en 1946 en estudios sobre neurotransmisores del sistema nervioso central. Como catecolamina endógena, su liberación es parte de la respuesta neuroendocrina inespecífica del sistema nervioso ante una amenaza inminente que pone en riesgo la supervivencia. El uso clínico de NE en el manejo

de diferentes estados de shock ha sido descrito en la literatura médica desde la década de los sesenta^{12,13}. En 1993, un pequeño ensayo clínico aleatorizado monocéntrico reportó que la NE era más efectiva y segura que dopamina en pacientes con shock séptico¹⁴, hallazgos preliminares que posteriormente fueron corroborados por estudios multicéntricos^{15,16}. A lo largo de los años se ha comprendido mejor la acción farmacológica de la administración de NE y los efectos fisiológicos que genera^{17,18,19}. En la figura 1, se exponen de manera esquemática los efectos fisiológicos de la NE en el sistema cardiovascular y sus interacciones.

La presente revisión narrativa, resume la fundamentación fisiológica y la evidencia clínica disponible sobre el uso precoz de NE en el shock séptico.

Regulación de la presión arterial

En individuos sanos la regulación de la presión arterial es multifactorial y se mantiene estable debido a complejos mecanismos en los que participan el sistema nervioso autónomo y los centros de regulación cardiovascular del sistema nervioso central, factores vasodilatadores y vasoconstrictores, así como el riñón. La perfusión de los distintos órganos se mantiene constante dentro de un rango "adecuado" de presión arterial media (PAM) que oscila entre 60 a 100 mmHg aproximadamente, lo cual asegura un nivel aceptable de flujo sanguíneo que permite el normal funcionamiento orgánico²⁰. En estados de shock se pueden presentar perturbaciones de la autorregulación del flujo sanguíneo, por lo que el mantenimiento de la PAM cobra particular relevancia para garantizar la perfusión tisular. Varios estudios han documentado buenos resultados clínicos en pacientes con shock séptico en quienes se ha empleado como meta hemodinámica una PAM ≥ 65 mmHg^{21,22,23}. Este es el fundamento que sustenta la recomendación actual del objetivo de PAM en la reanimación inicial del shock séptico^{24,25}. Por otra parte, en pacientes con

ARTÍCULO DE REVISIÓN

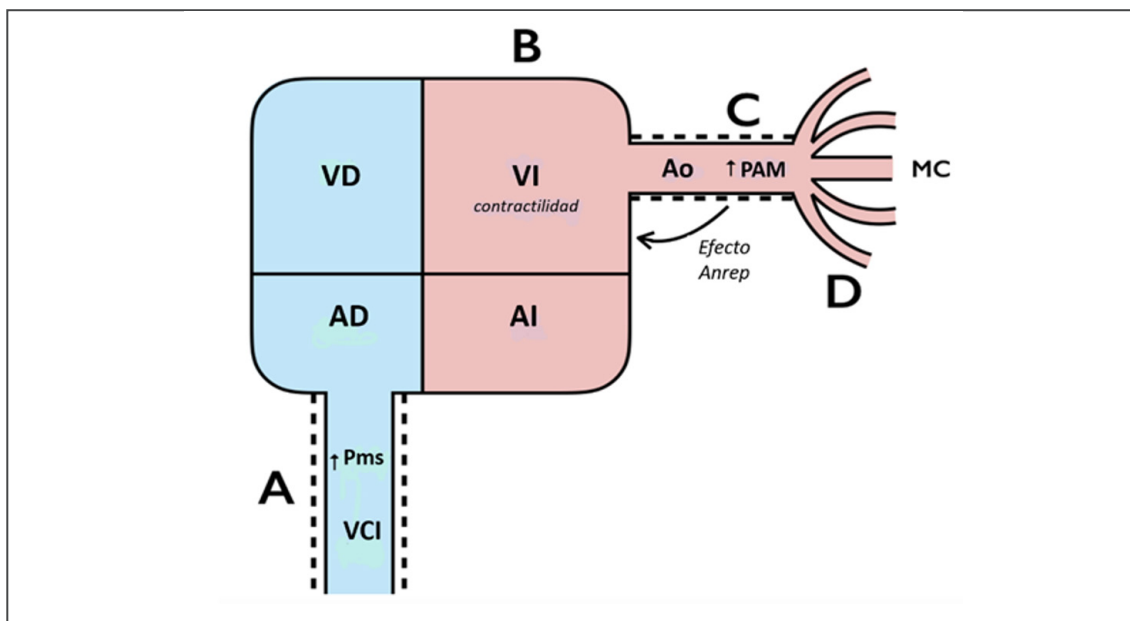


Figura 1: Efectos circulatorios propuestos para la norepinefrina. A. Al aumentar el tono venoso vascular, la Pms aumenta, lo que da como resultado una presión mejorada “aguas abajo” para retorno venoso y, por lo tanto, la precarga. B. La estimulación del receptor β_1 y también el efecto Anrep aumentarían la contractilidad del VI. C. Restauración del tono arterial mediante la estimulación de los receptores α_1 y, por tanto, la presión arterial. D. Mejora del flujo sanguíneo microcirculatorio.

VCI: vena cava inferior, Pms: presión media de llenado sistémico, AD: aurícula derecha, VD: ventrículo derecho, AI: aurícula izquierda, VI: ventrículo izquierdo, Ao: aorta, PAM: presión arterial media, MC: microcirculación. Gentileza Dr. Glenn Hernández.

hipertensión arterial (HTA) crónica, la curva de autorregulación puede estar desplazada hacia la derecha, por lo que esta población pudiera requerir un nivel más elevado de PAM para evitar la hipoperfusión de territorios nobles, como el cerebro, corazón y riñones, en situaciones de shock. En este contexto, el estudio SEPSISPAM (*Sepsis and Mean Arterial Pressure*)²⁶, un ensayo multicéntrico y aleatorizado que incluyó 776 pacientes con shock séptico evaluó el impacto de dos diferentes niveles de PAM (65-70 mmHg vs. 80-85 mmHg) sobre la mortalidad a 28 días. Los

autores no encontraron reducción significativa de la mortalidad en la población global, ni en el subgrupo de pacientes con HTA crónica. De este modo, considerando la información actualmente disponible, no es posible recomendar un nivel mayor de PAM como meta durante la reanimación inicial del shock séptico^{24,25}. No obstante, algunos pacientes con HTA crónica pueden requerir mayores niveles de PAM, lo cual debe ser determinado en forma dinámica e individualizada, mediante la evaluación de diferentes marcadores de perfusión tisular^{24,27}.

Duración y severidad de la hipotensión

Varpula et al.²⁸ llevaron a cabo un análisis retrospectivo en 111 pacientes con shock séptico con el objetivo de identificar las variables hemodinámicas que se asociaban a mal pronóstico en las primeras 6 horas de reanimación. Los autores encontraron una diferencia significativa en la mortalidad relacionada a la PAM. Se evidenció que aquellos pacientes que fallecieron a los 28 días tuvieron hipotensión más severa y prolongada en el tiempo. Dünser et al.²⁹ reportaron que la ocurrencia de uno o más episodios de hipotensión (PAM <60 mmHg) en las primeras 24 horas de ingreso a la UCI se asoció a un riesgo de muerte 3 veces mayor. En este contexto, la versión 2018 del bundle de reanimación de la *Surviving Sepsis Campaign* recomienda el inicio de vasopresores, con un objetivo de PAM ≥ 65 mmHg, dentro de la primera hora si el paciente persiste hipotenso pese a la administración de fluidos³⁰.

El estudio CENSER (*Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation*) fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo (fase II), que incluyó 310 pacientes con shock séptico³¹. El objetivo principal del estudio fue evaluar la tasa de control de shock (PAM ≥ 65 mmHg y adecuada perfusión tisular) dentro de las primeras 6 horas de la reanimación inicial con el uso precoz de NE. Los investigadores encontraron un control del shock significativamente mayor en el grupo de NE precoz (76,1% vs. 48,4%; $p < 0,001$). Recientemente, un metaanálisis de 5 estudios clínicos incluyendo 929 pacientes, documentó que el inicio precoz de NE redujo significativamente el tiempo requerido para alcanzar una PAM ≥ 65 mmHg³².

Momento de inicio de norepinefrina y su impacto sobre variables fisiológicas y desenlace clínico

Efecto sobre el aporte de fluidos: La hipotensión arterial diastólica (<40 mmHg) o un

índice diastólico (FC/PAD) > 2 , son señales de vasoplejia severa³³. La hipotensión diastólica no es corregible con aporte de fluidos. Limitarse a ello y/o retrasar el inicio de vasopresores para cuando el paciente ya no sea respondedor, puede llevar a sobrecarga hídrica, edema visceral y agravamiento de las disfunciones orgánicas^{34,35,36,37}. Adicionalmente, los pacientes con shock séptico y falla ventricular derecha tienen pobre respuesta al aporte de fluidos y se encuentran en alto riesgo de congestión venosa^{38,39}. La NE puede incrementar el volumen sanguíneo estresado y la presión media de llenado sistémico a través de la vasoconstricción del lecho venoso⁴⁰. Adda et al.⁴¹, en un estudio fisiológico en 30 pacientes con shock séptico, demostraron que la infusión concomitante de NE puede potenciar el efecto hemodinámico de la administración de fluidos. Por otra parte, el análisis de una cohorte retrospectiva de 213 pacientes con shock séptico⁴², documentó que el inicio precoz de NE (≤ 2 horas) se asoció a una menor cantidad de fluidos infundidos en las primeras 24 horas ($6,2 \pm 0,6$ litros vs. $6,9 \pm 0,7$ litros; $p < 0,001$). Ospina-Tascon et al.⁴³ evaluaron el impacto del inicio muy precoz de NE (antes o dentro de la primera hora de administrado el primer bolo de fluidos) en comparación con un inicio más tardío (> 1 hora después del primer bolo de fluidos) en 337 pacientes con shock séptico. Estos autores encontraron que el inicio muy precoz de NE estuvo asociado a un menor balance neto de fluidos a las 8 y 24 horas ($p < 0,001$), sin evidenciarse un aumento en la proporción de pacientes con insuficiencia renal aguda o requerimiento de terapia de reemplazo renal. Recientemente, un metaanálisis reportó que los pacientes en los que se inició precozmente NE recibieron significativamente menos fluidos en las primeras 6 horas de reanimación del shock séptico³².

Aumento del gasto cardíaco: En los últimos años se ha vuelto más evidente en la literatura que la infusión de NE tiene un efecto positivo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

sobre el gasto cardíaco, a través de diversos mecanismos. La NE incrementa el volumen circulante efectivo y la precarga mediante estimulación adrenérgica α_1 . Adicionalmente, aumenta la perfusión coronaria, lo que sumado al efecto Anrep (aumento de la fosforilación de los canales de calcio entre los túbulos transversales y el sarcolema), mejora la contractilidad miocárdica y por ende el volumen sistólico. Por otra parte, la estimulación β_1 adrenérgica mejora directamente la contractilidad miocárdica y el acoplamiento ventrículo-arterial. Todos estos mecanismos combinados explican el mejor rendimiento cardíaco observado^{12,13,14}. Hamzaoui et al.⁴⁴ estudiaron el efecto del inicio precoz de NE sobre la funcionalidad cardiovascular en 105 pacientes con shock séptico. Se empleó termodilución transpulmonar para evaluar los cambios hemodinámicos originados por la titulación de la infusión de NE para alcanzar una PAM ≥ 65 mmHg. Los autores pudieron evidenciar un aumento del índice cardíaco (IC) de $3,2 \pm 1,0$ a $3,6 \pm 1,1$ L/min/m², índice de volumen sistólico de 34 ± 12 a 39 ± 13 mL/m², índice de volumen global al final de la diástole de 694 ± 148 a 742 ± 168 mL/m², y del índice de función cardíaca de $4,7 \pm 1,5$ a $5,0 \pm 1,6$ por min, sin que se produjera un cambio significativo de la frecuencia cardíaca (98 ± 21 vs. 97 ± 19). El mismo grupo de investigadores⁴⁵, llevó a cabo un estudio fisiológico para determinar si la administración de NE podía incrementar la contractilidad cardíaca en pacientes hipotensos (< 65 mmHg) durante la fase inicial de la reanimación del shock séptico (< 3 horas). Se realizaron mediciones ecocardiográficas previo al inicio de NE (T0) y luego de alcanzar una PAM ≥ 65 mmHg (T1). Los pacientes presentaron un incremento significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de la integral velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo (VTI). Adicionalmente, el aumento de estas variables fue más notorio en los pacientes que tenían FEVI $< 45\%$.

Mejoría en la microcirculación: Durante la evolución del shock séptico se pueden desarrollar severas perturbaciones del flujo sanguíneo microvascular. La pronta restauración de las alteraciones microcirculatorias puede ofrecer una mayor probabilidad de supervivencia^{46,47}. George et al.⁴⁸ llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo en 28 pacientes con shock séptico severamente hipotensos. Para la evaluación del flujo microvascular utilizaron un dispositivo de espectroscopía del infrarrojo cercano (NIRS) capaz de medir la saturación de oxígeno del tejido muscular (StO₂) y sus cambios durante una prueba de oclusión vascular en la eminencia tenar, que se llevó a cabo antes y después del inicio de NE. Los resultados se compararon con voluntarios sanos. La administración de NE se asoció a un mejoramiento significativo de las variables analizadas, evidenciándose un aumento de la StO₂ de 75 ± 9 a $78 \pm 9\%$ ($p < 0,05$) y en la pendiente de recuperación de la StO₂ de $1,0 \pm 0,6$ a $1,5 \pm 0,7\%/s$ ($p < 0,05$), además de un incremento de la PAM e IC.

Mortalidad: Un estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes con shock séptico evaluó el impacto del retardo en el inicio de NE sobre la mortalidad⁴¹. Los autores documentaron una fuerte asociación entre el momento de la administración del vasopresor y la mortalidad registrada a 28 días. Por cada hora de retardo en el inicio de NE en las primeras 6 horas de reanimación del shock séptico se observó un 5,3% de incremento en la mortalidad. Adicionalmente, se encontró una mortalidad de 30,4% cuando la NE fue iniciada dentro de las primeras 2 horas en comparación al 65,2% cuando fue iniciada después de las primeras 6 horas. Un análisis retrospectivo que evaluó el inicio muy precoz de NE en comparación a un inicio tardío⁴³, en dos grupos de 93 pacientes pareados por puntaje de propensión, documentó un menor riesgo de muerte a 28 días en el primer grupo (HR 0,31; CI95% 0,17-0,57; $p < 0,001$).

Recientemente, un metaanálisis³² ha reportado una menor mortalidad a corto plazo (28-30 días y mortalidad hospitalaria) en pacientes con shock séptico que recibieron NE en forma precoz (odds ratio [OR] = 0,45; 95% CI; 0,34 a 0,61; p <0,00001).

Conclusiones

La NE es un fármaco ampliamente usado e indispensable en los servicios de urgencias, pabellón y UCI. Los datos existentes muestran que el inicio precoz de NE puede incrementar el gasto cardíaco por un aumento de la presión media de llenado sistémico, retorno venoso y contractilidad cardíaca. Estudios clínicos han encontrado un efecto beneficioso en términos de reducir el aporte de fluidos, acortar la duración de la hipotensión, optimizar el rendimiento cardíaco y mejorar el flujo microcirculatorio. Algunos autores incluso han documentado una asociación entre el inicio precoz de NE y una menor probabilidad de un mal desenlace. No obstante, aún se requieren de estudios clínicos de mejor diseño metodológico que corroboren esta aparente reducción de la mortalidad. Hasta disponer de nueva información que permita hacer una recomendación más amplia, los clínicos podrían considerar el inicio precoz de NE (junto o después del primer bolo de fluidos) en pacientes con hipotensión severa (PAM <50 mmHg), presión arterial diastólica <40 mmHg o un índice diastólico >2, y en aquéllos con evidencia ecocardiográfica de falla de ventrículo derecho.

Referencias

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 1726-1734.
2. Long B, Koyfman A, Modisett KL, Woods CJ. Practical Considerations in Sepsis Resuscitation. *J Emerg Med* 2017; 52: 472-483.
3. Levy B, Fritz C, Tahon E, et al. Vasoplegia treatments: The past, the present, and the future. *Crit Care* 2018; 22: 1-11.
4. Sautner T, Wessely C, Riegler M, et al. Early effects of catecholamine therapy on mucosal integrity, intestinal blood flow, and oxygen metabolism in porcine endotoxin shock. *Ann Surg* 1998; 228: 239-248.
5. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31: 1659-1667.
6. Hernandez G, Bruhn A, Romero C, et al. Management of septic shock with a norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation* 2005; 66: 63-69.
7. Nygren A, Thorén A, Ricksten SE. Norepinephrine and intestinal mucosal perfusion in vasodilatory shock after cardiac surgery. *Shock* 2007; 28: 536-543.
8. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 2015; 10: 581-585.
9. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG. Inpress Study Group. Effect of Individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1346-1357.
10. Lewis T, Merchan C, Altshuler D, Papadopoulos J. Safety of the Peripheral Administration of Vasopressor Agents. *J Intensive Care Med* 2019; 34 :26-33.
11. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med* 2018; 44: 791-798.
12. Smulyan H, Cuddy RP, Eich RH. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock. *JAMA* 1964; 190: 188-194.
13. Brown RS, Carrey JS, Mohr PA, et al. Comparative evaluation of sympathomimetic amines in clinical shock. *Circulation* 1966; 34: 260-271.
14. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*. 1993 Jun; 103(6): 1826-1831.
15. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-789.
16. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0129305.
17. Hernández G, Teboul JL, Bakker J. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Med* 2019; 45: 687-689.
18. De Backer D, Pinsky M. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? *Br J Anaesth* 2018; 120: 421-424.
19. Hamzaoui O, Scheeren TWL, Teboul JL. Norepinephrine in septic shock: When and how much? *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 342-347.
20. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care* 2018; 22: 174.
21. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496-1506.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

22. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-1693.
23. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372: 1301-1311.
24. Romero CM, Luengo C, Regueira T, et al. Recomendaciones SOCHIMI para el manejo inicial de la sepsis. *Rev Chil Med Intensi* 2017; 32: 107-126.
25. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med* 2021; 49: e1063-e1143.
26. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1583-1593.
27. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1795-1815.
28. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1066-1071.
29. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1225-1233.
30. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 2018; 46: 997-1000.
31. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(9): 1097-1105.
32. Li Y, Li H, Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24: 488.
33. Lamia B, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Clinical review: Interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Crit Care* 2005; 9: 601-606.
34. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136: 102-109.
35. Shum HP, Lee FM, Chan KC, Yan WW. Interaction between fluid balance and disease severity on patient outcome in the critically ill. *J Crit Care* 2011; 26: 613-619.
36. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: Updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190-1206.
37. Pereira BM. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 688-696.
38. Vieillard-Baron A, Prigent A, Repessé X, et al. Right ventricular failure in septic shock: Characterization, incidence and impact on fluid responsiveness. *Crit Care* 2020; 24: 630.
39. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J* 2020; 12: 16.
40. Persichini R, Silva S, Teboul JL, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40: 3146-3153.
41. Adda I, Lai C, Teboul JL, et al. Norepinephrine potentiates the efficacy of volume expansion on mean systemic pressure in septic shock. *Crit Care* 2021; 25: 302.
42. Bai X, Yu W, Ji W, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014; 18: 532.
43. Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: A propensity score-based analysis. *Crit Care* 2020; 24: 52.
44. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010; 14: 5-12.
45. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth* 2018; 120: 517-524.
46. Dubin A, Henriquez E, Hernández G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 173-180.
47. Bakker J, Ince C. Monitoring coherence between the macro and microcirculation in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2020; 26: 267-272.
48. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1882-1889.

Crisis miasténica en UCI

Myasthenic crisis in ICU

Juan Pablo Valdivia¹, Marco Ortega².

1. Médico Residente, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Barros Luco, Santiago, Chile. Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
2. Médico Broncopulmonar, Departamento de Enfermedades Respiratorias, Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Juan Pablo Valdivia / jp.valdivia@hotmail.com.

Resumen: La crisis miasténica representa un desafío para el intensivista dada la complejidad de su manejo, existiendo poca evidencia robusta para establecer recomendaciones sólidas que permitan unificar manejos y establecer protocolos. En esta revisión analizaremos aspectos relevantes a considerar como son los criterios clínicos de intubación, pruebas funcionales pulmonares y prueba de ventilación espontánea, entre otros.

Palabras clave: Crisis miasténica grave; Prueba de ventilación espontánea; Pruebas funcionales pulmonares.

Abstract: The myasthenic crisis represents a challenge for the intensivist given the complexity of its management, and there is strong evidence to establish solid recommendations that allow unifying managements and establishing protocols. In this review we will analyze relevant aspects to consider such as clinical criteria for intubation, pulmonary function criteria and Spontaneous Breathing Trial, among others.

Keywords: Pulmonary function tests; Severe myasthenic crisis; Spontaneous ventilation test.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Introducción

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune producida por la presencia de anticuerpos anti receptor de acetilcolina en la placa neuromuscular a nivel postsináptico y cuyo síntoma principal es la fatigabilidad, la cual es fluctuante, empeora con el ejercicio y tiene presentación heterogénea ya sea con debilidad muscular generalizada (incluida musculatura respiratoria), trastornos de musculatura bulbar o ambas. La crisis miasténica es su expresión más grave, siendo potencialmente mortal.

Riesgo de complicaciones y elementos clínicos

La mortalidad de los casos graves que ingresan a UCI por crisis miasténica grave fluctúa entre un 5-12%, siendo mas alta en población de mayor edad, miastenia de inicio tardío y que asocian mas de 3 comorbilidades¹. En pacientes con miastenia gravis, un 20% presentará al menos una crisis en su vida y de este número 2/3 requerirá ventilación mecánica invasiva^{2,3}. Por esto, resulta fundamental contar con elementos que ayuden al clínico a tomar decisiones con respecto al destino y al manejo de estos pacientes. Como primer mensaje, se debe poner énfasis en la vigilancia debido a lo rápido que la debilidad muscular puede evolucionar hacia la falla ventilatoria por lo que deben ser ingresados a unidades de pacientes críticos para monitorizar el trabajo respiratorio que permita advertir la inminencia del fracaso ventilatorio. En consecuencia, el segundo mensaje a transmitir es que en caso de ser necesario la intubación, esta debe ser electiva y se debe evitar la intubación de urgencia dado el brusco deterioro clínico y hemodinámico que asocia cuando se manifiesta la hipoventilación alveolar por falta de fuerza de la musculatura respiratoria, siendo fundamental identificar elementos clínicos que anticipen este escenario. Así, estos elementos de presentación pueden ser heterogéneos, prevaleciendo en algunos la debilidad muscular generalizada (incluyendo diafragma y musculatura respiratorios accesoria), en otros

los síntomas bulbares como cefaloparesia, disfonía, hipofonía, sialorrea, disfagia o mal manejo de secreciones y en otros la forma más frecuente en un 75% que es una mezcla de ambas presentaciones⁴.

En los pacientes en los que prevalece la debilidad muscular generalizada (incluida musculatura respiratoria) la amenaza será la hipoventilación alveolar con el riesgo de insuficiencia respiratoria hipercápnica asociada si la fatiga muscular se prolonga en el tiempo, por lo que la evaluación del sensorio o del dióxido de carbono arterial serán útiles en el seguimiento aunque no debe esperarse la hipercapnia ya que cuando esto ocurre traduce una conducta tardía. Además, la magnitud de la debilidad definirá que tipo de terapia indicaremos; si el paciente presenta uso de musculatura accesoria, activación de la adrenergia, signos de inestabilidad hemodinámica o compromiso del sensorio, éste debe ser trasladado a UPC para ser intubado sin demora. Por otra parte, los pacientes en los cuales predominan los síntomas bulbares (cefaloparesia, disfonía, hipofonía, voz entrecortada, sialorrea, tos ineficiente) el peligro estará en la desprotección de la vía aérea con el consecuente mal manejo de secreciones, riesgo de broncoaspiración, atelectasias y neumonía por lo que independiente del grado de debilidad muscular éstos deben ser intubados rápidamente sin necesitar otro tipo de análisis.

No obstante, existe un grupo de pacientes en los cuales la debilidad muscular no es tan marcada y existen dudas de su magnitud, siendo necesario la realización de pruebas funcionales pulmonares que nos permitan predecir qué pacientes caerán en fracaso ventilatorio en el corto plazo. En la figura 1, proponemos un esquema de manejo.

La impresión clínica al ingreso y durante su evolución es fundamental a la hora de definir el manejo ventilatorio mas oportuno y adecuado, donde los pacientes en los cuales predominan los síntomas bulbares y/o la debilidad muscular deben ser trasladados inmediatamente a la UCI para ser intubados.

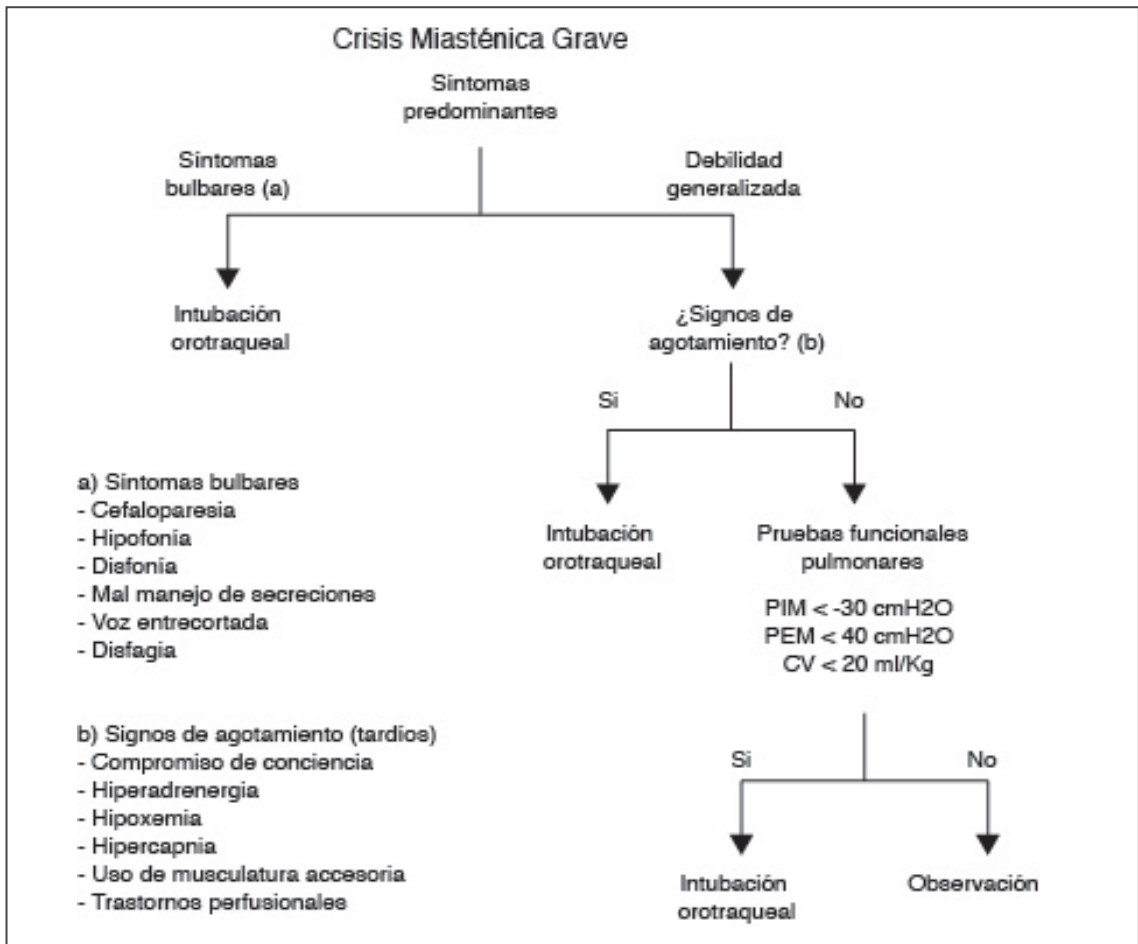


Figura 1: Propuesta de algoritmo para decidir conexión a ventilador mecánico. Abreviaciones: PIM, presión inspiratoria máxima; PEM, presión espiratoria máxima; CV, capacidad vital.

Diagnósticos diferenciales

Es importante a la hora de enfrentar a los pacientes con crisis miasténica establecer diagnósticos diferenciales, siendo la crisis colinérgica un diagnóstico diferencial prevalente y que se genera cuando las dosis de anticolinesterásicos, como la piridostigmina, es muy alta y puede ser difícil diferenciar ambos cuadros. La historia clínica, el examen físico, la sintomatología neurológica y sistémica son elementos relevantes para diferenciar ambos

escenarios, donde la ausencia de ptosis, la presencia de fasciculaciones, la mayor sintomatología autonómica y la ausencia de compromiso de musculatura externa ocular son elementos distintivos presentes en la crisis colinérgica inducida por fármacos anticolinesterásicos y no así en la crisis miasténica. Otros diferenciales como Guillain-Barré, polimiositis, botulismo, trastornos de motoneurona y lesiones espinales también deben ser considerados.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad de las pruebas funcionales pulmonares

El uso de musculatura accesoria puede ser un arma de doble filo ya que en el contexto de una intensa fatiga y debilidad muscular puede que nunca se exprese su uso en forma evidente y favorezca un rápido fracaso del paciente si no es detectado a tiempo. Este factor puede ser determinante en pacientes con baja reserva fisiológica y cardiopulmonar en donde un acelerado deterioro de la fuerza muscular puede no dar tiempo al paciente para utilizar su musculatura accesoria y sostener su volumen minuto, precipitando rápidamente el fracaso ventilatorio, sobre todo en casos de edad avanzada y con comorbilidades. Existen así muchas situaciones en las cuales la presentación inicial de la crisis no impresiona grave y existen dudas acerca de la indicación de manejo ventilatorio invasivo. El objetivo de la monitorización de estos pacientes en UCI es llegar a tiempo a una intubación electiva y evitar hacerla de emergencia por

lo que debemos predecir quienes caerán en fracaso ventilatorio cuando al examen clínico no tienen hallazgos concluyentes⁵.

Las pruebas funcionales pulmonares son fundamentales a la hora de objetivar la debilidad muscular y guiar nuestra conducta. Como tercer mensaje, las pruebas funcionales pulmonares son útiles para predecir la inminencia de soporte ventilatorio invasivo ante hallazgos clínicos sugerentes, pudiendo reconocer básicamente 3 parámetros funcionales para estos fines: La capacidad vital (CV), la presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM) (Tabla 1). Los primeros dos son los más útiles para objetivar el grado de debilidad de la musculatura respiratoria y el riesgo de hipoventilación alveolar. Por otra parte, la PEM evalúa la función de los músculos espiratorios, objetivando la capacidad de toser y movilizar secreciones, importantes a la hora de definir el eventual uso de Ventilación No Invasiva (VNI) en pacientes menos graves^{5,6}.

Tabla 1. Criterios funcionales y los respectivos valores críticos que predicen fracaso ventilatorio inminente y necesidad de intubación. Destacar que la variación en supino de la capacidad vital es relevante por cuanto el diafragma en casos de debilidad severa depende casi exclusivamente de la gravedad.

	PIM	PEM	CV
¿Que anticipa?	Debilidad muscular grave y falla respiratoria hipercápnica	Capacidad de movilizar secreciones y efectividad de la tos	Debilidad muscular grave y falla respiratoria hipercápnica
¿Cuándo intubar?	Menor a 30 cm H ₂ O	Menor a -40 cm H ₂ O	Menor a -20 ml/kg

Abreviaciones. PIM: presión inspiratoria máxima. PEM: presión espiratoria máxima. CV: capacidad vital.

Si bien estos valores son extremos y anticipan inminencia de fracaso ventilatorio, hay que ajustarlos al paciente, a su edad, tamaño y condición clínica previa ya que hay variabilidad por diversos factores. La PIM normal esperable es menor a -100, pero en pacientes más añosos y con estatura más baja, la PIM esperada será menor que el resto de la población general y debe ser interpretada en forma muy personalizada antes de asignarle un valor discriminativo. Probablemente las tendencias de los valores en el tiempo serán más útiles a la hora de definir la gravedad del cuadro, respuesta a terapias y retiro de la ventilación mecánica.

Estas pruebas deben ser realizadas a la cabecera de la cama del paciente y en forma periódica, ya que como hemos dicho el fracaso ventilatorio se puede precipitar en forma muy brusca, incluso sin el uso previo de musculatura respiratoria accesoria.

Tratamiento específico de fase aguda de la crisis

El éxito del manejo de la crisis, independiente de la estrategia ventilatoria utilizada, estará supeditado al tratamiento de la enfermedad. Las terapias más utilizadas en la fase aguda son la inmunoglobulina, la plasmaféresis y los glucocorticoides. Tanto la inmunoglobulina como la plasmaféresis son terapias de acción rápida que persiguen eliminar la población de anticuerpos antireceptor de acetilcolina. Su inicio de acción es evidente recién después de la primera semana por lo que es fundamental el inicio concomitante de terapia inmunosupresora con glucocorticoides para disminuir la producción de estos anticuerpos y evitar la recaída tras su suspensión.

Diferentes estudios han tratado de comparar estas 2 terapias, no demostrando superioridad de una sobre otra^{7,8}, aunque en base a estudios comparativos se puede concluir que si bien ambas terapias son efectivas en cuanto a recuperación de la fuerza muscular y de síntomas bulbares (evaluadas al día 15

del inicio de la terapia), la plasmaféresis tiene inicio de acción más rápido y comienza a observarse antes que la inmunoglobulina, siendo ambas igual de efectivas luego de la primera semana⁹. Estos tratamientos son efectivos en la crisis, tanto para evitar la intubación como para ayudar a salir del ventilador mecánico, especialmente si son asociados a corticoides, donde el inicio de acción es recién evidente al acercarse la segunda semana de tratamiento. Estos plazos son muy importantes a la hora de trabajar en el destete de estos pacientes, ya que probablemente haya que cumplir dicho periodo antes de lograr una salida exitosa del ventilador mecánico. Cualquiera sea la terapia que se utilice, ya sea inmunoglobulina o plasmaféresis, deben medirse caso a caso dado que son terapias que conllevan riesgos y costos asociados.

Rol de la ventilación mecánica no invasiva

En general, no se recomienda el uso de ventilación mecánica no invasiva (VNI) ya que puede retrasar la intubación, dar sensación de falsa seguridad, dañar al pulmón por sobredistensión alveolar, ser perjudicial en casos de mal manejo de secreciones y tos inefectiva, además de las dificultades habituales de su interfase. En las crisis se considera sólo en casos seleccionados y con estrecha vigilancia clínica por el alto riesgo de deteriorar la condición del paciente. En particular, puede ser útil en casos de pacientes jóvenes, con adecuada reserva cardiovascular, sin evidencia clínica de síntomas bulbares ni debilidad muscular severa, ausencia de secreciones y adecuada tos objetivada con $PEM < 40 \text{ cm H}_2\text{O}$ ^{10,11,12}. Como en muchos casos, la VNI es una prueba y cualquier señal de deterioro significa paso a la intubación. Sin embargo, un reciente estudio con pacientes seleccionados y con los criterios mencionados anteriormente evidenció una reducción del 38% en el riesgo de intubación¹³, por lo que se debe personalizar la indicación de VNI y no ser una recomendación generalizada.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manejo Ventilatorio Invasivo

Una vez intubado, el manejo ventilatorio es similar a otros pacientes, manteniendo una ventilación protectora y prevenir complicaciones que perpetúen la dependencia al ventilador, como las infecciones. En estos casos, los antibióticos que exacerben las crisis deben evitarse, principalmente aminoglicósidos, quinolonas y macrólidos ya que empeoran la debilidad muscular, salvo que una condición infecciosa grave justifique su uso. La ventilación prolongada es prevalente en estos pacientes, donde sólo un 25% de los pacientes se logra extubar al día 7, un 50% al día 14 y con una tasa de reintubación de un 50% según distintas series, enfrentando en muchos casos un proceso de destete difícil.

Tomando esto en cuenta, se hace importante nuevamente la suspensión precoz de sedantes y el rápido paso a modalidades asistidas con el fin de mantener activa la musculatura ventilatoria y la indemnidad del centro respiratorio. Se deben buscar factores que anticipen un destete difícil como son los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermos pulmonares crónicos, inmunosuprimidos, enfermos renales crónicos u obesos, en cuyos casos deben estudiarse otros factores muy relevantes en el destete como es la precarga cardíaca. También debe haber seguimiento sobre los balances nitrogenados para evitar que la desnutrición empeore la debilidad muscular dado por la miastenia y por la ventilación mecánica. Si la ventilación prolongada es inevitable y nuestras medidas para el control de los factores del destete difícil son insuficientes, debemos considerar la traqueostomía con el fin de ayudar en la salida de la ventilación mecánica.

Destete y prueba de ventilación espontánea

No existe evidencia categórica para priorizar una modalidad de prueba de ventilación espontánea (PVE) por sobre otra una vez que se reconoce potencial de desconexión. En forma empírica, se piensa que una PVE debe ser lo

menos estresante posible para no sobreexigir a un paciente con debilidad muscular subyacente, por lo cual una prueba que incluya un nivel de presión de soporte y de corta duración parece más adecuado. Sin duda, tanto o más importante resultará conocer la enfermedad, los tiempos de evolución, esperar el inicio de acción de las terapias de acción rápida, los inmunosupresores y optimizar todas las condiciones de destete difícil ya mencionados. En este punto, la traqueostomía siempre es una posibilidad dada la alta incidencia de ventilación mecánica prolongada.

Será de mucha utilidad seguir la tendencia de las pruebas funcionales pulmonares, principalmente la PIM y la PEM que nos mostrarán las condiciones de fuerza muscular que tiene el paciente previo a la extubación. Una PIM mayor a -30 cm H₂O anticipa con mucha probabilidad un fracaso de extubación, mientras que una PIM menor a -60 cm H₂O será un factor de buen pronóstico. También la presión espiratoria máxima mayor a 40 cm H₂O que es un predictor independiente de éxito de la extubación asociado a mejor manejo de secreciones y tos efectiva.

Por otra parte, se ha tratado de identificar que pacientes presentarán estadía prolongada en UCI y peor respuesta a las terapias indicadas. En una serie de 53 casos se identificaron como factores de riesgo de ventilación prolongada la edad mayor de 50 años, un bicarbonato sérico mayor a 30 mmol/L y capacidad vital máxima $25 < \text{ml/kg}$ en la primera semana de intubación. Estos pacientes además tuvieron mayores recaídas hospitalarias y peor funcionalidad a largo plazo¹⁴. Otros estudios retrospectivos ratifican que la recuperación de la fuerza en grupos musculares como los flexores cervicales presentan una mejor correlación con la mejoría de la musculatura respiratoria y se asocia a una capacidad vital mayor a 15 ml/kg. Por otra parte, la acidosis respiratoria, las atelectasias, el requerimiento de soporte ventilatorio no invasivo, la neumonía y la disminución de la capacidad vital forzada son fuertes predicto-

res asociados a reintubación. De todos ellos, la atelectasia es la más frecuente por lo que estrategias dirigidas a evitarla y/o revertirla como la kinesioterapia respiratoria, fisioterapia, aspiración de secreciones y eventual uso de presión positiva precoz una vez identificada deben ser instaurados prontamente¹⁵.

Conclusiones

La crisis miasténica es la expresión más grave de la miastenia gravis, siendo de rápida instauración y potencialmente mortal. Monitorizar continuamente estos casos resulta trascendental porque el objetivo es recuperar al paciente con las terapias de acción rápida y evitar en lo posible el llegar a ventilación mecánica invasiva. En caso de requerirla, la intubación se debe realizar en forma electiva y no de emergencia por lo que es fundamental el análisis clínico. En los casos en que predominen la sintomatología bulbar y/o existan signos de debilidad muscular sustantiva, deben ser intubados inmediatamente. Las pruebas función pulmonar ayudan a anticipar la toma de decisiones en los casos en que el fracaso ventilatorio no es evidente. Finalmente, controle los factores descompensantes, conozca los tiempos de la enfermedad y apóyese en la tendencia de las pruebas funcionales pulmonares.

Referencias

1. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94: e299.
2. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; 68: 797.
3. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; 72: 1548.
4. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997; 25: 1228.
5. Juel VC. Myasthenia gravis: Management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004; 24: 75.
6. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM* 2009; 102: 97.
7. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 1997; 41: 789.
8. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002277.
9. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; 87: 419.
10. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 2011; 1: 16.
11. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008; 65: 54.
12. Wu JY, Kuo PH, Fan PC, et al. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2009; 10: 35.
13. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94: e299.
14. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997 May; 48(5): 1253-1260.
15. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008; 65: 929.

INSTRUCCIÓN AUTORES

REVISTA CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA es el órgano de difusión de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SoChiMI). Es una revista destinada a todos los profesionales que desarrollan sus actividades en el campo de la Medicina Intensiva.

Su publicación y difusión es vía electrónica (<https://www.medicina-intensiva.cl/revista/>) con una frecuencia de 3 números al año.

Los artículos o manuscritos que se publiquen serán revisados por el Comité Editorial. Se exigirá los elementos científicos básicos y ciertas normas técnicas en el envío del trabajo para aceptar su publicación. El Comité Editorial designará los revisores o árbitros para decidir la aceptación de un artículo enviado.

El Comité Editorial también podrá solicitar revisiones, puntos de vista o controversias en formato pro-con a expertos nacionales o internacionales según disponga.

La Revista Chilena de Medicina Intensiva publica diversos tipos de artículos:

1. Artículos originales, sean experimentales, clínicos, epidemiológicos o estadísticos de revisión.
2. Artículos de revisión. Revisiones de temas importantes que tengan por objeto una puesta al día.
3. Documentos de consenso solicitados por SoChiMI
4. Casos Clínicos
5. Imágenes en Medicina Intensiva
6. Revista de revistas: Resúmenes de publicaciones importantes en el campo de la Medicina Intensiva aparecidos en otras revistas.
7. Notas fisiológicas y comunicaciones breves.
8. Crónicas: Son resúmenes de reuniones, cursos y congresos en los temas de medicina intensiva. La nómina de expertos consultados para revisión se publica una vez al año en esta sección.
9. Cartas al editor, referentes a comentarios específicos a publicaciones de la revista.

Procedimiento de envío de un artículo para publicación

Los trabajos enviados a la Revista Chilena de Medicina Intensiva deben ceñirse a las normas que aparecen como Instrucciones a los Autores, y ajustarse a Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals (<http://www.icmje.org/>)

El manuscrito debe incluirse en un archivo Word (u otro procesador de texto) en formato carta, letra Times New Roman o Arial, con tamaño de letra 12 pt, interlineado a 1,5 líneas y justificado a la izquierda, dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título.

En otros archivos se incluirán las tablas y figuras, y material suplementario.

Se debe enviar documento vía online, ver "ENVIAR ARTICULO"

Reglamento para publicación

1. Artículos originales

- Trabajos de investigación clínica o experimental.
- Los trabajos deben ser inéditos.
- Su extensión es de entre 2.000-3.000 palabras (excluye primera página y resumen/abstract), con 1-4 figuras, 1-4 tablas y 20-50 referencias. Puede variar en casos visados por el editor.
- Los originales deben atenerse a las normas internacionales para la publicación de trabajos médicos científicos [<http://www>.

INSTRUCCIÓN AUTORES

icmje.org/recommendations/], y pueden ser devueltos al autor (autores) para su corrección o para darles una forma adecuada.

El orden de las diversas partes de cada manuscrito es el siguiente:

a) Página del título

La primera página del manuscrito presenta:

- a.1) El título del trabajo, que debe ser conciso, pero informativo sobre el contenido central de la publicación y estimular el interés del lector. No emplee abreviaturas en el título. Agregue en renglón separado un “título abreviado” de no más de 60 caracteres (incluyendo espacios), que sintetice dicho título y pueda ser utilizado como “cabecal de páginas”;
- a.2) El o los autores, identificándolos con su nombre de pila y apellido paterno. El uso del apellido materno o su inicial es del arbitrio y responsabilidad de cada autor. Se recomienda a los autores escribir su nombre con un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus (MEDLINE) y otras bases de datos internacionales;
- a.3) Al término de cada nombre de autor debe identificarse con números arábigos, en “superíndice”, el nombre de la o las Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que pertenece dicho autor, y su ubicación geográfica (ciudad, país). Señale su título profesional y grados académicos (como PhD, Doctor en Ciencias), o su calidad de alumno o becario de una determinada escuela universitaria.
- a.4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia, incluyendo teléfonos (celular o “móvil”) y correo electrónico. El número de teléfono celular facilitará la comunicación con

la secretaría, pero no se publicará en la Revista.

- a.5) Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, fármacos, o todos ellos. Debe declararse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito (ver actualización de las “ICMJE Recommendations” en www.icmje.org).
- a.6) El número de tablas y de figuras que se adjuntan.
- a.7) Un recuento computacional de palabras, explicitado en el párrafo 2 del punto 1 de estas Instrucciones.
Cada una de las partes siguientes (resumen, introducción, material y métodos, etc) debe iniciarse en nuevas páginas.

b) Resumen en 2 idiomas, en español y en inglés (Abstract)

Debe contener el objetivo del trabajo, la metodología, los hallazgos principales y las conclusiones. No debe exceder las 300 palabras, acompañado de un resumen en castellano y en inglés, encabezado por el título del trabajo en ese mismo idioma.

Al final del resumen y del abstract, los autores deben proponer 3 a 5 “palabras clave” en castellano y las mismas en inglés (“Keywords”) elegidas en la lista de “MeSH Headings” del Index Medicus, en orden alfabético y separadas por punto y coma(;).

c) Introducción

Breve exposición de los motivos de la investigación realizada y de la literatura pertinente. Resuma los antecedentes que dan racionalidad o relevancia a su estudio. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez

INSTRUCCIÓN AUTORES

pretendió analizar. No revise extensamente el tema y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atingentes.

La introducción debe terminar con una frase que sintetice claramente el objetivo o propósito del estudio e identifique sus objetivos, así como las medidas de resultado (outcome) primario y secundarios.

Si emplea abreviaturas, explicita su significado la primera vez que las mencione

d) Material y Método

Descripción del material de estudios y del método aplicado para su análisis, entrando en detalles sólo cuando sea nuevo u original.

Describa la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se realizan estudios en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos, de la institución en que se efectuó el estudio, y deben identificarlo. Cuando lo soliciten los editores, los autores deberán entregar copias "escaneadas" del documento de aprobación por el Comité y del consentimiento informado. Los estudios en animales de experimentación deben acompañarse de la aprobación por el Comité de Ética correspondiente.

Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración.

Identifique a los pacientes mediante números correlativos, no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital o institución.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

e) Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante en el texto, al igual que las tablas e ilustraciones. No repita en el texto todos los datos de las tablas e ilustraciones, sino que enfatice o resuma las observaciones más importantes.

No elabore hipótesis sobre los resultados o intente justificarlos. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión.

f) Tablas y figuras

Incluya tablas y figuras, en archivos separados, claramente numerados y citados en el texto. Las tablas y figuras (imágenes digitales o gráficos) deben ser enviadas por separado al texto, no dentro de un word porque éste le baja la calidad. El archivo debe ser con extensión JPG o TIF, de alta resolución (300dpi) o bien con 1.920 x 1.080 pixeles.

Cada figura debe ir acompañada de sus leyendas descriptivas, que expresen con precisión el contenido de ésta.

f.1) Tablas

Presente cada tabla en páginas independientes, en un archivos Word adjunto. Separe sus celdas con doble espacio (1,5 líneas). Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un texto que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado.

Cuando se requieran notas aclaratorias,

INSTRUCCIÓN AUTORES

agréguelas al pie de la tabla. Explique al pie de las tablas el significado de todas las abreviaturas utilizadas.

Cite cada tabla en su orden consecutivo de mención en el texto del trabajo.

No se aceptará tablas en formato de imagen.

f.2) Figuras

Denomine "Figura" a toda ilustración que no sea Tabla (Ej: gráficos, imágenes, etc.). Las figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben cumplir con formatos y calidad adecuados "ICMJE Recommendations" (www.icmje.org).

No son aceptables figuras obtenidas en internet o escaneadas con ajuste de lector rápido para publicarlas en la web. Vale decir, imágenes con resolución baja o entre 72 y 96 dpi, por ser insuficiente para los sistemas de prensa.

Aplique su juicio estético para imaginar cómo visualizará el lector una Figura que deberá reducirse de tamaño al imprimirla. Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener un tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno.

Las fotografías de pacientes deben cubrir su rostro para proteger su anonimato. Los autores deben contar con una autorización escrita del paciente, o su representante legal, para publicar un texto, fotografías u otros documentos que puedan identificarlos, indicando claramente el propósito científico de la publicación y la revista a la que será enviada (consentimiento informado exigible por la Revista particularmente para la publicación de casos clínicos); esta precaución es necesaria porque la Revista tiene acceso libre en internet.

Cada figura debe tener una leyenda en el texto principal. Identifique y explique todo

símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicité la ampliación y los métodos de tinción. Explique al pie de las leyendas el significado de todas las abreviaturas utilizadas. Si una figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor o editor original para reproducirla en su trabajo.

f.3) Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las abreviaturas o símbolos deben ajustarse a la nomenclatura científica internacional.

g) Discusión y conclusiones

Destaque los aspectos más novedosos e importantes del estudio y sus conclusiones sin repetir en detalles los datos de los resultados. Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en este trabajo y no una revisión del tema. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus resultados, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Destaque los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que Ud. propone a partir de ellos.

Refiérase claramente al cumplimiento de los objetivos ("outcome") primarios y secundarios que explicitó en la "Introducción" de su manuscrito. Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las referencias bibliográficas respectivas. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales.

Cuando se justifique, incluya en el comentario las implicaciones de sus hallazgos y las limitaciones del estudio, relacione las observaciones con las de otros estudios relevantes y asocie las conclusiones con los propósitos

INSTRUCCIÓN AUTORES

del estudio. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

h) Agradecimientos

Si el autor lo estima necesario, puede incluir una frase de agradecimientos a personas o entidades que hayan contribuido en forma directa e importante al trabajo. Se recomienda como frase de encabezamiento: Los autores agradecen a...

i) Referencias

Deben hacerse en orden de aparición citadas en el texto, siguiendo la nomenclatura internacional y según

- i) Las citas de revistas deben hacerse del modo siguiente: Apellido e inicial del nombre del autor o los autores. En casos de varios autores se separarán por coma (,) finalizando con punto (.). Si el número de autores es mayor de 6, coloque los seis primeros autores seguidos de la frase "et al". Luego, título del trabajo en el idioma original, finalizando con punto (.); nombre de la revista abreviado en la forma indicada en el IndexMedicus, seguido de coma (,); año, seguido de punto y coma (;); volumen, indicado con números arábigos, el número de la revista en paréntesis, seguido de dos puntos (:); página inicial y página final separada por guión, seguido de punto (.) las cuales no deben abreviarse.

Ejemplo: Puebla C, González N, García D, Santamarina M, y Labarca E. Pronóstico de pacientes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos por falla respiratoria asociada a presencia de infiltrados pulmonares. Rev Chil Med Intensiva 2011; 26(4): 215-222.

- ii) En el caso de textos, éstos deben ser citados en la siguiente forma: apellidos, iniciales del nombre del autor, título del texto, editorial, ciudad, estado, país y año de la publicación.

Ejemplo: West J B. Pulmonary Physiology. The essentials. Williams and Wilkinsco. Baltimore, Md, USA, 1978.

- iii) En el caso de capítulos en textos, se debe colocar el apellidos e iniciales del o los autores del capítulo. Título del capítulo; y, después de la preposición "en", colocar el apellido del o los editores, título del libro, ciudad, casa editorial, año y páginas.

Ejemplo: Woolcock A. The pathology of asthma. En: Weiss EB, Segal MS and Stein M (Eds). Bronchial asthma, mechanisms and therapeutics. Boston Toronto. Little Brown and co. 1985; 180-192.

Para otros tipos de publicaciones, aténgase a los ejemplos dados en las "ICMJE Recommendations" (www.icmje.org).

Los autores son responsables de la exactitud de las referencias. Se recomienda el empleo de software como Endnote®, Mendeley®, o similar.

j) Otros documentos

- j.1) Carta de presentación, firmada por el autor corresponsal, explicitando que es un manuscrito inédito, que no será enviado a otra revista antes de conocer la decisión de los editores de la Revista Chilena de Medicina Intensiva.

- j.2) Declaración de potenciales conflictos de intereses. Todos los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Medicina Intensiva deben llenar el formulario "ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest" (www.icmje.org).

En caso de no haber conflictos de intereses, es suficiente expresar: "Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en relación al presente manuscrito".

Los editores decidirán si procede poner estas Declaraciones en conocimiento de los revisores externos e incluirán en el texto de la publicación las que estimen pertinentes, según la naturaleza del manuscrito.

2. Artículos de revisión

Se trata de revisiones de temas puntuales, controversias, en el campo de la Medicina

Intensiva que requieren una actualización, ya sea porque hay nuevos datos o conocimientos sobre el tema, existen nuevas tecnologías e implican un avance del tema relacionado.

Su extensión es de 2.000-3.000 palabras, con 1-4 figuras, 1-4 tablas, y 10-40 referencias. Debe incluir además la página del título, resumen e, idealmente, una tabla de contenidos (o subtítulos).

3. Documentos de consenso solicitados por SoChiMI

Son documentos de Consenso y Recomendaciones de los grupos de trabajo (propias o en colaboración con otras Sociedades Científicas). Su extensión es variable.

4. Casos Clínicos

Corresponden a comunicaciones de casos clínicos cuyas características sean interesantes y signifiquen un aporte docente importante en Medicina Intensiva. Estos deberán incluir un breve resumen de la anamnesis, las investigaciones de laboratorio que sólo tengan relación con el cuadro en cuestión, un pequeño comentario y un resumen final, con las respectivas referencias.

Su extensión es de 800-1500 palabras, 1-2 figuras y/o tablas y 10-20 referencias.

Se debe presentar documentación de demuestre permisos y consentimiento.

5. Imágenes en Medicina Intensiva

Los trabajos para esta sección de la revista deben incluir imagen(es) radiológica(s), ecográfica(s), de ECG, etc relacionadas con pacientes críticos, además de una breve reseña de la anamnesis, ex físico y exámenes de laboratorio mas relevantes. Finalmente incluir el diagnóstico final y un breve comentario con referencias.

Para su elaboración, remítase al punto e.2) Figuras.

La extensión 500-1.000 palabras, 1-4 figuras y hasta 10 referencias.

6. Revista de Revistas

Es un resumen de un artículo de medicina

intensiva publicado recientemente en revista internacionales y que tiene relevancia científica.

La extensión es de 500-1000 palabras, 1-2 figuras o tablas y hasta 10 referencias.

7. Notas fisiológicas y comunicaciones breves

Son comunicaciones breves sobre un aspecto muy acotado de fisiología, diagnóstico, terapia o controversia. También se puede incorporar puntos de vista o controversias en formato pro-con.

La extensión es de 800-1500 palabras, 1-4 figuras y/o tablas, y 10-20 referencias.

8. Crónicas

Esta sección de la revista está destinada a divulgar las actividades que se realizan durante el año por la Sociedad o patrocinadas por la Sociedad.

La nómina de expertos consultados para revisión de artículos enviados a la revista se publica una vez al año en esta sección.

9. Cartas al editor

Referentes a comentarios específicos a publicaciones de la revista.

La extensión es de 400-800 palabras, 1 figura o tabla y hasta 5 referencias.

Otras disposiciones

Todos los trabajos de la revista serán de su propiedad y podrán ser reproducidos sólo con la autorización escrita del editor. El Comité Editorial se reserva el derecho de aceptar los trabajos enviados a publicación o rechazarlos si no cumplen con los requisitos. El Comité Editorial podrá pedir al autor la reducción de los trabajos muy extensos.

Revisión

Los artículos que cumplan con los requisitos formales, serán sometidos a arbitraje por expertos y especialistas designados por el Comité Editorial. Los autores serán notificados dentro de un máximo de 8 semanas de la aceptación o rechazo del manuscrito, que se le devolverá con las recomendaciones hechas por los revisores.

INSTRUCCIÓN AUTORES

La demora en la publicación dependerá de la rapidez con que devuelva al comité editorial la versión corregida.

La nómina de expertos consultados se publica una vez al año, en Crónicas.

Ética

La Revista Chilena de Medicina Intensiva respalda las recomendaciones éticas de la declaración de Helsinki relacionadas a la investigación en seres humanos. El editor se reserva el derecho de rechazar los manuscritos que no respeten dichas recomendaciones. Todos los trabajos deben establecer en el texto que el protocolo fue aprobado por el comité de ética de su institución y que se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos del estudio o de sus tutores, si el comité así lo requirió.

Cite la fuente de financiamiento del trabajo de investigación si la hubiere. Anote una versión abreviada del título de hasta 60 caracteres, incluyendo letras y espacios, para ser colocada en cada una de las páginas que ocupará su trabajo en la revista.

Lista de comprobación para la preparación del envío de su manuscrito

Como parte del proceso de envío, los autores y autoras están obligados a comprobar que en su envío se cumplen todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán o rechazarán aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1) Mi manuscrito cuenta con la correspondiente numeración de páginas

2) Tengo el título en español y en inglés

3) Tengo el nombre, apellido(s), institución y e-mail de cada autor (según usanza en cada país)

4) Tengo claridad de quién es el autor responsable el cual será debidamente indicado en la primera página del manuscrito y durante el envío de éste para evaluación.

5) Poseo la correspondiente declaración de conflictos de interés

6) Poseo la información, respecto a las fuentes de financiamiento de esta investigación

7) Tengo el resumen, tanto en español como en inglés y su longitud es de hasta 300 palabras.

8) Tengo las palabras clave en español y las keywords en inglés.

9) El texto está escrito con inserción de referencias en orden correlativo de citación.

10) Las tablas y figuras están con extensión JPG o TIF en orden correlativo de aparición.

11) Las referencias bibliográficas de mi manuscrito se encuentran incorporadas según las convenciones

12) Poseo la carta de aprobación de Comité de Ética correspondiente para efectuar estudio clínico para ser enviada cuando me sea solicitada

13) Poseo la(s) carta(s) de consentimiento de paciente(s) para reproducir material fotográfico y/o información clínica personal

14) Todas las figuras cuentan con sus respectivas leyendas y poseo los archivos en su formato original o archivo JPG de alta resolución.

Comité Editorial Revista Chilena de Medicina Intensiva

revistachilena@medicina-intensiva.cl

