



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

“Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015.”

AUTOR (ES):

**MENA RUIDÍAZ HERNÁN ANDREÉ
YAGUAL BEDOYA ALEX VINICIO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE:
MEDICO**

TUTOR:

DR. DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO

Guayaquil, Ecuador

2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por Mena Ruidíaz Hernán Andreé y Yagual Bedoya Alex Vinicio, como requerimiento para la obtención del Título de Médico.

TUTOR (A)

f. _____

Dr. Diego Vásquez Cedeño

OPONENTE

f. _____

Dr. Cesar Torres Gutiérrez

**COORDINADOR DE AREA
/DOCENTE DE LA CARRERA**

f. _____

Dr. Diego Vásquez Cedeño

OPONENTE

f. _____

Dr. Clay Viteri Mosquera

DECANO

f. _____

Dr. Gustavo Ramírez Amat

Guayaquil, al 27 del mes de septiembre del año 2016



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, Hernán Andreé Mena Ruidíaz

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015**”, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al 27 del mes de septiembre del año 2016

AUTOR

f. _____

Hernán Andreé Mena Ruidíaz



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Alex Vinicio Yagual Bedoya**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015**”, previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al 27 del mes de septiembre del año 2016

AUTOR

f. _____

Alex Vinicio Yagual Bedoya



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Hernán Andreé Mena Ruidíaz**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **“Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al 27 del mes de septiembre del año 2016

AUTOR

f. _____

Hernán Andreé Mena Ruidíaz



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Alex Vinicio Yagual Bedoya**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **“Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al 27 del mes de septiembre del año 2016

AUTOR

f. _____

Alex Vinicio Yagual Bedoya

AGRADECIMIENTO

AGRADEZCO A DIOS PORQUE FUE EL, QUIEN ME DIO LA OPORTUNIDAD DE VIVIR PARA QUE PUEDA CUMPLIR CON SU PROPOSITO, QUE HASTA AHORA ES EL DE SER MEDICO. Y DOY GRACIAS A MI MADRE POR SER MI PILAR FUNDAMENTAL A LARGO DE MI VIDA, YA QUE SIN SU APOYO, DEDICACION Y ESFUERZO, HOY NO ESTUVIERA ANTE USTEDES ESCRIBIENDO ESTO.

AUTOR
HERNÁN ANDREÉ MENA RUIDÍAZ

AGRADECIMIENTO

QUIERO AGRADECER EN PRIMER LUGAR A DIOS POR LA VIDA QUE HA DADO, POR LAS COSAS BUENAS QUE ME HAN SUCEDIDO Y POR LAS MALAS QUE ME HAN ENSEÑADO. A MIS PADRES, SR. VINICIO YAGUAL Y SRA. SIRIA BEDOYA, YA QUE CON MUCHO AMOR Y ESFUERZO HAN PODIDO GUIARME PARA HOY ALCANZAR ESTA META. TANTOS MOMENTOS DIFICILES QUE HEMOS PASADO PERO GRACIAS A LA UNIDAD HEMOS SALIDO ADELANTE. GRACIAS POR CONFIAR SIEMPRE EN MI Y DEMOSTRARME LO ORGULLOSOS QUE ESTAN POR ESTE LOGRO. A MIS HERMANOS, YA QUE ELLOS SON PARTE DE LA FUERZA QUE DIA A DIA ME IMPULSA A SEGUIR CRECIENDO EN LO PROFESIONAL Y QUE SIRVA DE EJEMPLO PARA ELLOS Y LOGREN ALCANZAR SUS IDEALES EN LA VIDA. A MIS ABUELITOS PARNERNOS, MAYOLY Y DON SECON, QUE DESDE EL CIELO DEBEN ESTAR ORGULLOS Y FELICES CELEBRANDO ESTE LOGRO ALCANZADO. A MI AMOR Y MEJOR AMIGA BARBARITA, QUIEN HA SOPORTADO JUNTO A MI CON SACRIFICIO Y PACIENCIA TODO ESTE PERIODO, CREYENDO EN MI, BRINDANDOME ANIMOS LAS VECES QUE PENSABA EN TIRAR LA TOALLA, SIN DUDA ME DAS FUERZAS PARA SEGUIR CRECIENDO JUNTO A TI. FINALMENTE QUIERO AGRADECER A MI GRAN AMIGO Y COMPAÑERO DE TESIS, POR EL EMPEÑO Y SACRIFICIO BRINDADO EN ESTE PROYECTO, SIN DUDA SERAS EXCELENTE PROFESIONAL Y DIOS PERMITA EN ALGUN MOMENTO DE NUESTRAS VIDAS TRABAJAR JUNTOS PARA SERVIR A NUESTROS PROJIMOS.

AUTOR
ALEX VINICIO YAGUAL BEDOYA

DEDICATORIA

DEDICAMOS ESTE TRABAJO A DIOS Y A MI FAMILIA POR SER PARTE
FUNDAMENTAL DE MI VIDA

AUTOR
HERNÁN ANDREÉ MENA RUIDÍAZ

DEDICATORIA

DEDIDO ESTE TRABAJO Y TODOS MIS LOGROS A MIS PADRES Y SERES QUERIDOS, QUIENES ME BRINDARON EL AMOR, LA CONFIANZA Y EL APOYO NECESARIO PARA ALCANZARLOS.

AUTOR
ALEX VINICIO YAGUAL BEDOYA



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO
PROFESOR GUIA O TUTOR

f. _____

DR. CESAR TORRES GUTIERREZ
OPONENTE

f. _____

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

DR. CLAY VITERI MOSQUERA
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CALIFICACION

f. _____

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO
PROFESOR GUIA O TUTOR

f. _____

DR. CESAR TORRES GUTIERREZ
OPONENTE

f. _____

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

DR. CLAY VITERI MOSQUERA
OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTO	VII
DEDICATORIA	IX
TRIBUNAL DE SUSTENTACION	XI
CALIFICACION	XII
INDICE GENERAL	XIII
INDICE DE TABLAS	XIV
INDICE DE GRAFICOS	XV
RESUMEN	XVI
ABSTRACT	XVII
INTRODUCCION	18
CAPITULOS	19
CAPITULO I: FISIOPATOLOGIA	19
I.I SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA SIRS Y SEPSIS	19
I.II SHOCK SEPTICO	23
I.III INSUFICIENCIA SUPRARRENAL	24
CAPITULO II: HIDROCORTISONA	26
II.I FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA	26
II.II USO EN EL SHOCK SEPTICO	28
METOLOGIA	28
Diseño	28
Población	29
Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión	29
Variables independiente	30
Variables dependiente	30
Variables cualitativas	30
Variables cuantitativas	31
Recolección	32
Análisis	32
RESULTADOS	32
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	36
RECOMENDACIONES	37
ANEXOS	38
BIBLIOGRAFIA	51

INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1.- Efectividad de la Hidrocortisona según la dosis.	38
Tabla No. 2.- Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Efectividad de la Hidrocortisona según la dosis.	39
Tabla No. 3.- Cuadro comparativo de la PAM antes y después del uso de Hidrocortisona.	39
Tabla No. 4.- Eficacia de la hidrocortisona en relación a patología, según la PAM.	40
Tabla No. 5.- Prueba de chi-cuadrado de Pearson. Eficacia de la hidrocortisona en relación a patología, según la PAM.	41
Tabla No. 6.- Eficacia del uso de hidrocortisona a la química sanguínea posterior al uso del fármaco.	42
Tabla No. 7.- Test de Corrección de Bonferroni. Eficacia del uso de hidrocortisona a la química sanguínea posterior al uso del fármaco.	42

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico No. 1.- Universo del estudio.	43
Gráfico No. 2.- Muestra estudiada.	43
Gráfico No. 3.- Distribución de pacientes según el sexo.	44
Gráfico No. 4.- Porcentaje de sobrevida posterior al tratamiento.	44
Gráfico No. 5.- Distribución por sexo de los vivos.	45
Gráfico No. 6.- Prevalencia por edades.	45
Gráfico No. 7.- Efectividad del tratamiento según la PAM en los pacientes vivos.	46
Gráfico No. 8.- Prevalencia de la patología subyacente.	46
Gráfico No. 9.- Patología más frecuentes.	47
Gráfico No. 10.- PAM, posterior al uso de hidrocortisona, en pacientes con Neumonía.	47
Gráfico No. 11.- PAM, posterior al uso de hidrocortisona, en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.	48
Gráfico No. 12.- PAM, posterior al uso de hidrocortisona, en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica	48
Gráfico No. 13.- Esquema de hidrocortisona más usado.	49
Gráfico No. 14.- Efectividad del tratamiento según los esquemas más utilizados.	49
Gráfico No. 15.- Parámetros Metabólicos.	50

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar el beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015.

INTERVENCIONES: Se obtuvo datos de 1217 pacientes diagnosticados con shock séptico, en cuales se analizaron los criterios de inclusión y exclusión en relación a los parámetros hemodinámicos y química sanguínea del sujeto.

RESULTADOS: En este estudio se analizaron 1217 pacientes diagnosticados con shock séptico, se determinaron los criterios de inclusión y exclusión en relación a los parámetros hemodinámicos y química sanguínea, donde se obtuvieron 423 pacientes de los cuales a solo 50 se le administró hidrocortisona. Este análisis determinó que la dosis de fármaco administrado que presento mayor efectividad fue la de 100MG IV C12H con un 37.5% de los 16 individuos con resultados parcialmente favorables, a pesar de obtener un valor estadísticamente no significativo ($p=0.661$) en relación a la eficacia basada en la dosis. Además se obtuvo un resultado estadísticamente significado con relación al pH y bicarbonato analizado 24 horas después de la administración del esteroide, realizado con la prueba de corrección de Bonferroni.

CONCLUSION: En este estudio se demostró que los valores de la PAM mejoraron posterior al uso del corticoide y por ende, los parámetros metabólicos (pH y bicarbonato sérico) tuvieron una mejoría parcial, significativa, con la administración del uso de hidrocortisona así mismo que la dosis con mayor eficacia parcial fue la de 100MG IV C12H, pero debido a la poca cantidad de sujetos analizados el estudio debería repetirse con una muestra superior.

PALABRAS CLAVES: sepsis, shock séptico, shock séptico refractario, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SIRS, hidrocortisona, vasopresores.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Determination of the benefit of early use of hydrocortisone in patients diagnosed with refractory septic shock admitted to wards critical care Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observation C, Observation D and UCI) during the period from January 2013 to December 2015.

INTERVENTIONS: Data from 1217 patients diagnosed with septic shock, in which the criteria for inclusion and exclusion hemodynamics and blood chemistry of the subject were analyzed in relation was obtained.

RESULTS: In this study 1217 patients diagnosed with septic shock, within the medical assessment, hemodynamic parameters and blood chemistry the criteria for inclusion and exclusion were determined relative obtaining, where 423 patients of which were obtained only analyzed 50 was administered hydrocortisone. In this analysis it was determined that the amount of drug administered to introduce greater effectiveness was 100 mg IV C12H with 37.5% of the 16 individuals with partially favorable results, despite obtaining a statistically significant ($p = 0.661$) relative efficacy based on the dose. Furthermore, a result was obtained statistically significance in relation to pH and analyzed 24 hours after the administration of the steroid, performed using the Bonferroni correction bicarbonate.

CONCLUSION:

This study showed that PAM values improved after the use of corticosteroids and thus metabolic parameters (pH and serum bicarbonate) had a partial improvement , significant , with the administration of the use of hydrocortisone and same dose with partial efficacy was greater than 100 mg IV C12H , but due to the small number of subjects analyzed the study should be repeated with a higher sample .

KEY WORDS: sepsis, septic shock, refractory septic shock, systemic inflammatory response SIRS, hydrocortisone, vasopressors.

INTRODUCCIÓN

Una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en las salas de cuidados intensivos es el shock séptico, patología que hace referencia a cambios importantes en la hemodinamia del paciente, que por fallo en la bomba ocasiona una disminución del sustrato metabólico, especialmente el oxígeno, que genera acidosis láctica desencadenada por el metabolismo anaerobio ocasionado por un estado de inflamación sistémica del individuo debido a las toxinas bacterianas que agreden la homeostasis del organismo durante un estado de sepsis.^{1,5} En algunas ocasiones, pese a la administración de fluidos y sustancias vasopresoras, no se restablece la normalización de los parámetros vitales porque se mantiene la presión arterial disminuida y se genera una insuficiencia adrenal. Y es ahí donde la administración del corticoesteroide mejora esta insuficiencia adrenal, valga la redundancia, permitiendo a su vez que las catecolaminas sintéticas cumplan con su función de restablecer un equilibrio momentáneo en la hemodinamia del individuo.^{4,5} El corticoide estudiado es la Hidrocortisona cuya administración de manera más temprana favorece mejores resultados.

La sepsis está dentro de las causas más importantes de muertes en unidades de cuidados intensivos, solo en USA se detectan 750000 nuevos casos de choque séptico por año los cuales cursan con una mortalidad del 28 y 50% con tendencia a la variabilidad.² Actualmente en nuestro país no se han reportado estudios en donde se demuestre la tasa de mortalidad de esta patología, tampoco se ha realizado alguna documentación donde se evidencie el beneficio del uso de temprano de Hidrocortisona en los pacientes con shock séptico refractario, y uso de vasopresores. El único dato relacionado al tema, en el Ecuador, lo encontramos en el Hospital Eugenio Espejo de Quito durante los años 2008 en donde se estudiaron 150 con una tasa de mortalidad del 32.6%, 2009 fueron 238 pacientes con una mortalidad correspondiente al 47.8% y 2010 con un registro de 117 pacientes con 43.7% de mortalidad. En donde todos los pacientes estudiados tenían diagnóstico de sepsis grave.^{3, 10}

A través de nuestro tema "Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en los pacientes con diagnóstico shock séptico refractario, ingresados en las

unidades donde se manejan pacientes críticos (Observación C, Observación D y UCI) durante los años 2013-2015, en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo” trataremos de demostrar la eficacia del este tratamiento con el esteroide mediante la hemodinamia y parámetros metabólicos. Esperamos con este trabajo contribuir a que se protocolice el tratamiento, si los resultados son favorables, para el beneficio de los pacientes.

CAPÍTULOS

CAPÍTULO I: FISIOPATOLOGÍA

I.I SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS) Y SEPSIS.

La respuesta inflamatoria sistémica es parte importante de la fisiopatología del shock séptico ya que es ahí donde se desencadena la cascada de mediadores inflamatorios como respuesta ante la injuria causada por un agente infeccioso.⁷

Se inicia cuando los Toll-like receptor (TLR), que son receptores de membrana de los macrófagos y células endoteliales, entran en contacto con los microorganismos o sus componentes, liberan los principales mediadores pro inflamatorios: el factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucina 6 (IL-6) y la Interleucina 1B (IL-1B). Así mismo en el caso de las bacterias Gram negativas, liberan de su membrana lipopolisacaridos (LPS) que se unen a las Lipopolisacarids Binding Protein (LBP) y al factor soluble CD14, el cual al formarse el complejo LPS-CD14 se une a TLR para liberar las citoquinas y mediadores. A su vez existe una respuesta anti-inflamatoria en las que participan las citoquinas Interleucina 10 (IL-10), Factor de Crecimiento de Linfocitos B (TGF-B) y el sistema nervioso simpático, mediante el nervio vago, liberando acetilcolina sobre los receptores nicotínicos de los macrófagos para regular la respuesta inflamatoria.^{5,6}

Este estado fisiopatológico altera las cuatro funciones básicas del endoteliales que son:

- Control de la coagulación mediante el equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, causando una coagulación intravascular diseminada (favoreciendo el predominio procoagulante y antifibrinolítico).
- Regulación del tono vascular, causando una vasodilatación periférica por la liberación de óxido nítrico por parte de las células endoteliales.
- Control de la permeabilidad vascular.
- Regulación de la adhesión y migración de los leucocitos y macrófagos, al influir sobre las Selectina o moléculas de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM) responsables de la adherencia inicial y diapédesis intravascular de leucocitos; Integrinas CD11a/CD18 y CD11b/CD18 encargadas de que los polimorfonucleares migren a través del endotelio; Moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y Moléculas de adhesión de la célula vascular (VCAM).

Dando como resultado desde el punto de vista clínico aumento o disminución de la temperatura, taquicardia, taquipnea y alteración de los leucocitos circulantes.^{6, 7, 8, 9}

En la sepsis, que es SIRS más infección, la respuesta incluye:^{7, 9, 12, 15}

1. Activación de la cadena de proteínas plasmáticas.
2. Sistema de complemento: que al activarse induce la adhesión y de granulación de polimorfonucleares con generación de radicales libres.
3. Coagulación:
 - a. Generación de trombina a través de un aumento en la expresión del factor titular (FT) y el inicio de la vía intrínseca de la coagulación.
 - b. Descenso en la producción de sustancias anticoagulantes, antitrombina III y proteína C activada. Disminución de la

fibrinólisis por acción de TNF e IL-1 al reducir ambos, la actividad del activador titular del plasminogeno (TPA).⁹

4. Activación de mediadores lipídicos:
5. A pesar de ser un vasoconstrictor en el lecho pulmonar, renal y coronario, el Factor activador de las plaquetas (PAF), potente vasodilatador, incrementa la permeabilidad vascular, estimula la activación plaquetaria, de los neutrófilos y su degranulación, conjunto con la liberación de leucotrienos y producción de superóxido.^{12, 15}
6. Eicosanoides: prostaglandinas (PGE2) que con su potente efecto vasodilatador contribuye a los fenómenos hipotensivos de la sepsis, y el tromboxano (TXA2) que con su potente efecto vasoconstrictor potencializa la agregación plaquetaria y formación de trombos en el lecho pulmonar.^{7, 9}
7. Activación de la vía del óxido nítrico (NO), el cual cumple un papel importante en la hipotensión y en la depresión miocárdica propia de la sepsis.⁹
8. Producción de radicales libres (RLO), obtenidos por la degranulación de los PMN y el metabolismo de los eicosanoides.^{13, 17, 20}
 - a. Causan alteraciones en la deformabilidad eritrocitaria limitando la circulación, ocasionando un aumento en el déficit tisulares de perfusión.¹⁷
 - b. Lesionan la membrana celular, incluyendo el ADN, por degradación de lípidos y proteínas.²⁰
 - c. Induce un aumento de la permeabilidad del endotelio, lo que facilita el edema.^{13, 17}

Como resumen podemos decir que en la sepsis hay:

1. Vasodilatación persistente.
2. Incremento en la permeabilidad capilar sistémica.

3. Disfunción miocárdica progresiva.
4. Alteración en la extracción, transporte y utilización de oxígeno en los tejidos.
5. Marcado aumento en el sentido procoagulante de la coagulación.

Lo cual clínicamente se traduce en los ítems expuestos en la tabla a continuación (figura 1), los cuales no son específicos para sepsis. También es importante mencionar que en la sepsis grave hay una disfunción orgánica, hipotensión (presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o disminución de la PAS en 40 mmHg o más con respecto a los valores basales en ausencia de otras causas de hipotensión) o hipoperfusión.^{11, 20}

Criterios diagnósticos de inflamación sistémica en respuesta a la infección

VARIABLES GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >38°C o <36°C • Frecuencia cardíaca > 90 lpm • Frecuencia respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ <32 mmHg • Alteración del estado mental • Edema significativo o un balance hídrico positivo (>20 ml/Kg en 24 h) • Hiper glucemia (>120 mg/dl en ausencia de diabetes)
VARIABLES INFLAMATORIAS	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos > 12000 o <4000 /mm³ o >10% de cayados • PCR > 2 desviaciones estándar sobre niveles normales • Procalcitonina >2 desviaciones estándar sobre niveles normales
VARIABLES HEMODINÁMICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, PAM <70 mmHg o descenso de la PAS >40 mmHg sobre los valores basales) • SvO₂ < 70% • Índice cardíaco > 3,5 L /min /m²
VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia (PaO₂/FiO₂ < 300) • Oliguria aguda (< 0,5 ml/Kg/h) • Aumento de creatinina > 0,5 mg/dl • Anomalías de la coagulación (INR > 1,5 o APTT > 60 s) • Ileo (ausencia de ruidos intestinales) • Trombocitopenia < 100000 /μl • Hiperbilirrubinemia > 4 mg/dl
VARIABLES INDICATIVAS DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlactacidemia > 1 mmol/L • Disminución del relleno capilar o livideces

Figura 1.- Criterios diagnósticos de inflamación sistémica en respuesta a la infección.

Tomado de: M. P. Rodrigo Casanova, J. M. García Peña, V. Rodríguez, M. Ortega, L. Aguilera Celorrio. Sepsis grave y shock séptico. Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. 2007; 54:484-498

I.II SHOCK SÉPTICO

El estado de shock se produce cuando el balance de oxígeno se perturba, el aumento del consumo y demanda supera al aporte, ocasionando hipoperfusión e hipoxia tisular. La hipoperfusión a nivel regional puede comprometer algunos órganos debido a la redistribución de flujos generada desde la circulación periférica y esplácnica hacia otros territorios, ocasionando también una disfunción en la microcirculación.²

La hipovolemia, hiporreactividad vascular, disfunción miocárdica y microcirculatoria (figura 2) contribuyen a la hipotensión y hipoperfusión asociadas al shock. La pérdida de fluidos hacia el espacio extravascular así como una hipovolemia relativa producto de un aumento en la capacitancia venosa, contribuyen a la disminución del volumen circulante efectivo. La activación de los canales de potasio ATP-dependientes y un déficit en la síntesis de vasopresina (ADH), generan una superproducción de óxido nítrico ocasionando una hiporreactividad vascular.^{3, 5}

Una disfunción celular de los miocardiocitos y la liberación de diversos productos inflamatorios con capacidades cardiodepresoras, provocan disminución de la funcionabilidad miocárdica. Y finalmente la alteración microcirculatoria podría explicarse por alteraciones del endotelio, al igual que una excesiva adhesión de plaquetas y leucocitos a la superficie endotelial.^{1, 2}

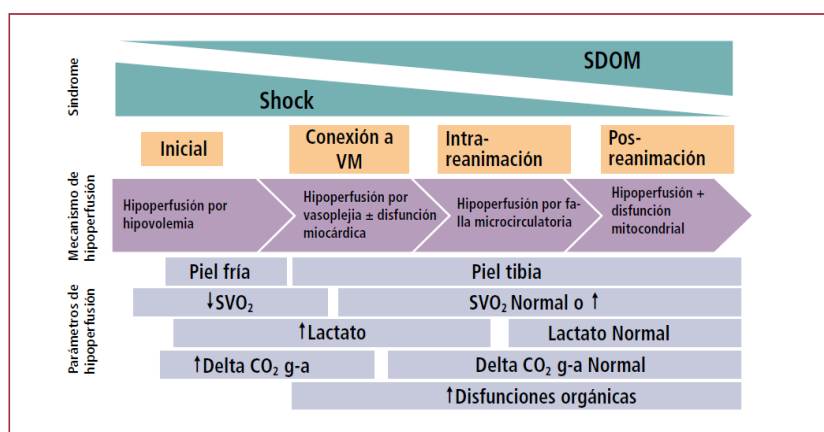


Figura 2. Manifestaciones y mecanismos de hipoperfusión en el Shock Séptico. Tomado de: Alejandro Bruhn C., Ronald Pairumani M., Glenn Hernández P. Management of the septic shock patient. [rev. Med. Clin. Condes - 2011; 22(3) 293-301]

Clínicamente se observa un estado hiperdinámico, aumento del gasto y frecuencia cardíaca, y una disminución en la resistencia vascular periférica, en la etapa inicial del shock en donde el organismo intenta mantener una perfusión tisular adecuada. Pero a medida que se genera la disfunción miocárdica, la volemia global decae y el aporte tisular de O₂ desciende, manifestándose como hiperlactemia (dada por un aumento en la producción de ácido láctico por el mecanismo tisular anaerobio), oliguria, alteración del sensorio (ambas por una disminución en el flujo sanguíneo), o como hipoperfusión periférica.^{1, 5, 9}

El equilibrio entre citoquinas y neurohormonas juegan un papel fundamental en la homeostasis durante el shock, ya que ayudan a mantener el control de la inflamación. La sustancia P se encarga de la producción de citocinas, mientras que el péptido intestinal vasoactivo las inhibe, además genera la liberación de histamina a través de la degranulación de mastocitos y la permeabilidad vascular. La producción del TNF se ve aumentada por efectos de la noradrenalina, mientras que la adrenalina a su vez la disminuye a medida que aumenta la fabricación de IL-8 y -10, y suprime la producción de óxido nítrico. Cuando se genera un desajuste en el sistema de los neuromediadores, a pesar de la administración de fluidos el estado general no mejora, se necesita entonces de la administración de catecolaminas sintéticas para ayudar a restablecer la perfusión, y a su vez la presión arterial, convirtiéndose en shock séptico refractario.^{3, 4} Cuando a pesar de estas medidas no se logra alcanzar el objetivo, estamos frente a un shock séptico refractario.

I.III INSUFICIENCIA ADRENAL

Para poder entender la insuficiencia adrenal o suprarrenal que se asocia al shock séptico, es necesario comprender la anatomía de esta glándula.

La glándula suprarrenal consta de 2 partes: la medula que es considerada parte del sistema nervioso simpático y produce catecolaminas vasoactivas como la adrenalina y noradrenalina; y la corteza que a su vez se divide en 3 regiones, la zona glomerulosa que es la más externa y que se encarga de la

síntesis de mineralocorticoides (aldosterona), la zona fasciculata encargada de la producción de glucocorticoides (cortisol) y, la zona reticulares que lleva a cabo la formación de andrógenos (testosterona).^{5,7} Cuando la glándula suprarrenal se encuentra en estado de agresión, debido al estrés o al estado de hipoperfusión que presentan los pacientes chocados, se ha encontrado evidencia de una formación microtrombos como respuesta al daño endotelial provocado por las toxinas bacterianas. A su vez, estos microtrombos pueden migrar hasta la vasculatura que irriga a la glándula y provocar un mayor daño a dicho órgano, aumentando su grado de insuficiencia y empeorando el estado del shock, por una alteración en la regulación de la producción de hormonas que son importantes para mantener la hemodinámica del paciente.¹⁴

En el momento en que un paciente se choca, el grado de estrés generado en el organismo conlleva al aumento de la producción de hormona liberadora de corticotrofina (CRH), adenocorticotrofina (ACTH) y cortisol, que normalmente se incrementan de manera proporcional de acuerdo al grado de afección que produce esta patología. Además, debido a múltiples mecanismos que aún se estudian, la cronicidad o el tiempo de padecimiento de esta enfermedad generan un déficit de cortisol plasmático provocando insuficiencia adrenal aguda.^{7,15} Es por ello que a todo individuo con diagnóstico de shock séptico, aparte de los exámenes de laboratorio que se solicitan a diario, no solo se debería estudiar los niveles de cortisol sino también debe evaluarse la capacidad de respuesta frente al estímulo, administración de ACTH, con el fin de determinar su reserva funcional que le permitirá mantener el equilibrio frente al estrés o al estado de choque. Y es allí donde se evidencia el uso de sustancias vasoactivas, que si bien es cierto son producidas por las suprarrenales, ya que en esta afección general existe una producción ineficiente.^{16, 17}

En algunos de los casos, se produce un estado de resistencia a la acción del fármaco, del cual no se encuentra una teoría específica, tan solo se le atribuye como justificación al daño glandular propuesto anteriormente.¹⁶

CAPITULO II: HIDROCORTISONA

II.I FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Uno de los aspectos controvertidos en el tratamiento del shock séptico es el uso de la hidrocortisona, esteroide que tiene propiedades de mineralocorticoides y glucocorticoide, es decir comparte similitud con los esteroides producidos por la glándula suprarrenal. Es el corticoide preferido para la terapia de reemplazo en pacientes con insuficiencia suprarrenal.¹⁹

La hidrocortisona posee acción antiinflamatoria debido a sus efectos sobre las proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, que en conjunto se denominan lipocortinas.²⁰ Estas a su vez, controlan la biosíntesis de mediadores potentes de la inflamación, tal como prostaglandinas, citocinas, leucotrienos, interleucinas, mediante la inhibición de la liberación de la molécula precursora del ácido araquidónico. Además de su acción antiinflamatoria, promueve al aumento de la contractilidad miocárdica, frecuencia cardiaca, gasto cardíaco, fracción de eyección, volumen minuto, flujo esplácnico y renal, además bloquean la síntesis de óxido nítrico, evitando la vasodilatación. También tiene un papel importante en la regulación de la síntesis de los receptores adrenérgicos, este hecho adquiere una gran importancia en los enfermos críticos ya que realizan una resistencia relativa a las catecolaminas. Pero a su vez, presenta también un efecto negativo sobre la glándula pituitaria, inhibiendo la liberación de la hormona adrenocorticotrópica, estimuladora de la producción de insuficiencia suprarrenal secundaria.^{16, 23}

La hidrocortisona es el corticoide fisiológico por excelencia, ya que comparte sus propiedades mineralocorticoides, en donde altera el equilibrio de líquidos y electrolitos, facilitando la reabsorción de sodio, hidrógeno y la excreción de potasio a nivel del túbulo renal distal, dando como resultado extravasación de líquido y tensión arterial elevada. Su efecto de tipo glucocorticoide comparte algunos mecanismos con los mineralocorticoides, pero además están implicados en cierto número de otras vías metabólicas, incluyendo la gluconeogénesis, redistribución de la grasa, metabolismo de las proteínas, y el equilibrio del calcio.¹⁴ Su mecanismo de acción breve (< 12 horas), por su

alta solubilidad, permite que alcance de manera muy rápida niveles de concentración plasmática elevados. Una vez en el plasma, el 90% se une de manera reversible a las proteínas y sólo la parte no unida, de una dosis, tiene actividad.²⁰

La hidrocortisona sistémica se distribuye rápidamente en los riñones, los intestinos, la piel, el hígado y el músculo. Se metaboliza en el hígado y riñón mediante una reacción de conjugación, la excreción de la dosis administrada es casi completa a las 12 horas por vía urinaria; el efecto máximo después de la administración intravenosa se produce en unas 1-2 horas, con un tiempo de vida media de 80 minutos y una duración de la acción tisular de 6 a 8 horas, por lo que si se requieren niveles sanguíneos constantes, las inyecciones deben ser aplicadas cada 4 a 6 horas o administrarlas en infusión continua.^{19, 20}

En estados de infección, se debe considerar que parte de sus mecanismos es la supresión del sistema inmune, por ende puede promover a producción de más focos infecciosos o agravar el foco ya existente, su uso debe ser considerado en relación costo-beneficio del paciente y su condición. Además el uso excesivo de corticoides puede promover al desarrollo de otro tipo de insuficiencia adrenal, debido a su uso prolongado. Dentro de las reacciones adversas más frecuentes y estudiadas están: la retención de sodio y agua promoviendo la formación de edema, hipertensión arterial ya que sensibiliza a los receptores de las catecolaminas, insuficiencia cardíaca, arritmias debido a que sensibiliza a las células miocárdicas y aumentan su contractibilidad, hipopotasemia, hipocalcemia por la alteración electrolítica y aumento de excreción por la vía renal, alcalosis hipocalcémica, debilidad y atrofia muscular, osteoporosis, ruptura tendinosa, necrosis aséptica de la cabeza del fémur. Sin embargo a pesar de todo lo referido por la literatura, un artículo publicado en JAMA "Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults" determina que el uso del corticoide no incrementa el riesgo de sangrado, sobreinfección, debilidad muscular, lo que sí incrementa y está demostrado es la posible formación de hiperglicemia e hipernatremia.^{14, 16, 17, 20}

II.II USO EN EL SHOCK SÉPTICO

Las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento con hidrocortisona a dosis de 200 a 300 mg/día durante las primeras 24 horas en los pacientes con shock séptico refractario a fármacos vasoactivos, así como también el estudio de "Campaña de sobrevivir a la sepsis"⁴ aconseja el uso de esteroides en dosis bajas, en solución para infusión continua. Otro estudio indica el uso de hidrocortisona en pulsos de 500mg por vía intravenosa, cada 6 horas, con la finalidad de mantener y/o mejorar la presión arterial media y por ende mejorar el estado crítico del paciente. El estudio de Annane y col.¹² registra que dicho tratamiento aumenta y acelera la reversión del estado de shock de estos pacientes y ayudan a reducir la mortalidad, siendo los determinantes de dicho efecto benéfico el uso de dosis "bajas" y la prolongación del tratamiento durante varios días. El estudio Cortitus¹⁷ compara el uso de 50MG IV C6h y luego ir reduciendo su dosis con placebo, en donde determino que si bien la mortalidad en ambos grupos no fue significativa, pero que aquellos pacientes que si recibieron el esteroide lograron estar sin vasopresores, pero que el uso del medicamento complico al paciente con alguna otra superinfección.

METODOLOGIA

Diseño:

Se realizará un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015.

Población:

La población serán todos los pacientes, hombres y mujeres sin límite de edad, con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión presentados a continuación.

Criterios de inclusión:

1. Hipotensión (PAS < 90 mmHg, o TAM < 70 mmHg) durante una hora, rebelde a la administración de fluidos isotónicos, con necesidad de emplear vasopresores.
2. Hipoperfusión tisular:
 - a. Alteraciones del estado mental
 - b. Oligoanuria (< 0.5 ml/kg/h durante al menos 2 horas pese a la adecuada resucitación con fluidos)
 - c. Aumento de la creatinina > 0.5 mg/dl o 44.2 umol/L
 - d. Acidosis metabólica (pH < 7.35 y HCO₃ < 16)
 - e. Acidosis láctica (hiperlactacidemia > 1 mmol/L)
3. Trastornos de la coagulación (INR > 1.5 o TTP > 60 s)
4. Disfunción de 2 o más órganos:
 - a. Creatinina > 0.5 mg/dl o 44.2 umol/L
 - b. Íleo (ausencia de ruidos intestinales)
 - c. Trombocitopenia (plaquetas < 100000 uL⁻¹)
 - d. Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)

Criterios de exclusión:

1. Hipotensión que se resuelve con la administración de fluidos isotónicos sin necesidad de usar vasopresores
2. Oligoanuria reversible con la administración de fluidos

Variable independiente:

Valores administrados de Hidrocortisona

Variable dependiente:

Valores hemodinámicos y metabólicos del paciente.

VARIABLES CUALITATIVAS	CLASIFICACION	MEDICION NOMINAL
SEXO	HOMBRE	1
	MUJER	2
PATOLOGIA SUBYACENTE	INFARTO CEREBRAL	1
	TRAUMATISMO DEL APARATO URINARIO Y DE LOS ORGANOS PELVICOS	2
	INFECCIONES LOCALES DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTANEO	3
	NEUMONIA	4
	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	5
	DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE	6
	TUMOR MALIGNO DEL RIÑON	7
	DOLOR ABDOMINAL Y PELVICO	8
	ENFERMEDAD POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	9
	HERIDA DEL ABDOMEN, DE LA REGION LUMBOSACRA Y DE LA PELVIS	10

	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	11
	ENFERMEDAD DE CROHN (ENTERITIS REGIONAL)	12
	ABDOMEN AGUDO	13
	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	14
	CARCINOMA DE CELULAS HEPATICAS	15
EFICACIA DEL TRATAMIENTO SEGUN EL ESTADO DE VIDA	VIVO	1
	MUERTE	0

VARIABLES CUANTITATIVAS	CLASIFICACION	MEDICION NOMINAL
EDAD	18-100	AÑOS
PAS	90-139	MMHG
PAD	60-89	MMHG
PAM	60	MMHG
CREATININA	0.4-1.2	mg/dl
PH	7.35-7.45	H ⁺
BICARBONATO	21-28	mEq/L

Recolección:

Los datos recolectados se los obtuvieron mediante las historias clínicas dentro del sistema informativo AS400, seleccionando los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La muestra recolectada será de carácter retrospectivo, longitudinal, transversal, con muestreo por conveniencia. Además de recabar las variables cuantitativas y cualitativas que se expondrán a continuación, se registraron las variables socio-demográficas como la edad y la patología subyacente.

Análisis:

Para la interpretación y análisis de datos se procedió a realizar el test de significancia de la prueba de chi-cuadrado y valor P para registrar la efectividad que tiene la aplicación de la hidrocortisona evaluando los valores hemodinámicos del paciente posterior al empleo del mismo. Se usaron también las tablas de contingencia para observar cual es la patología que más se asocia al diagnóstico de shock y a que dosis, se ve un mejor beneficio del uso del esteroide en relación a los valores hemodinámicos propuestos en las tablas de variables. Además de relacionar la edad del paciente con la efectividad del fármaco.

RESULTADOS

Dentro del estudio se evaluaron 1217 pacientes que fueron ingresados con diagnóstico de shock séptico a las salas de cuidados críticos (Observación C – Observación D - UCI) del HTMC durante el periodo comprendido entre el Enero 2013 – Diciembre 2015 de los cuales, 423 cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos (grafico 1), pero a solo el 12.29% (50 pacientes) se le administró hidrocortisona (grafico 2). Para esta valoración se utilizaron como variables la PAM (presión arterial media), creatinina sérica, pH y bicarbonato sérico como parámetros hemodinámicos y metabólicos con la finalidad, de medir la efectividad del uso del

hidrocortisona, 24 horas después de administrada la primera dosis, en estos pacientes con refractariedad al uso de vasopresores.

En la muestra estudiada encontramos que los pacientes de sexo masculino, con el 60%, fueron los que mayor prevalencia tuvieron (grafico 3). Del total de los sujetos estudiados, solo el 18% (9) sobrevivieron con el uso del corticoide (grafico 4). El de sobrevivida en relación al sexo pertenece en un 66% (6) al género masculino, mientras que las del género femenino alcanzaron el 33% (3) de vida (gráfico 5). Así mismo, la edad que más afectada se vio con esta patología estuvo en el rango de >71 años con el 53% del total, pero en quienes se obtuvo una mayor cantidad de individuos vivos fueron aquellos comprendidos entre de las edades 51-70 años con el 55,55% (5) (grafico 6). La PAM como parámetro preponderante para establecer la hemodinamia del sujeto, tuvo un resultado favorable debido a que el porcentaje de prevalencia >70 mmHg aumento del 0 al 32 % posterior al uso del corticoide (tabla 3). La eficacia de la hidrocortisona de acuerdo a la dosis, según la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, registra un valor estadísticamente no significativo ($p=0,661$) (tabla 2) por lo que se determina que la eficacia del tratamiento no guarda relación con las dosis expuestas en la tabla 1. A pesar de que los esquemas más utilizados fueron: 100MG IV C12H en donde se estudiaron 15 pacientes de los cuales el 40% sobrevivió (eficacia 1); 100MG IV C8H con 14 sujetos seleccionados de los cuales el 35,7% tuvieron eficacia positiva; y 250cc de sol salina 0,9% + 200 mg hidrocortisona a 5ml/h con 7 individuos, donde todos fallecieron (eficacia 0) (gráfico 13 y 14). Cabe recalcar también que a las dosis de 500MG IV STAT y luego 100MG IV C12H, 100MG IV STAT, y 100MG IV QD resultaron efectivos en el 100%, tomando en cuenta que en todos ellos solo se estudió un individuo para cada una de ellas (tabla 1).

En la tabla 4 podemos ver que las patologías que más frecuentemente se asocian al diagnóstico de choque séptico refractario, según el diagnóstico establecido en el Sistema Informático AS400, son: neumonía con 48% (24), insuficiencia renal crónica con 14% (7) y abdomen agudo con el 10% (5); el porcentaje restante, 28% (14), se atribuyen a otros diagnósticos (gráfico 8 y 9). En la primera el 70.8% (17) de ellos, pese a la administración de

esteroide, fallecieron; mientras que el otro 29.2% (7), vivieron (grafico 10). En la segunda enfermedad con más incidencia se estudiaron 7 sujetos, de los cuales el 57.1% (4), tuvieron eficacia 0, y el 42.9% (3) restante obtuvieron 1 de efectividad con el fármaco (grafico 11). En la tercera, se estudiaron 5 individuos en donde el tratamiento fue 0% eficaz (grafico12). Y en aquellos individuos con Diabetes mellitus insulino dependiente, Dolor abdominal y pélvico, Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Traumatismo del aparato urinario y de los órganos pélvicos, y Tumor maligno del riñón consiguieron 100% de efectividad con la administración del corticoide, tomando en cuenta que aquellas condiciones solo se reportó 1 caso para cada una (gráfico 9). La prueba de chi-cuadrado en donde relaciona las condiciones subsecuentes de los pacientes nos indica, a pesar del resultado positivo que se obtuvo midiendo la eficacia a través del estado de vida, un resultado estadísticamente no significativo ($p=0,297$) debido a la poca cantidad de personas estudiadas (tabla 5).

Los valores de la química sanguínea del paciente, 24 horas posterior a la administración del fármaco, en donde se obtuvo eficacia 1 fueron: creatinina sérica con una media de 1,99 mg/dl y una desviación típica de 0,41; pH con una media de 7,34 y una desviación típica del 0,03; y bicarbonato sérico con una media de 15mEq/L y una desviación típica de 2 (tabla 6) (grafico 14). Para valorar la significancia estadística de cada uno de las variables se empleó la prueba de corrección de Bonferroni obteniendo: para la primera se obtuvo un resultado estadísticamente no significativo a pesar de la disminución del valor sérico (tabla 7), lo que nos dice que no necesariamente la administración del corticoide normalizará los niveles de creatinina debido a que este elemento de depuración del organismo requiere de varios mecanismos para ser regulado y tiempo para ser estabilizado; para las dos últimas variables se registró un valor estadísticamente significativo (tabla 7), lo que nos indica que la administración de hidrocortisona ayudo a estandarizar los parámetros de cada uno de ellos, tomando en cuenta que también influye otros factores, ya sean internos o externos como la administración de bicarbonato sintético y el uso de ventilación mecánica, que ayudan a regularizar los valores.

DISCUSION

En nuestro estudio se evaluaron 1217 pacientes que fueron registrados con diagnóstico de shock séptico en las salas de cuidados críticos (Observación C – Observación D - UCI) del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo comprendido entre el Enero 2013 – Diciembre 2015 de los cuales, 423 calificaban dentro de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, pero solo el 12.29% (50 pacientes) fueron tratados con hidrocortisona durante su estancia hospitalaria. Se constató que entre las dosis más efectivas del corticoide están 100MG IV C8H y 100MG IV C12H ($p=0,661$), datos no compartidos con el estudio: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012 de Phillip Dellinger⁴, en donde se aconseja el uso del hidrocortisona en dosis de 50MG IV cada día y posterior en infusión continua a dosis bajas ($p=0,02$). El estudio CORTICUS¹⁷ que es un estudio, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo asignó a 251 pacientes para recibir 50MG IV C6H del corticoide y 248 pacientes a recibir placebo C6H durante 5 días, que luego la dosis fue reducida gradualmente durante los siguientes 6 días, sin registrar la presión arterial; concluye que no existe una diferencia significativa en la mortalidad (hidrocortisona 34,3%; placebo 31,5%), pero aquellos pacientes que recibieron hidrocortisona tuvieron mayor probabilidad de estar sin vasopresores ($P = 0,0024$). El estudio Annane¹², compara un total de 33 ensayos controlados aleatorios, en los que hay 4268 pacientes hospitalizados con sepsis. Tres ensayos incluyeron niños, y los restantes 30 ensayos incluyeron sólo adultos. Su variable fue la mortalidad a los 28 días y la dosis planteada fue de 200 – 300MG IV en infusión continua, determinando que el uso del esteroide por largos ciclos a dosis bajas reduce la mortalidad a los 28 días sin inducir complicaciones mayores y dio lugar a un aumento en los trastornos metabólicos.

Entre las limitaciones encontradas en este estudio retrospectivo longitudinal descriptivo, es el tamaño de la población debido a que en el hospital el protocolo para el uso de la hidrocortisona recién se empezó a utilizar a partir de enero del 2015, según el sistema informático AS400. Además de que no

todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión recibieron dosis de hidrocortisona o al menos no se encontraba registrado dentro de la evolución diaria, por lo que se recomienda que se realice un registro completo de toda manipulación al paciente. Otra dificultad es que en los estudios comparados utilizan como marcador el cortisol plasmático y lo comparan antes, durante y después del uso del fármaco, valor que en el nuestro análisis no fue investigado. Dentro del estudio que realizamos se analizaron datos como presión arterial media, pH, creatinina sérica y bicarbonato, valores que en las investigaciones mencionadas no fueron comparadas. Por lo tanto se aconseja para futuros proyectos incluir dichos parámetros para una mejor correlación.

La fortaleza que tuvimos en nuestra investigación fue que a pesar de la poca cantidad de pacientes estudiados se pudo obtener un resultado estadísticamente significativo en cuanto a los valores de bicarbonato y pH analizados posteriormente a las 24 horas de administrado el fármaco, denotando la eficacia parcial de la hidrocortisona en estos individuos.

CONCLUSIONES

A pesar de que los resultados obtenidos, en su mayoría, no fueron estadísticamente significativos se pudo concluir que:

1. La edad que más frecuentemente se vio asociada a esta condición fue de aquellos individuos mayores a 71 años, en donde solo 1 del total, sobrevivió.
2. El sexo que mayor incidencia y sobrevivencia se vio involucrado, fue el masculino.
3. Hubo una mejoría en la PAM, demostrada en los gráficos, pese a eso no todos los que mejoraron salieron con vida ya que también influyeron otros tipos de factores dentro de la recuperación total

4. La patología que más frecuentemente se asocia es la neumonía, a pesar de ser ella en donde se contabilizaron mayores resultados favorables, pero que cuenta con una efectividad menor en comparación a otras, posterior a la administración del fármaco.
5. También se demostró que en nuestro estudio la dosis en la cual se obtuvo mayor beneficio de 100MG IV C12H, pero por la poca cantidad de pacientes estudiados el resultado no fue estadísticamente significativo, y como al inicio, hubieron diferente dosis en donde la eficacia fue del 100%. Este dato podría servir de ayuda para tener una referencia de que cantidad del esteroide poder administrar a todo paciente con diagnóstico de shock séptico refractario.
6. Y finalmente, a pesar de que no necesariamente la aplicación del corticoesteroide ayudó a normalizar los parámetros, los valores hemodinámicos y metabólicos estudiados mostraron una mejoría con el fármaco. Resaltando que para aquellas variables también existen factores internos y externos que se emplearon para ayudar a su estabilización.

RECOMENDACIONES

1. Concordamos que se debe realizar un nuevo estudio en donde se obtenga una mayor cantidad de pacientes para que los resultados sean más significativos.
2. Es necesario que dentro del hospital se lleven a cabo protocolos establecidos para manejo de este tipo de pacientes, que en conjunto con un reporte detallado y un registro adecuado dentro del sistema AS400, permitan crear una adecuada base de datos que limiten el margen de error. Hasta el momento esta investigación marcaría una pauta para que se empiece a implementar el uso de Hidrocortisona a los sujetos con este diagnóstico dentro de las unidades críticas del HTMC.

ANEXOS

TABLAS

Tabla No. 1.- Efectividad de la Hidrocortisona según la dosis.

DOSIS DE HIDROCORTISONA	CANTIDAD	PAM		EFICACIA	
		<70 MMHG	> 71 MMHG	0	1
100MG IV C8H	14	13	1	12	2
100MG IV C12H	11	5	6	9	2
100MG IV QD	1	0	1	1	0
200CC DE SOL SALINA 0,9% + 500 MG HIDROCORTISONA A 10ML/H	2	1	1	1	1
250CC DE SOL SALINA 0,9% + 100 MG HIDROCORTISONA A 5ML/H	3	3	0	2	1
250CC DE SOL SALINA 0,9% + 200 MG HIDROCORTISONA A 5ML/H	7	7	0	7	0
100 MG IV C6H	2	0	1	0	1
50MG IV C12H	1	0	1	0	1
500MG IV QD EN DECALONAMIENTO	1	1	0	1	0
500MG IV STAT Y LUEGO 100MG IV C12H	1	0	1	1	0
100MG IV STAT	1	0	1	0	1
50MG C8H IV	1	1	0	1	0
100MG IV STAT Y LUEGO 50MG IV C8H	1	1	0	1	0
50MG IV C6H	1	1	0	1	0
250CC DE SOL SALINA 0,9% + 400 MG HIDROCORTISONA A 10ML/H	1	1	0	1	0
250CC DE SOL SALINA 0,9% + 200 MG HIDROCORTISONA A 4ML/H	1	1	0	1	0
250CC DE SOL SALINA 0,9% + 100 MG HIDROCORTISONA STAT	1	1	0	1	0

Tabla No. 2.- Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Efectividad de la Hidrocortisona según la dosis.

		Eficacia de hidrocortisona
HIDROCORTISONA	Chi cuadrado	14,089
	gl	17
	Sig.	,661 ^{a,b}

Tabla No. 3.- Cuadro comparativo de la PAM antes y después del uso de Hidrocortisona.

Tabla comparativa de la PAM antes y después de uso de Hidrocortisona		
PAM	ANTES	DESPUES
<40	2%	2%
41-50	12%	6%
51-60	14%	18%
61-70	72%	42%
>71	0%	32%

Tabla No. 4.- Eficacia de la hidrocortisona en relación a patología, según la PAM.

		Eficacia de hidrocortisona			
		0		1	
		Recuento	% de la fila	Recuento	% de la fila
PATOLOGIA_SUBYACENTE	ABDOMEN AGUDO	4	80,0 %	1	20,0 %
	CARCINOMA DE CELULAS HEPATICAS	1	100,0 %	0	0,0 %
	DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE	0	0,0 %	1	100,0 %
	ENFERMEDAD DE CROHN (ENTERITIS REGIONAL)	1	100,0 %	0	0,0 %
	ENFERMEDAD POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	0	0,0 %	1	100,0 %
	HERIDA DEL ABDOMEN, DE LA REGION LUMBOSACRA Y DE LA PELVIS	1	100,0 %	0	0,0 %
	INFARTO CEREBRAL	2	100,0 %	0	0,0 %
	INFECCIONES LOCALES DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTANEO	2	66,7 %	1	33,3 %
	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	1	100,0 %	0	0,0 %
	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	4	57,1 %	3	42,9 %

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA	1	100,0%	0	0,0%
NEUMONIA	17	70,8%	7	29,2%
TRAUMATISMO DEL APARATO URINARIO Y DE LOS ORGANOS PELVICOS	0	0,0%	1	100,0%
TUMOR MALIGNO DEL RIÑON	0	0,0%	1	100,0%

Tabla No. 5.- Prueba de chi-cuadrado de Pearson. Eficacia de la hidrocortisona en relación a patología, según la PAM.

		Eficacia de hidrocortisona
PATOLOGIA_SUBYACENTE	Chi cuadrado	16,272
	gl	14
	Sig.	,297 ^{a,b}

Tabla No. 6.- Eficacia del uso de hidrocortisona a la química sanguínea posterior al uso del fármaco.

	Eficacia de hidrocortisona			
	1		0	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
CREATININA DESPUES	1,99	,41	2,27	,57
PH DESPUES	7,34	,03	7,32	,02
BICARBONATO DESPUES	15	2	13	1

Tabla No. 7.- Test de Corrección de Bonferroni. Eficacia del uso de hidrocortisona a la química sanguínea posterior al uso del fármaco.

	Eficacia de hidrocortisona	
	1	0
	(A)	(B)
CREATININA DESPUES		
PH DESPUES	B	
BICARBONATO DESPUES	B	

GRÁFICOS

Gráfico No. 1.- Universo del estudio.

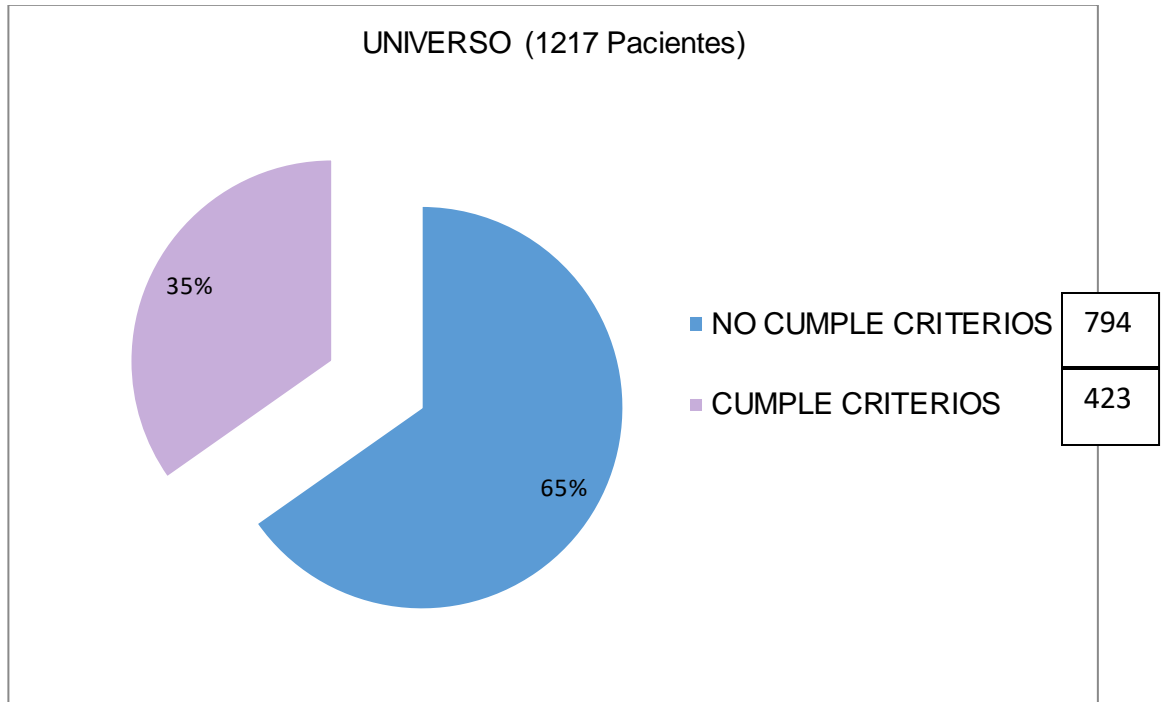


Gráfico No. 2.- Muestra estudiada.

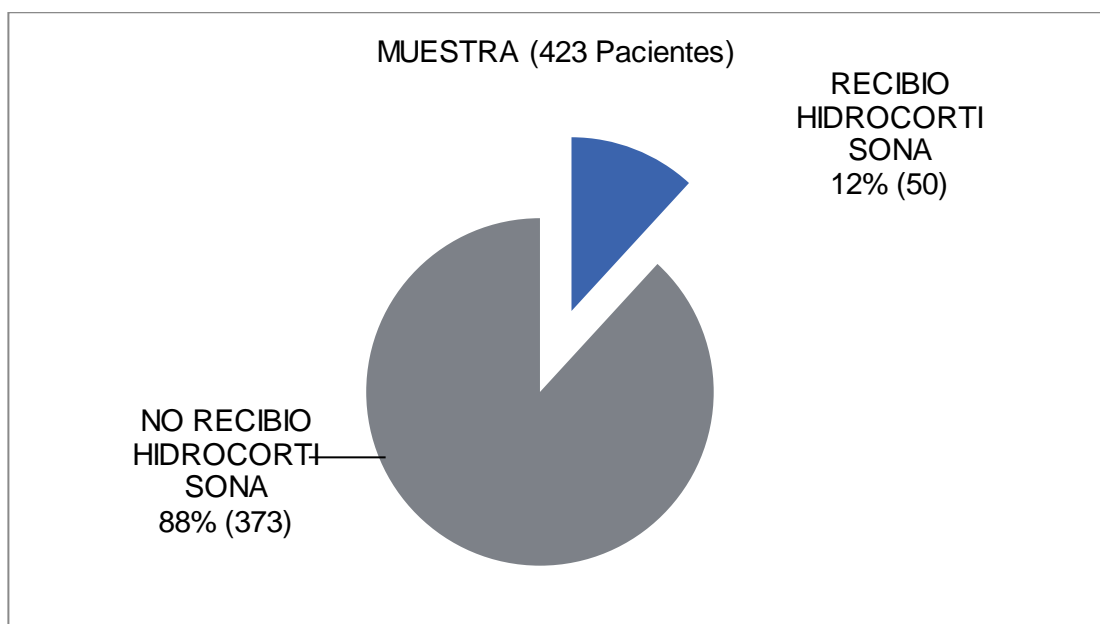


Gráfico No. 3.- Distribución de pacientes según el sexo.

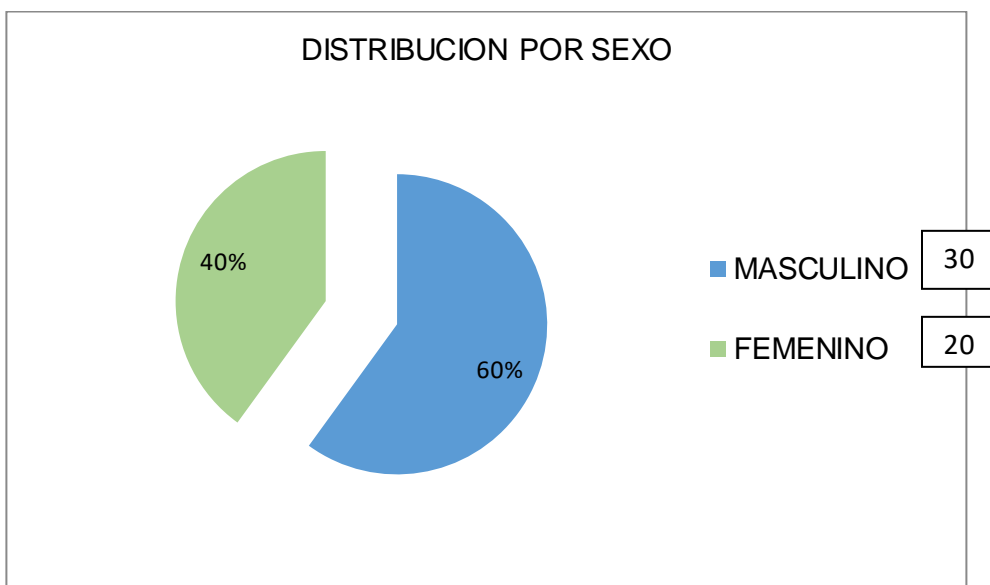


Gráfico No. 4.- Porcentaje de sobrevivida posterior al tratamiento.

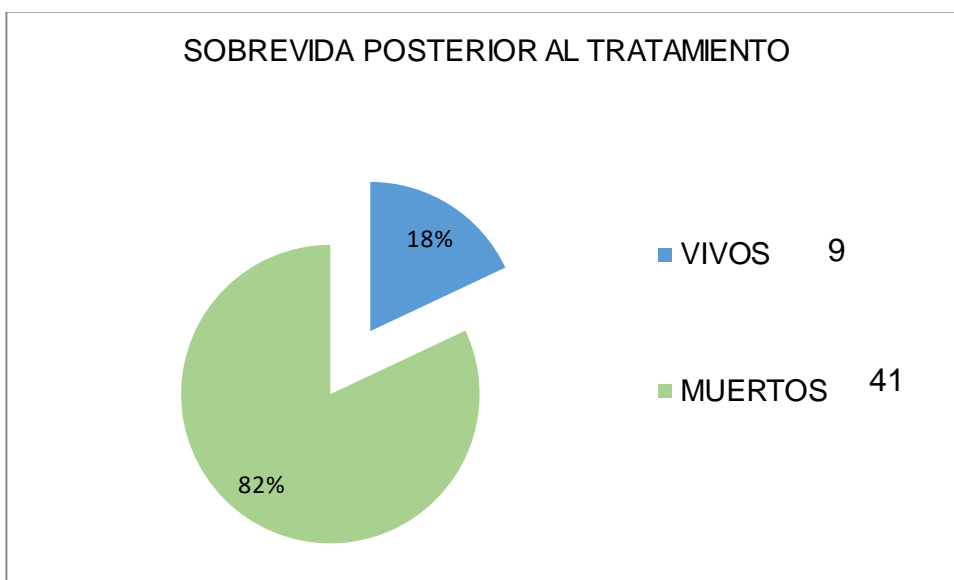


Gráfico No. 5.- Distribución por sexo de los vivos.

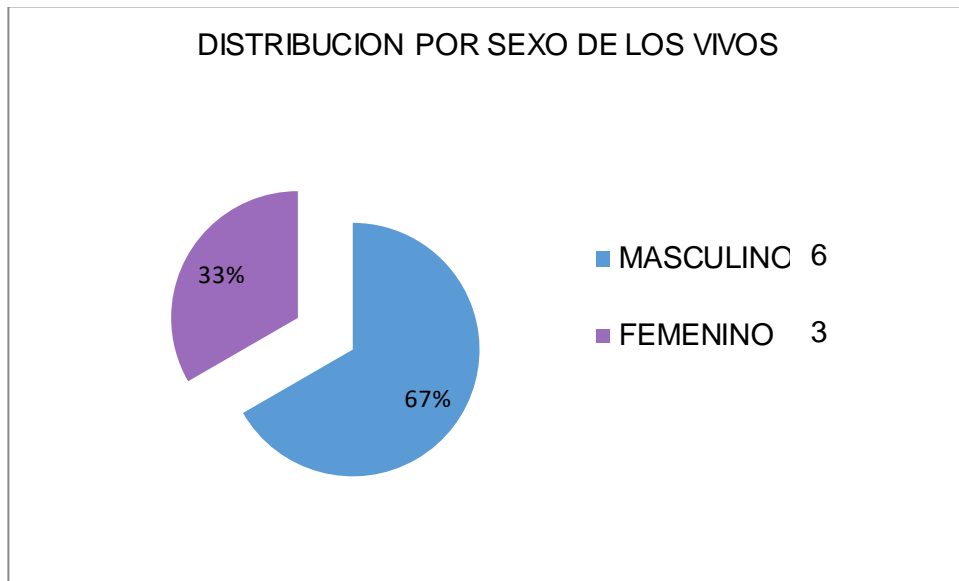


Gráfico No. 6.- Prevalencia por edades.

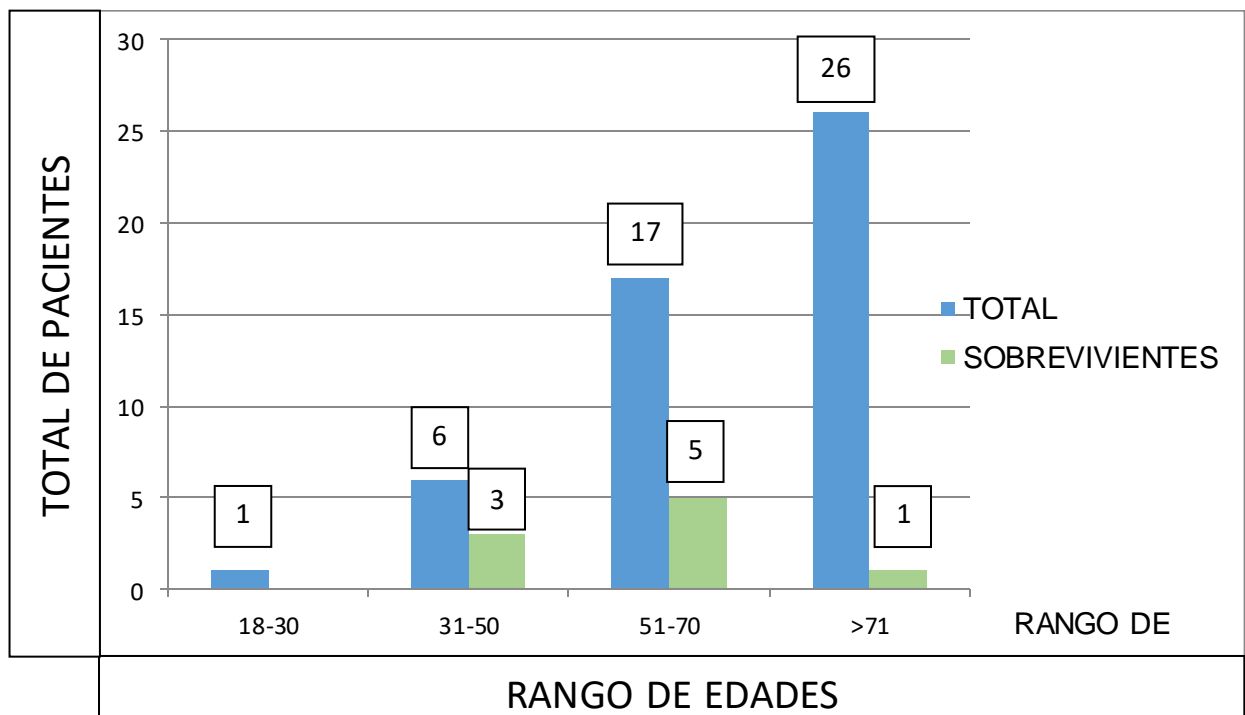


Gráfico No. 7.- Efectividad del tratamiento según la PAM en los pacientes vivos.

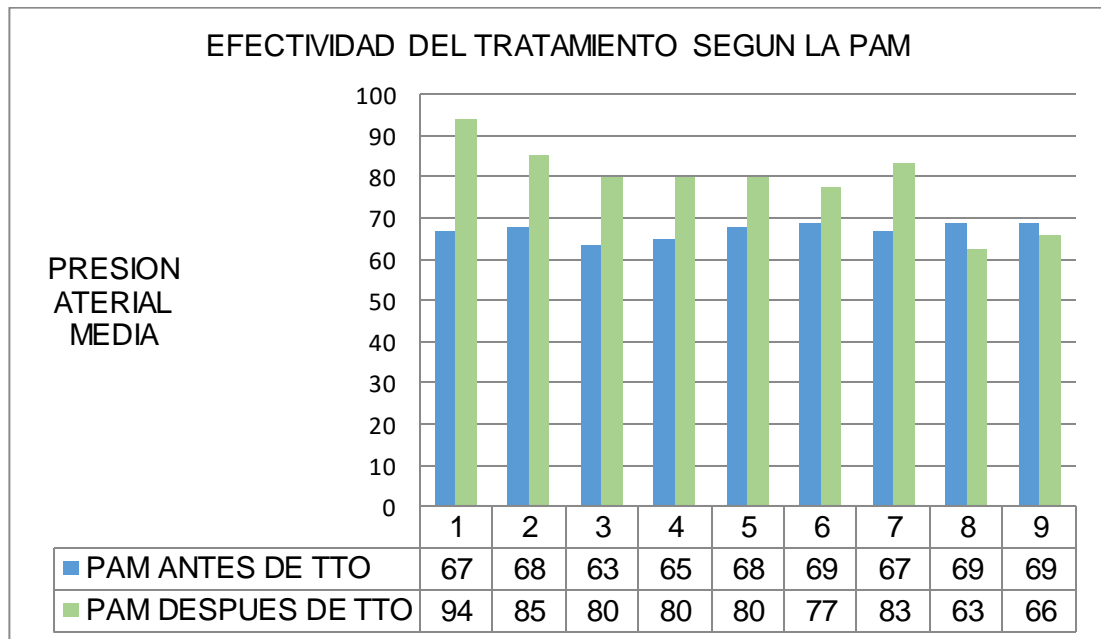


Gráfico No. 8.- Prevalencia de la patología subyacente.

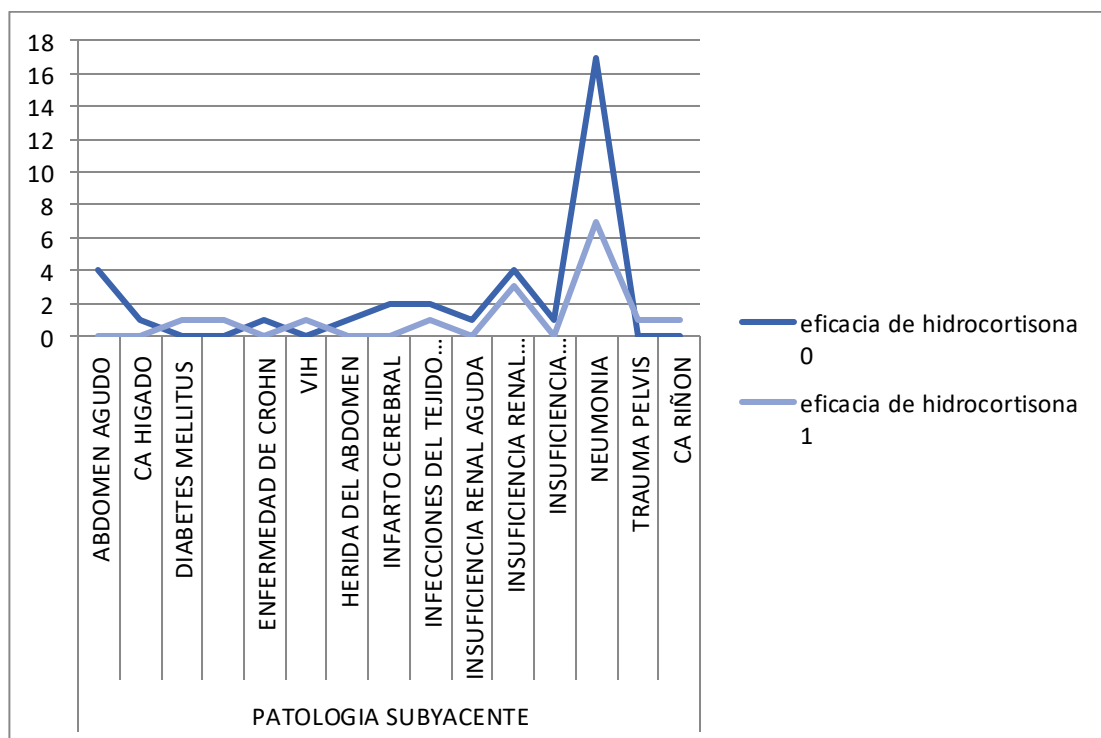


Gráfico No. 9.- Patología más frecuentes.

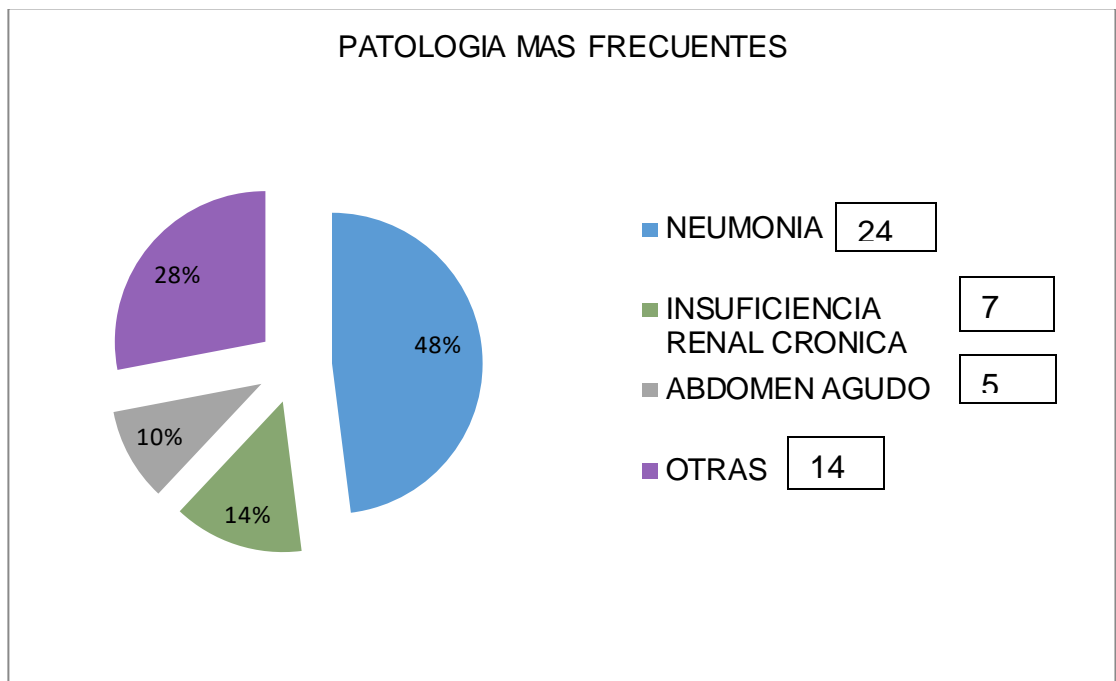


Gráfico No. 10.- PAM, posterior al uso de hidrocortisona, en pacientes con Neumonía.

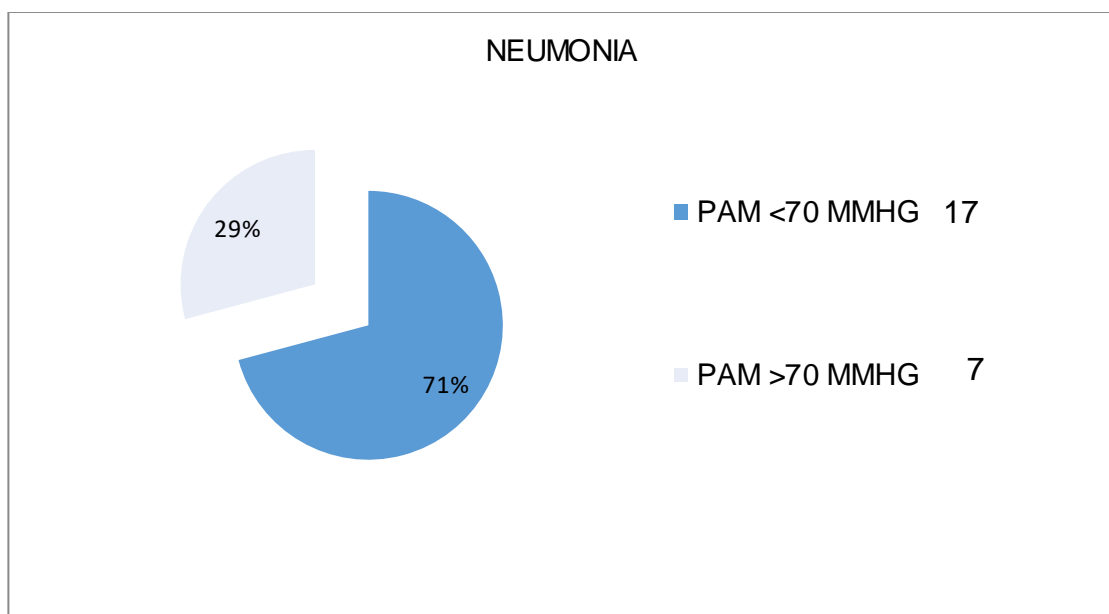


Gráfico No. 11.- PAM, posterior al uso de hidrocortisona, en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

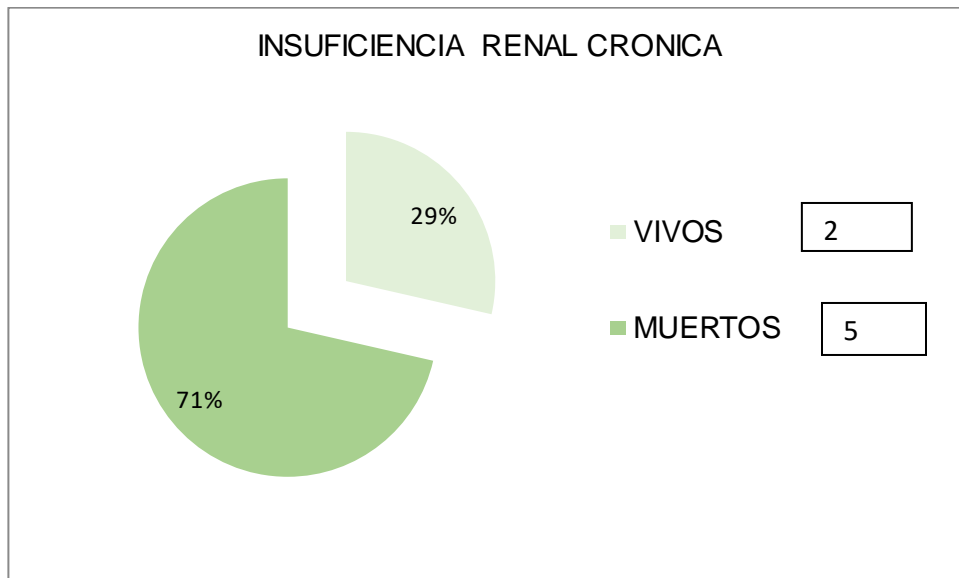


Gráfico No. 12.- PAM, posterior al uso de hidrocortisona, en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica

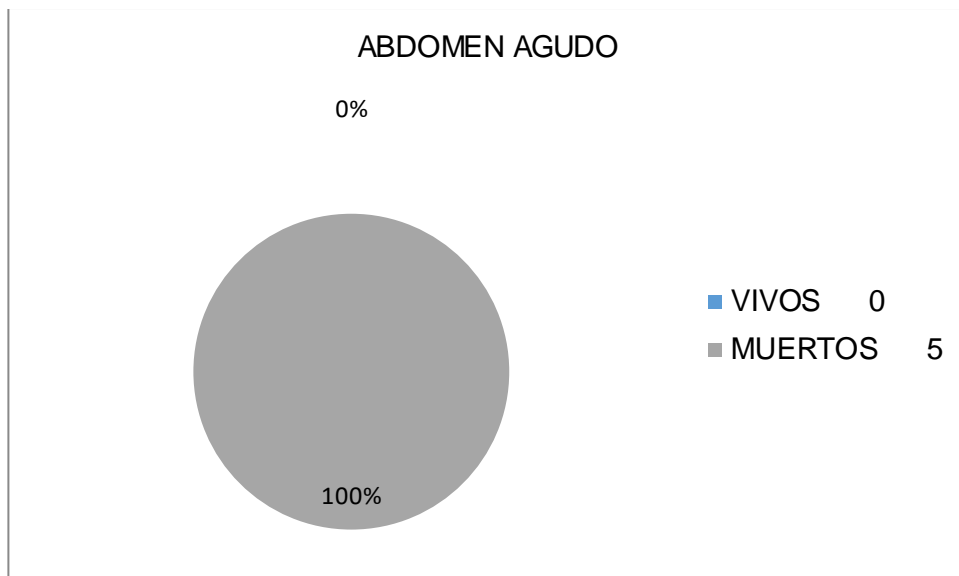


Grafico No. 13.- Esquema de hidrocortisona más usado.

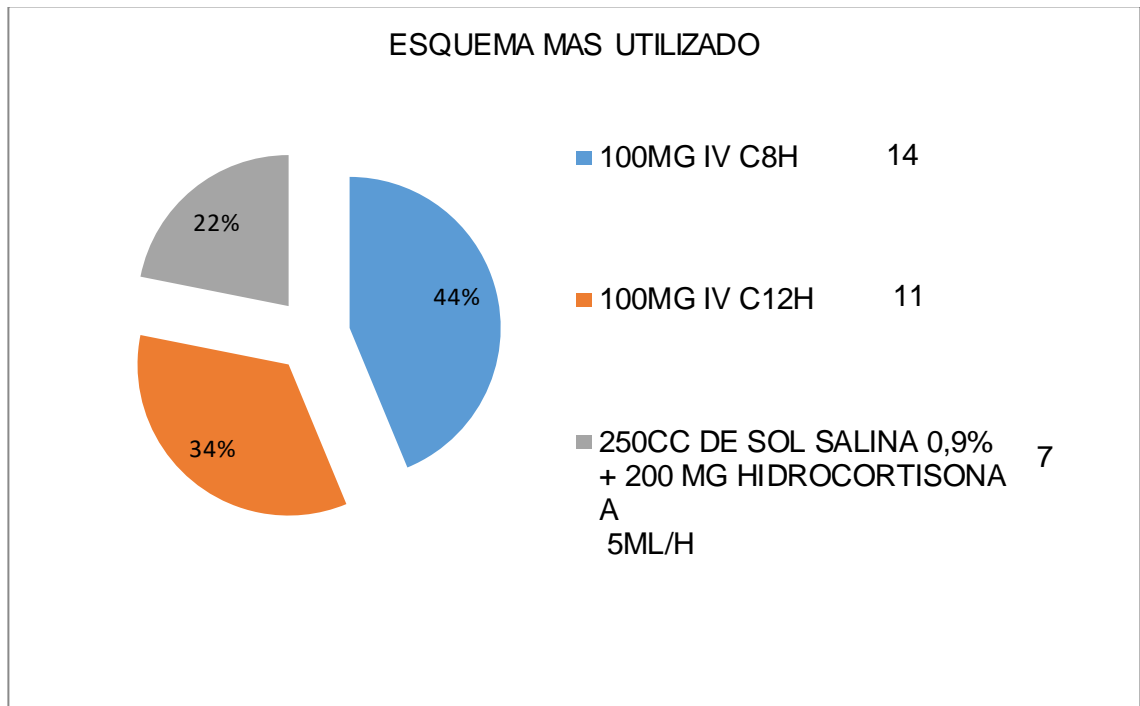


Gráfico No. 14.- Efectividad del tratamiento según los esquemas más utilizados.

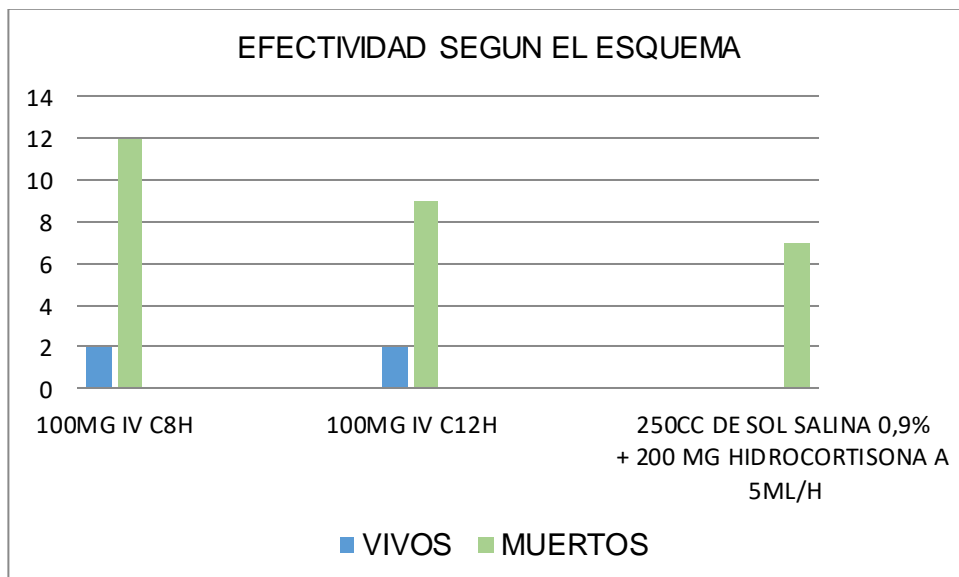
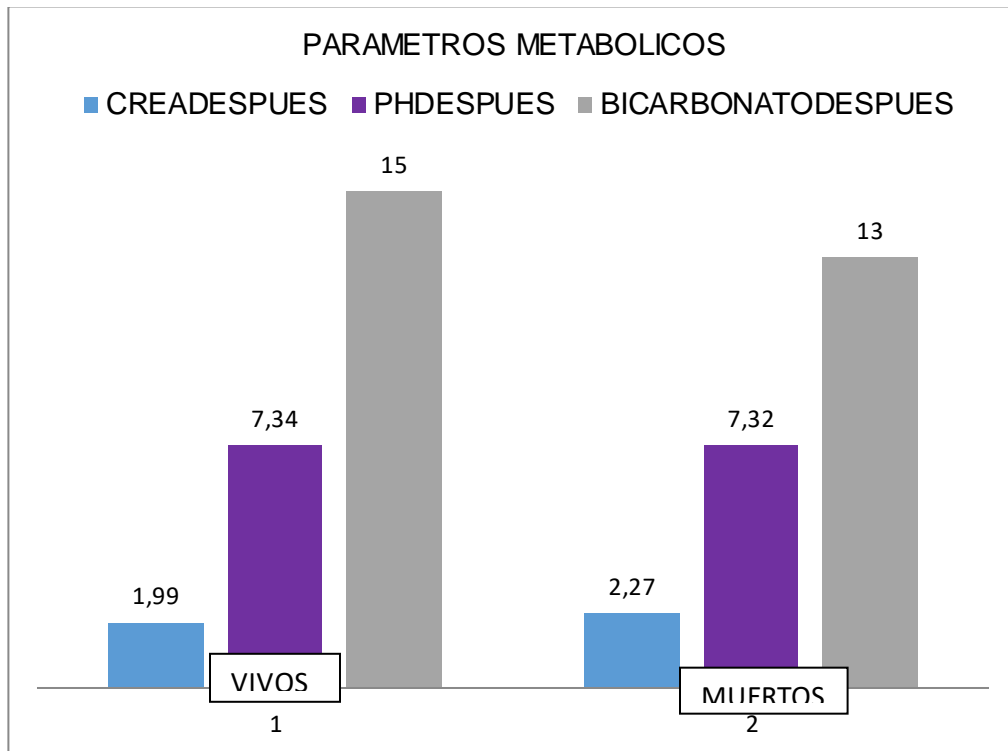


Gráfico No. 15.- Parámetros Metabólicos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Bustamante Cabrera Gladys, Julian Pílco Edward Alex. Shock Septico. Rev. Act. Clin. Med v.36 La Paz sep. 2013
2. Mena Ramírez Jr., Valdez Euan J., Castro Sansores Cj., Martínez Díaz G. Análisis de supervivencia en pacientes con choque séptico en una unidad de cuidados intensivos. Med int méx 2014;30:399-406. [online]. Disponible en: http://cmim.org/boletin/pdf2014/medintcontenido04_05.pdf
3. Katerine Espinosa Tapia, Mónica Jiménez Carrión. 1. Evaluación de la frecuencia de la mortalidad en los pacientes sépticos a quienes se aplicó el Protocolo de Rivers durante la reanimación temprana en el servicio de Emergencias del Hospital Eugenio Espejo, durante el periodo 2011. [online]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/651/1/t-uce-0006-32.pdf> [accessed noviembre, 2011].
4. Phillip Dellinger; Mitchell Mlevy; Andrew Rhodes; Djillali Annane; Herwig Gerlach; Steven Mopal; Jonathan E Sevransky; Charles L Sprung; Ivor S Douglas; Roman Jaeschke; Tiffany M Osborn; Mark E Nunnally; Sean R Townsend; Konrad Reinhart; Ruth M Kleinpell; Derek Angus; Clifford S Deutschman; Flavia R Machado; Gordon D Rubenfeld; Steven A Webb; Richard J Beale; Jean-Louis Vincent; Rui Moreno;. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012. [online]. Disponible en: <http://www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/guidelines-spanish.pdf>
5. Jorge Roque E. 1. Uso racional de corticoides en el paciente con shock séptico. [online]. Rev Chil Pediatr 2010; 81 (1): 12-19
6. Alejandro Bruhn C., Ronald Pairumani M., Glenn Hernández P. Management of the septic shock patient. [rev. Med. Clin. Condes - 2011; 22(3) 293-301]
7. Ignacio Martínez Rodríguez, Carlos Alberto Rojas Borroto, Yamaris Calero Pérez, Lester Fleites Reyes, Yovaldy Barrios Cruz, Yunieski Cárdenas Rodríguez. Esteroides en sepsis grave y shock séptico aspectos polémicos. Mediciego. 2014; 20(2): 1 - 14.
8. Carlos Romero P., Rodrigo Cornejo R., Eduardo Tobar A., Ricardo Gálvez A., Osvaldo Llanos V., José Castro O. Reanimación protocolizada del shock séptico. [Online] Rev Hosp Clín Univ Chile 2008; 19: 127 – 141
9. Daniela Arriagada S., Alejandro Donoso F., Pablo Cruces R., Franco Díaz R. Shock séptico en unidad de cuidados intensivos enfoque actual en el tratamiento. [online].disponible en: Rev Chil Pediatr. 2015;86(4):224---235
10. Ferney Alexander Rodríguez, Adriana Isabel Henao, Susana Cristina Osorno, Fabián Alberto Jaimes. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en el servicio de urgencias de adultos. [online]. Acta Med Colomb 2008; 33: 139-149

11. Fontenla Miguel. Molini Walter. Antonini Marcos. Claudia Patricia López. 1. Manejo inicial de la sepsis severa y shock séptico en adultos. [online].2015. Disponible en: <http://www.hospitalneuquen.org.ar/wp-content/uploads/2015/11/guia-practica-clinica-sepsis-2015.pdf>
12. Annane D., Bellissant E., Bollaert P., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. Cochrane database of systematic reviews 2015, issue 12. Art. No.: cd002243. Doi: 10.1002/14651858.cd002243.pub3
13. María del Rocío Pérez Benitez. Juan José Sánchez Luque. Actualización de la sepsis en adultos. Código de sepsis. Curso experto universitario en abordaje al paciente en atención primaria. 2014 [online] Disponible en: http://dspace.unia.es/bitstream/handle/10334/3418/0607_P%C3%A9rez.pdf?sequence=3
14. Rosario Ruiz Domínguez, Max Gonzales Gallegos, Ximena Bernalsandova, Mauricio Rojas Valen. Frecuencia de insuficiencia suprarrenal en pacientes con infección grave e hipoproteinemia. [online]. Rev Soc Peru Med Interna 2010;vol 23 (2).
15. Hye Yun Park, Gee Young Suh, Jae-uk Song, Hong Seok Yoo, Jk Joon Jo, Tae Gun Shin, So Yeon Lim, Sookyoung Woo, Kyeongman Jeon. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: a retrospective observational study. [Online]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3396228/>
16. Alonso Salas, Carlos Vicente Juan Carlos, Gil Antonio J., Pintos Fuentes I., Quintilla Martínez J., Sánchez Díaz J. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. 2012. [online] Disponible en: http://seup.org/pdf_public/pub/consenso_sepsis_shock.pdf
17. Charles L. Sprung, M.D., Djillali Annane, M.D., Ph.D., Didier Keh, M.D., Rui Moreno, M.D., Ph.D., Mervyn Singer, M.D., F.R.C.P., Klaus Freivogel, Ph.D., Yoram G. Weiss, M.D., Julie Benbenishty, R.N., Armin Kalenka, M.D., Helmuth Forst, M.D., Ph.D., Pierre-Francois Laterre, M.D., Konrad Reinhart, M.D., Brian H. Cuthbertson, M.D., Didier Payen, M.D., Ph.D., and Josef Briegel, M.D., Ph.D., for the CORTICUS Study Group. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2008; 358:111-124
18. Minneci PC, Denas KJ, Banks SM, Eichaker PQ, Natansson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med 2004; 141: 47-56
19. Loza Vazquez A., León Gil I., León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en pacientes críticos, revisión. Med Intensiva, 2011; 35 (4): 236-245
20. M. P. Rodrigo Casanova, J. M. García Peña, V. Rodríguez, M. Ortega, L. Aguilera Celorrio. Sepsis grave y shock séptico. Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. 2007; 54:484-498
21. Juan A. Llompарт-Pou, Joan M. Raurich, Jordi Ibañez, María Riesco, José I. Ayestarán. Respuesta hemodinámica precoz a los corticoides en el shock séptico. Med Intensiva 2008; 32(8): 385-398

22. Jorge Blas Macedo. Trabajo de Revisión: Esteroides en sepsis y choque séptico. Un encuentro con ritos del pasado. Revista de la Soc Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Vol. XVI, Num. 2 / Mar.-Abr. 2002 pp 58-62.
23. O. Len Abad. Sepsis y shock séptico. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Medicine 2006; 9(49): 3211-3218.
- 24.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Alex Vinicio Yagual Bedoya**, con C.C: # **0927087585** autor/a del trabajo de titulación: “**Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015**” previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 27 de septiembre de 2016

Nombre: **Alex Vinicio Yagual Bedoya**

C.C: 0927087585



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Hernán Andreé Mena Ruidíaz**, con C.C: # **0926093972** autor/a del trabajo de titulación: “**Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015**” previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 27 de septiembre de 2016

Nombre: **Hernán Andreé Mena Ruidíaz**

C.C: 0926093972

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	"Beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015"		
AUTOR(ES)	Hernán Andreé Mena Ruidíaz Alex Vinicio Yagual Bedoya		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Diego Vásquez Cedeño		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Medicas		
CARRERA:	Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Medico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	27 de septiembre de 2016	No. PÁGINAS:	DE 54
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Critica, Medicina Interna		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Sepsis, shock séptico, shock séptico refractario, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SIRS, hidrocortisona, vasopresores.		

RESUMEN/ABSTRACT

OBJETIVO: Determinar el beneficio del uso temprano de hidrocortisona en de los pacientes con diagnóstico de shock séptico refractario, ingresados en las salas de cuidados críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (Observación C, Observación D y UCI), durante el periodo comprendido desde Enero del 2013 hasta Diciembre del 2015.

INTERVENCIONES: Se obtuvo datos de 1217 pacientes diagnosticados con shock séptico, en cuales se analizaron los criterios de inclusión y exclusión en relación a los parámetros hemodinámicos y química sanguínea del sujeto.

RESULTADOS: En este estudio se analizaron 1217 pacientes diagnosticados con shock séptico, se determinaron los criterios de inclusión y exclusión en relación a los parámetros hemodinámicos y química sanguínea, donde se obtuvieron 423 pacientes de los cuales a solo 50 se le administró hidrocortisona. Este análisis determinó que la dosis de fármaco administrado que presento mayor efectividad fue la de 100MG IV C12H con un 37.5% de los 16 individuos con resultados parcialmente favorables, a pesar de obtener un valor estadísticamente no significativo ($p=0.661$) en relación a la eficacia basada en la dosis. Además se obtuvo un resultado estadísticamente significado con relación al pH y bicarbonato analizado 24 horas después de la administración del esteroide, realizado con la prueba de corrección de Bonferroni.

CONCLUSION: En este estudio se demostró que los valores de la PAM mejoraron posterior al uso del corticoide y por ende, los parámetros metabólicos (pH y bicarbonato sérico) tuvieron una mejoría parcial, significativa, con la administración del uso de hidrocortisona así mismo que la dosis con mayor eficacia parcial fue la de 100MG IV C12H, pero debido a la poca cantidad de sujetos analizados el estudio debería repetirse con una muestra superior.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0981115178 0991117368	E-mail: hernandree_mena@hotmail.com alexayagual19@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vasquez Cedeno , Diego Antonio	
	Teléfono: 0982742221	
	E-mail: diegoavasquez@gmail.com	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		