



BMJ Open is committed to open peer review. As part of this commitment we make the peer review history of every article we publish publicly available.

When an article is published we post the peer reviewers' comments and the authors' responses online. We also post the versions of the paper that were used during peer review. These are the versions that the peer review comments apply to.

The versions of the paper that follow are the versions that were submitted during the peer review process. They are not the versions of record or the final published versions. They should not be cited or distributed as the published version of this manuscript.

BMJ Open is an open access journal and the full, final, typeset and author-corrected version of record of the manuscript is available on our site with no access controls, subscription charges or pay-per-view fees (<http://bmjopen.bmj.com>).

If you have any questions on BMJ Open's open peer review process please email info.bmjopen@bmj.com

BMJ Open

Efficacy and Safety of Dynamic Arterial Elastance for Vasopressor Support Weaning in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2024-086388
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	13-Mar-2024
Complete List of Authors:	Alvarado Sánchez , Jorge Iván ; National University of Colombia, ; Montañez-Nariño, Andrea; Fundacion Santa Fe de Bogota Cárdenas-Bolivar, Yenny; Fundacion Santa Fe de Bogota Stozitzky-Ríos, Maria; Fundacion Santa Fe de Bogota Mora Salamanca, Andrés Felipe; Hospital Universitario de la Fundacion Santa Fe de Bogota, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Keywords:	INTENSIVE & CRITICAL CARE, Clinical Trial, Adult intensive & critical care < INTENSIVE & CRITICAL CARE

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 1 Efficacy and Safety of Dynamic Arterial Elastance for Vasopressor
2 2 Support Weaning in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled
3 3 Trial Protocol

5 5 Jorge Iván Alvarado-Sánchez^{1, 2} (ORCID: 0000-0003-4320-3150)

6 6 Email: jjalvarados@unal.edu.co

7 7 Andrea Valentina Montañez-Nariño¹ (ORCID: 0009-0004-4214-2928)

8 8 Email: montanez.andreav@gmail.com

9 9 Yenny Rocio Cárdenas-Bolívar¹ (ORCID: 0000-0001-5498-3960)

10 10 Email: yenny.cardenas@fsfb.org.co

11 11 María Valentina Stozitzky-Ríos¹ (ORCID: 0009-0002-2182-3228)

12 12 Email: valentinastozitzky@gmail.com

13 13 Andrés Felipe Mora-Salamanca¹ (ORCID: 0000-0003-1509-0080)

14 14 Email: af.mora1963@uniandes.edu.co

16 16 1. Department of Intensive Care, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá,
17 17 Colombia.

18 18 2. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universidad Nacional de
19 19 Colombia, Bogotá, Colombia.

22 Corresponding author: Jorge Iván Alvarado-Sánchez: jialvarados@unal.edu.co

23 Word count: 3582 words

24 Word count (abstract): 251 words

For peer review only

ABSTRACT

Introduction

The dynamic arterial elastance (EaDyn) has been explored as a predictor of vasopressor weaning, yet its application as a hemodynamic tool for weaning vasopressors remains unexplored in septic patients. Therefore, our study aims to assess the effectiveness and safety of EaDyn in weaning patients from vasopressor support within a clinical context.

Methods and Analysis

This pragmatic single-center controlled clinical trial will take place at Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Adult patients diagnosed with septic shock according to the Sepsis-3 criteria and a Sequential Organ Failure Assessment score ≥ 4 will be include. A total of 114 patients (57 per group) will undergo conventional critical care monitoring, and vasopressor support weaning will be initiated based on EaDyn or mean arterial pressure, depending on the assigned group. Our primary outcome is the difference between the duration of vasopressor support between the EaDyn and MAP groups.

Participants and statisticians performing the statistical analysis will be blinded to the group allocation. Dependent and independent variables will be analyzed through univariate and multivariate statistical tests. Since we will perform three repeated measurements for analysis, we will implement a Bonferroni post hoc correction. Additionally, Cox regression and Kaplan–Meier analyses will be conducted to address objectives related to time.

Ethics and Dissemination

This study was approved by the Ethics Committee at Fundación Santa Fe de Bogotá (CCEI-16026-2024). Written informed consent will be obtained from all participants. Results will be disseminated through publication in peer-reviewed journals and presentations at national and international events.

Trial registration number

NCT06118775

Keywords

Dynamic Arterial Elastance, Vasoconstrictor Agents, Critical Care, Hemodynamics, Randomized Controlled Trial, Colombia

Strengths and limitations of this study

- Dynamic arterial elastance (EaDyn) is a promising hemodynamic tool that might reduce the duration of vasopressor support in septic shock patients.
- No previous clinical trials have investigated the use of EaDyn during the process of weaning vasopressors in septic shock patients, making this the first clinical trial.
- Due to the nature of the intervention, blinding the clinical staff during the vasopressor support weaning is not feasible.
- Since this is a single-center trial and multinational trials are required to confirm our results.

111 INTRODUCTION

112
113 Arterial load assessment is an intricate process influenced by various factors,
114 encompassing pulsatile and steady components dependent on hemodynamic
115 variables. Systemic vascular resistance and mean arterial pressure (MAP) align with
116 the steady component, while arterial variables (impedance, elastance, compliance,
117 and wave reflection) contribute to the pulsatile component [1]. The resulting MAP
118 reflects the dynamic interplay between cardiac and arterial elements. Under typical
119 conditions with preload dependence, stroke volume variation (SVV) correlates with
120 pulse pressure variation (PPV), leading to dynamic arterial elastance (EaDyn)
121 approaching [2–6].

122 Remarkably, the EaDyn operational performance acts as a predictor of a MAP
123 increment after a fluid challenge in hypotensive critically ill patients, especially when
124 arterial compliance is fixed and decreases with norepinephrine use [6]. However, the
125 predictive efficacy of EaDyn diminishes in surgical patients without frequent
126 norepinephrine use and with potentially high or normal arterial compliance [6].
127 Additionally, exploring the correlation between the EaDyn and arterial compliance
128 aids in evaluating its ability to predict the MAP during the weaning process in critically
129 ill adult patients [7,8].

130 Importantly, EaDyn is correlated with the vascular waterfall (VW), a pressure
131 essential for maintaining tissue perfusion during periods of low blood flow, and the
132 critical closing pressure (CCP), the arterial pressure at which blood flow is halted
133 due to arteriole occlusion [9,10]. Augmenting VW and the CCP, facilitated by
134 norepinephrine administration, contributes to improved tissue perfusion [9,11]. In line
135 with these findings, EaDyn has emerged as a variable that elucidates the intricate
136 relationship between cardiac function and arterial load, outlines the effects of
137 hemodynamic treatment on arterial load, and reveals hemodynamic coherence.
138 Substantiating this assertion a clinical trial, using EaDyn as a hemodynamic tool for
139 vasopressor weaning, demonstrated a reduced duration of vasopressor support,
140 shorter hospital stays, and a lower incidence of renal failure in cardiovascular
141 patients [12,13]

142 However, the application of EaDyn as a hemodynamic tool for vasopressor support
143 weaning has not been assessed in septic patients. Therefore, the objective of our
144 study is to evaluate the efficacy and safety of EaDyn for weaning patients from
145 vasopressor support in the intensive care unit (ICU). We will compare EaDyn against
146 MAP for vasopressor weaning since the latter is the tool traditionally used to guide
147 the vasopressor weaning in the ICU context.

Objectives

The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of using EaDyn as a tool for vasopressor support weaning in patients with septic shock compared to a control group. Secondary objectives include to compare the following variables between the EaDyn-based against the MAP-based vasopressor support weaning group:

- The duration of vasopressor support.
- The cumulative dose of norepinephrine between the study groups.
- The arterial lactate concentrations before and after weaning.
- The incidence of acute renal failure.
- The length of hospital stay.
- The length of ICU stay.
- Mortality.
- The requirement of renal replacement therapy.
- The incidence of adverse events.

METHODS AND ANALYSIS

This manuscript was elaborated in accordance with the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) [14]. An extended version of this protocol in Spanish (v.4.1 – 11/mar/2024) can be consulted as the online supplementary material 1. Likewise, the SPIRIT 2013 checklist can be consulted as the online supplementary material 2.

Public involvement and data availability

No members of the public or patients were involved in the research question, the design, or the preparation of this manuscript. We considered that patient and public involvement was not feasible or appropriate for the design of this protocol since it involves procedures and measurements exclusively applied in the ICU for a relatively short time.

Study design and setting

A pragmatic parallel single-center (Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia) controlled clinical trial will be conducted with two groups of patients. In the first group, named "EaDyn weaning arm," the dynamic arterial elastance will be used as a tool for weaning from vasopressor support (experimental group). In the second group, named the "MAP weaning arm", the mean arterial pressure will be used (control group) (Fig. 1). Patients will be randomly assigned to one of the two groups using computer-generated random numbers.

The eligibility criteria

Adult patients diagnosed with septic shock according to the Sepsis-3 criteria [15] and a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ≥ 4 . To be included, patients must also be monitored with a transpulmonary thermodilution (TPTD) monitor.

Inclusion criteria

- ≥ 18 years of age.
- Admission to the ICU.
- Septic shock defined according to the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).
- Hypotension requiring vasopressor support to maintain a MAP ≥ 65 mmHg.
- SOFA score ≥ 4 .
- Vasopressor support duration ≥ 4 hours.

Exclusion criteria

- Pregnant individuals.
- Hemodynamic instability due to cardiac arrhythmias.
- Requiring two or more vasopressors.
- Requiring inotropic drug administration.
- Right heart failure.
- Hepatic cirrhosis.
- Kidney or liver transplant.
- High probability of mortality within 24 hours, according to medical judgment.

Interventions

Patients will be continuously monitored as usual in an ICU scenario (electrocardiograms, pulse oximetry, invasive blood pressure, and measurement of cardiac output [CO] using TPTD). We will not constrict any medical intervention that the patient requires, hence all monitoring, surgical or drug intervention different from the study exclusion criteria does not interfere with the participant recruitment nor the vasopressor weaning process. All patients will undergo daily echocardiographic evaluation. Patients sustaining a MAP $\geq$ 75 mmHg for 30 minutes or more will begin weaning from vasopressor support.

Once vasopressor support weaning is indicated by the clinical team, an assessment of the preload dependency of the patient must be performed by a passive leg rising (PLR) test for 90 seconds. Preload-dependence is defined as a CO increase equal to or greater than 15% after a PLR test [16]. Vasopressor weaning will begin after a fluid challenge (infusing 250 ml of isotonic crystalloid solution) is administered to preload-dependent patients. Otherwise, preload independent patients will be weaned immediately. This strategy applies for both groups (experimental and control groups). The norepinephrine dose will be gradually reduced (0.02 mcg/kg/min every 30 minutes) (Fig. 2 & 3).

In the experimental group, the patient will be weaned according to the EaDyn value. Vasopressor weaning can continue as long as the EaDyn is equal to or greater than 0.90. However, if the value drops to less than 0.90, the weaning process stops, and the norepinephrine dose is restored to the last dose at which the EaDyn value was $\geq$ 0.90. Regardless of the EaDyn value, any patient whose MAP falls below 50 mmHg will be retired from the study. However, if the MAP is between 50 mmHg and 69 mmHg, a fluid challenge must be administered (250 mL of an isotonic crystalloid) before continuing the weaning (Fig. 2).

The vasopressor weaning will continue in the control group as long as the MAP remains above or equal to 70 mmHg. If the MAP falls between 50 and 69 mmHg, the preload dependence will be reassessed. If preload-dependence is confirmed, a new fluid challenge will be performed; the vasopressor weaning will be halted, and the vasopressor dose will be restored to its previous value. The weaning process can continue as long as the patient's MAP does not fall below 50 mmHg. In that case, the patient will be retired from the study (Fig. 3).

Participant withdrawal

Study participants will be withdrawn from the study in the following scenarios:

- Serious adverse events: If a participant experiences a serious adverse event related to the vasopressor weaning process (any group), they may be

withdrawn for safety reasons. Adverse events include hypotension (MAP $\leq$ 50 mmHg for more than 10 minutes), cardiac arrhythmias leading to hemodynamic instability and neurological or respiratory pattern deterioration.

- Health complications: If a participant develops a health condition *de novo* that might affect the weaning process (e.g., acute myocardial infarction, pulmonary embolism, intracerebral hemorrhage, cardiac dysfunction requiring inotropic support, requiring a vasopressor other than norepinephrine) they will be withdrawn from the study.
- Revocation of informed consent: Participants and their legal representatives have the right to revoke previously given consent to participate in this trial at any time. Patient's medical care will not have any repercussions.
- Early discontinuation of the trial: If early evidence indicates that EaDyn is or is not beneficial for vasopressor weaning in septic shock patients, the study will be stopped, and the best weaning strategy will be offered to all patients. Similarly, if early evidence suggests that EaDyn-based weaning is harmful, the study will be discontinued.
- Transference to another healthcare institution.

Adherence strategies

To improve adherence to the protocol among the clinical staff, we will use educational strategies in combination with audits, feedback, and reminders in the ICU setting. We will train nurses and physicians regarding the informed consent process, the eligibility of the study participants and both weaning strategies. We will conduct a pilot study to understand the challenges of the study protocol implementation and to verify the understanding of each process and the study forms. Based on the pilot study results, we could modify the initial forms, tools and algorithms proposed. Additionally, we will evaluate the adherence to the weaning process among the nursing personnel through an electronic reporting system, where they will also record the weaning process data. We will communicate with the clinical staff to divulgate these results, provide general or personal feedback, and receive feedback from their protocol implementation experience. If necessary, we will provide personal or topic-specific training to the clinical staff and research team. Once everyone is ready to recruit the first participant, we will put study reminders in the participant's room and provide digital and paper-printed algorithms to the nursing personnel. Additionally, we will provide to the clinical staff a 24-hour available phone

number if they have any questions regarding the trial. We will verify the adherence to the weaning process using the aforementioned electronic system and, if necessary, provide additional general or personal training and feedback.

Outcomes

We will collect the following baseline (before vasopressor support weaning) variables: demographic data (e.g., age, sex), ICU of admission (cardiovascular, sepsis/respiratory, neurologic, postoperative and burn), vital signs (e.g., heart rate, MAP), CO, main diagnosis, SOFA score, comorbidities, norepinephrine support duration (hours), total fluids administered, requirement of kidney replacement therapy, development of acute kidney injury (AKI), staging of AKI, lactate, creatinine and diuresis.

Primary outcome

The difference in the duration of vasopressor support, defined as the time (time to event; hours) from initiation to complete withdrawal from vasopressor support, between the experimental and control groups is our main outcome. We selected this outcome because it directly compares EaDyn against MAP efficacy for vasopressor support weaning.

Secondary outcome

We will also measure differences between the experimental and control groups regarding the following outcomes (at the end of the vasopressor weaning or hospital stay):

- Vasopressor dose (cumulative dose)
- Fluid therapy (cumulative amount of isotonic crystalloid administered)
- SOFA score (change from baseline)
- MAP (value at each time point)
- Diuresis (Cumulative amount)
- Length of ICU stay (final value, days)
- Length of hospital stay (final value, days)
- Hospital mortality (time until the event)
- Adverse effects (cumulative amount of severe hypotension [MAP $\leq$ 50 mmHg], target organ damage [brain, heart])

Exploratory outcomes

We will explore the following outcomes related to weaning from vasopressor support:

- CO (value at each time point)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Arterial blood lactate (change from baseline)
- Incidence of acute renal failure (final value)
- Incidence of kidney replacement therapy (final value)

Participant timeline

Clinical variables will be collected at four specific time points: four hours after initiating vasopressor support, at the beginning of vasopressor weaning, upon completion of vasopressor weaning and at hospital discharge. Hospital-related outcomes will be recorded upon patient discharge or death (Fig. 1 & Table 1).

TPTD calibration equipment

The CO measuring equipment will be calibrated using TPTD by administering three boluses of 15 ml of isotonic crystalloid solution to patients weighing less than 100 kg. In patients weighing 100 kg or more, three boluses of 20 ml each will be administered. This calibration will be carried out every 4 hours or after three successful adjustments in the dose of norepinephrine (either increasing or decreasing the dose). The cardiac index (CI) will be calculated as the CO divided by the total body surface area. The EaDyn is defined as the ratio between PPV and SVV (PPV/SVV) and will be averaged from three successive values obtained over a 2-minute period.

Sample size

The sample size estimation was based on the results published by Ibarra-Estrada and colleagues [17]. They found that the mean duration of vasopressor support in septic shock patients was 97 (± 69) hours. Considering a 24-hour reduction as clinically important, given an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.8, we estimated the sample size according to the following formula:

$$n0 = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2}{d^2}$$

Where *n0* is the sample size, *Zα* is the z value for a one-tailed alpha error of 0.05 (1.64), *Zβ* is the z value for a beta error of 0.80 (0.842), *S* is the standard deviation (69 hours), and *d* is the desired difference to detect (24 hours). By replacing these values in the formula, a total of 103 patients are required to answer the main

objective. Considering a 10% loss, 114 patients will be recruited, for a total of 57 patients per group.

Table 1. Measurements per follow-up points.

	After initiating VS (T1)	Beginning of VS weaning (T2)	Completion of VS weaning (T3)	After hospital discharge (T4)
Demographic characteristics	X			
Clinical characteristics	X			
SOFA score	X	X	X	
Vital signs	X	X	X	
Cardiac output	X	X	X	
VS duration (hours)	X	X	X	
total NE administered (mg)				X
VS dose (cumulative dose)	X	X	X	
Fluids administered	X	X	X	
NE dose (mcg/kg/min)	X	X	X	
EaDyn	x	X	X	
MAP	X	X	X	
Lactate	X	X	X	
Diuresis	X	X	x	
Renal-related outcomes	X	X	X	X
ICU stay				X
Hospital stay				X
Mortality				X
Adverse events		X	X	X

EaDyn: Dynamic arterial elastance; ICU: intensive care unit; MAP: Mean arterial pressure; NE; Norepinephrine; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VS: Vasopressor support.

361

362 **Recruitment and allocation**

363 During 2023, our ICU admitted 105 septic shock patients according to the ICD-10
364 codes registered in the electronic medical records system. However, we expect to
365 recruit approximately 40 patients per year, given that some patients are not eligible
366 (patients who do not meet the inclusion or exclusion criteria and patients or legal
367 representatives who do not give or revoke previously given consent to participate in
368 the study).

369 Study participants will be randomly allocated to each group. The allocation
370 sequence, through unrestricted randomization, will be generated into computer-
371 generated random numbers, which will be recorded in sequentially numbered,
372 opaque, sealed envelopes by a central randomization office. These envelopes will
373 open exclusively after an eligible participant has been recruited, and the envelope
374 will be irreversibly assigned to the study participant (the participant details will be
375 written in the envelope). The process will be monitored and recorded by at least two
376 individuals (ICU staff or study researchers). Due to the nature of our study, which
377 involves real-time evaluation of hemodynamic variables, it is not feasible to blind
378 medical staff to the patient's allocated group. However, a rigorous blinding process
379 has been established for the statistical analysis, which will be carried out by an
380 independent researcher who is blinded to each participant's group assignment.
381 Additionally, the study participants will also be blinded.

382

383 **Data collection and management**

384 The data will be collected at four time points (Table 1). The case report form (CRF)
385 will not include any personal data, and every study participant will be given a
386 randomized identification number to anonymize the data. The CRF included
387 demographic and clinical variables (information from T1) and information already
388 registered in the institutional electronic medical records system. Information from
389 time points 1 and 2 will be recorded electronically in Microsoft Forms since
390 hemodynamic data must be recorded every 15 minutes for as long as the weaning
391 of the vasopressor support lasts. Data from the last time point (T4), like T1, will be
392 extracted from the medical records system.

393 Both teams (clinical and research team) will be trained regarding the proper filling
394 out of the CRF and other study documents, which can be consulted as the online

supplementary material 3. Similarly, clear collection procedures will be established to ensure consistency in data collection among the teams. For instance, we will implement the following strategies:

- Data verification: Two clinical team members will verify extreme or outlier values during the vasopressor weaning process.
- Electronic CRF: Using an electronic CRF and other study forms, we will capture the hour and date related to each specific study time point, allowing monitoring the adherence to the study protocol.

In case patients revoke their informed consent, we will ask them about the reason for not continuing the study. Similarly, if the patient is retired or deviates from the study protocol for any other reason, we summarize that information and publish it in the final report and scientific paper. Nonetheless, we will perform an intention-to-treat analysis and a sensitivity analysis that includes patient data until the patient revokes consent or deviates from the protocol.

Data management

Data collected in the CRF will be recorded in an electronic CRF in REDCap using the randomized identification number given to each study participant. Information on interest registered in the institutional electronic medical records system will be extracted and inserted into the electronic case report form in REDCap. Information registered in Microsoft Forms will also be stored in REDCap.

We will implement the following strategies to guarantee data quality and reliability:

- Data entry checking: Verification of the consistency, incongruity, reliability, outliers and missing data of the CRF data at the time of data entry in REDCap.
- Double data entry: Two independent researchers will enter the data. We compared the resulting databases to identify discrepancies.

Statistical analysis

Individuals performing the statistical analysis will be blinded to the group allocation. The normality of the quantitative variables will be assessed by the Shapiro–Wilk test. Normal distributed variables will be presented as the means (standard deviations), and non-normal distributed variables will be presented as medians (interquartile ranges). Qualitative variables will be reported as frequencies and proportions.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Dependent and independent variables will be analyzed through univariate and multivariate statistical tests. Variables associated with the intervention, or the outcome (univariate analysis $p \leq 0.2$) will be included in the multivariable analysis.

Univariate analysis will be performed using Student's t test or the Mann–Whitney U test for quantitative variables and the chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables. We established a statistical significance level of $P < 0.05$ for the primary endpoints. Since we will perform three repeated measurements for analysis, we will implement a Bonferroni post hoc correction, where the threshold for statistical significance will be adjusted to $P < 0.0167$ ($0.05/3$).

Additionally, Cox regression and Kaplan–Meier analyses will be conducted to address objectives related to time. The statistical analysis will be performed by a statistician using R software.

ETHICS AND DISSEMINATION

Ethics

This study was approved by the Ethics Committee at the Fundación Santa Fe de Bogotá on February 8, 2024 (CCEI-16026-2024). Protocols and amendments will be submitted to the Ethics Committee. Once approved, we will update the clinicaltrials.org registration (NCT06118775) and submit the amendments to this journal. Likewise, amendments will be communicated to researchers, clinical staff, and study participants.

The Ethics Committee is auditing the study twice a year, and progress will be reported every three months. Interim analyses will also be performed by the Ethics Committee, who will determine if the trial should be suspended or terminated, taking into account protocol deviations and adverse events. Nonserious adverse events will be reported every month, and serious adverse events will be reported by the main investigator to the Ethics Committee immediately (no more than 24 hours after identifying the event).

We designed and will conduct this study in accordance with the Helsinki Declaration [18] and the Colombian legislation (Resolución No. 8430 de 1993) [19]. Similarly, we are committed to following the fundamental principles of the Belmont Report [20], which include respect for study participants, beneficence, and justice.

ICU physicians will be trained to obtain informed consent from eligible study participants or legal representatives. This study requires written informed consent

which will be obtained after the ICU physician checked the inclusion and exclusion criteria and explained the purpose, intervention, duration, benefits, risks, confidentiality measures, and contact information of the study to the study participants or their legal representatives. The ICU physician will also explain that participation is voluntary and without any detriment regarding the quality of medical care in case of not participating or withdrawing their consent at any time during the study. No compensation will be given to the study participants. Nonetheless, patients with adverse events or medical complications in any group will receive complete medical assistance. The written informed consent (in Spanish) can be found as the online supplementary material 4.

Personal data collected from study participants will be protected under confidentiality and personal data processing clauses stated in the Colombian legislation (Ley No. 1581 de 2012) [21]. As mentioned above, the collected data will be recorded and stored in REDCap. The study researchers have exclusive access to the information maintained in REDCap. Additionally, the data will be anonymized, preventing the identification of individuals. Third parties (data analysts, outcome assessors, and research auditors, among others) will only have access to anonymized datasets. However, the final trial dataset will be exclusively available for the research team. After trial completion, the datasets and all documentation related to the study will be stored for 20 years as stated in the Colombian legislation (Resolución No. 2378 de 2008) [22].

Dissemination

We are committed to complete and transparent publication of any study results, either positive or negative. Once the data will be analyzed, the results will be published in a peer-review journal and will be presented at Colombian and international events.

We will include as authors every individual who fulfill the criteria and recommendations proposed by McNutt and colleagues [23]. Once the manuscript is prepared, we will submit it to American Journal Experts for grammar, style and spell checking. No other services will be used for manuscript enhancement.

Trial status

We are currently training the ICU staff on the vasopressor support weaning process. Additionally, we are divulgating the study among the ICU clinical staff. We have not yet recruited the first patient.

1
2
3 500
4
5 501
6
7 502
8
9 503
10
11 504
12 505
13 506
14 507
15 508
16 509
17
18
19
20 510
21
22 511
23 512
24
25 513
26
27 514
28
29 515
30
31 516
32 517
33
34 518
35
36 519
37
38 520
39
40 521
41
42 522
43
44 523
45
46 524
47
48 525
49
50 526
51
52 527
53
54 528
55
56
57
58
59
60

Footnotes

Contributors: All authors contributed to the conception and design of the study. AVMN will be the clinical trial coordinator. JIAS and AFMS will enroll study participants. All authors will conduct the randomization and allocation. AVMS and AFMS will perform the follow-up. JIAS will write the final manuscript. AFMS and AVMN contributed to the critical revision of the manuscript. All the authors reviewed this protocol and agreed on its publication.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests: None declared.

Patient and public involvement: Patients or the public were not involved in the design, conduct, reporting, or dissemination of the research.

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References

- 1 Westerhof N, Lankhaar J-W, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47:131–41.
- 2 Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care.* 2011;15:R15.
- 3 Pinsky MR. Defining the boundaries of bedside pulse contour analysis: dynamic arterial elastance. *Crit Care.* 2011;15:120.
- 4 Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, *et al.* Unveiling the Significance of Dynamic Arterial Elastance: An Insightful Approach to Assessing Arterial Load in an Endotoxin Shock Model. *Shock.* Published Online First: 30 August 2023. doi: 10.1097/shk.0000000000002213
- 5 Monge García MI, Jian Z, Hatib F, *et al.* Dynamic Arterial Elastance as a Ventriculo-Arterial Coupling Index: An Experimental Animal Study. *Front Physiol.* 2020;11:1–16.
- 6 Zhou X, Pan W, Chen B, *et al.* Predictive performance of dynamic arterial elastance for arterial pressure response to fluid expansion in mechanically ventilated hypotensive adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care.* 2021;11:119.
- 7 Bar S, Levie F, Abou Arab O, *et al.* Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth.* 2018;121:534–40.
- 8 Guinot P-G, Bernard E, Levrard M, *et al.* Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care.* 2015;19:1–7.
- 9 Andrei S, Bar S, Nguyen M, *et al.* Effect of norepinephrine on the vascular waterfall and tissue perfusion in vasoplegic hypotensive patients: a prospective, observational, applied physiology study in cardiac surgery. *Intensive Care Med Exp.* 2023;11:52.

1
2
3 563 10 Bar S, Nguyen M, Abou-Arab O, *et al.* Dynamic Arterial Elastance Is
4 564 Associated With the Vascular Waterfall in Patients Treated With
5 565 Norepinephrine: An Observational Study. *Front Physiol.* 2021;12. doi:
6 566 10.3389/fphys.2021.583370
7
8
9 567 11 Maas JJ, De Wilde RB, Aarts LP, *et al.* Determination of vascular waterfall
10 568 phenomenon by bedside measurement of mean systemic filling pressure and
11 569 critical closing pressure in the intensive care unit. *Anesth Analg.*
12 570 2012;114:803–10.
13
14
15 571 12 Guinot P-G, Huette P, Bouhemad B, *et al.* A norepinephrine weaning
16 572 strategy using dynamic arterial elastance is associated with reduction of
17 573 acute kidney injury in patients with vasoplegia after cardiac surgery: A post-
18 574 hoc analysis of the randomized SNEAD study. *J Clin Anesth.*
19 575 2023;88:111124.
20
21
22 576 13 Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, *et al.* Monitoring dynamic arterial
23 577 elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment
24 578 in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized
25 579 trial. *Intensive Care Med.* 2017;43:643–51.
26
27
28 580 14 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* SPIRIT 2013 Statement: Defining
29 581 Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200.
30
31
32 582 15 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International
33 583 Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.*
34 584 2016;315:801.
35
36
37 585 16 Monnet X, Rienzo M, Osman D, *et al.* Passive leg raising predicts fluid
38 586 responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402–7.
39
40
41 587 17 Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, *et al.* Early adjunctive
42 588 methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial.
43 589 *Crit Care.* 2023;27:110.
44
45
46 590 18 World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310:2191.
47
48
49 591 19 Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá: Ministerio de Salud
50 592 1993.
51 593 <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RE>
52 594 [SOLUCION-8430-DE-1993.PDF](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RE) (accessed 26 June 2023)
53
54 595 20 Eckstein S. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the
55 596 protection of human subjects of research. *Manual for Research Ethics*

- 597 *Committees*. Cambridge University Press 2003:126–32.
598 <https://doi.org/10.1017/CBO9780511550089.028>
- 599 21 Congreso de la República. Ley 1581 de 2012. Bogotá: Congreso de
600 Colombia 2012.
601 <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49981>
602 (accessed 7 March 2024)
- 603 22 Ministerio de Protección Social. Resolución No. 2378 de 2008. 2008.
604 <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=31169&dt=S>
605 (accessed 7 March 2024)
- 606 23 McNutt MK, Bradford M, Drazen JM, *et al*. Transparency in authors'
607 contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication.
608 *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115:2557–60.
609

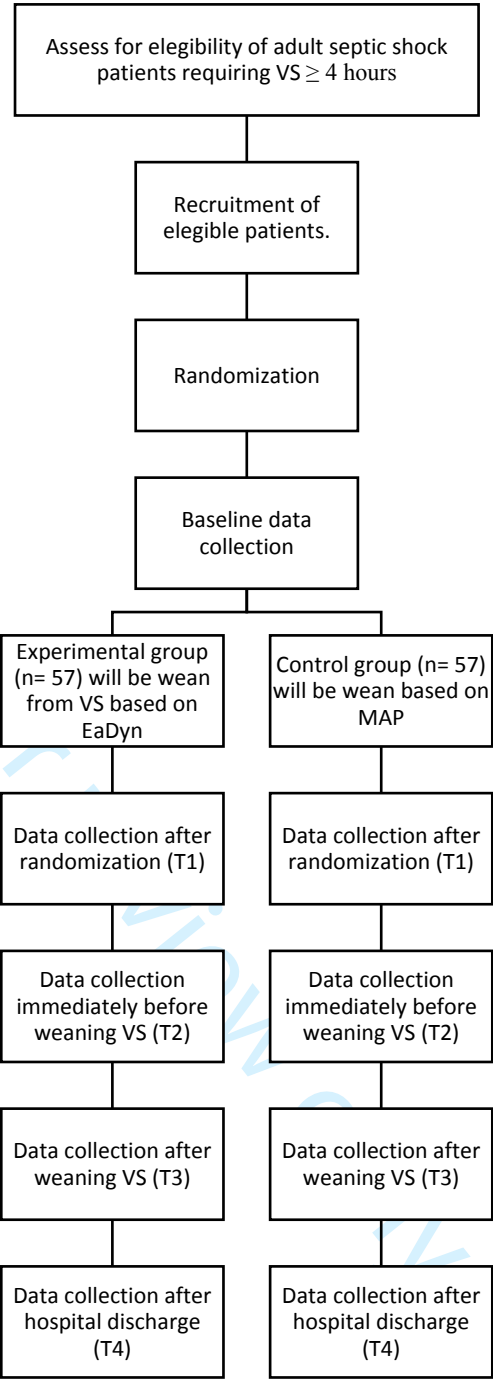


Figure 1. Flow diagram of the study. EaDyn: Dynamic arterial elastance; MAP: Mean arterial pressure; T: Time point; VS: Vasopressor support.

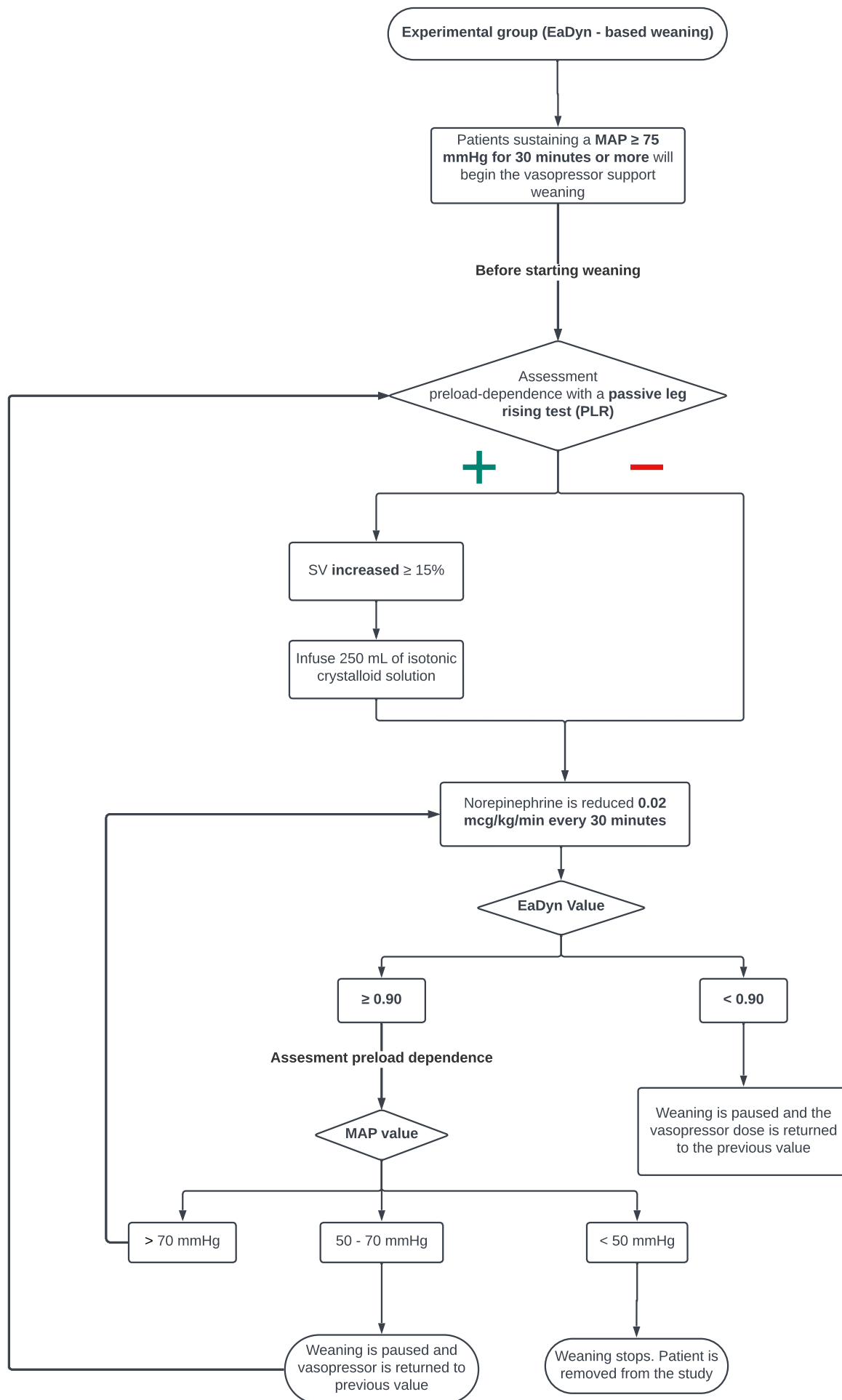


Figure 2

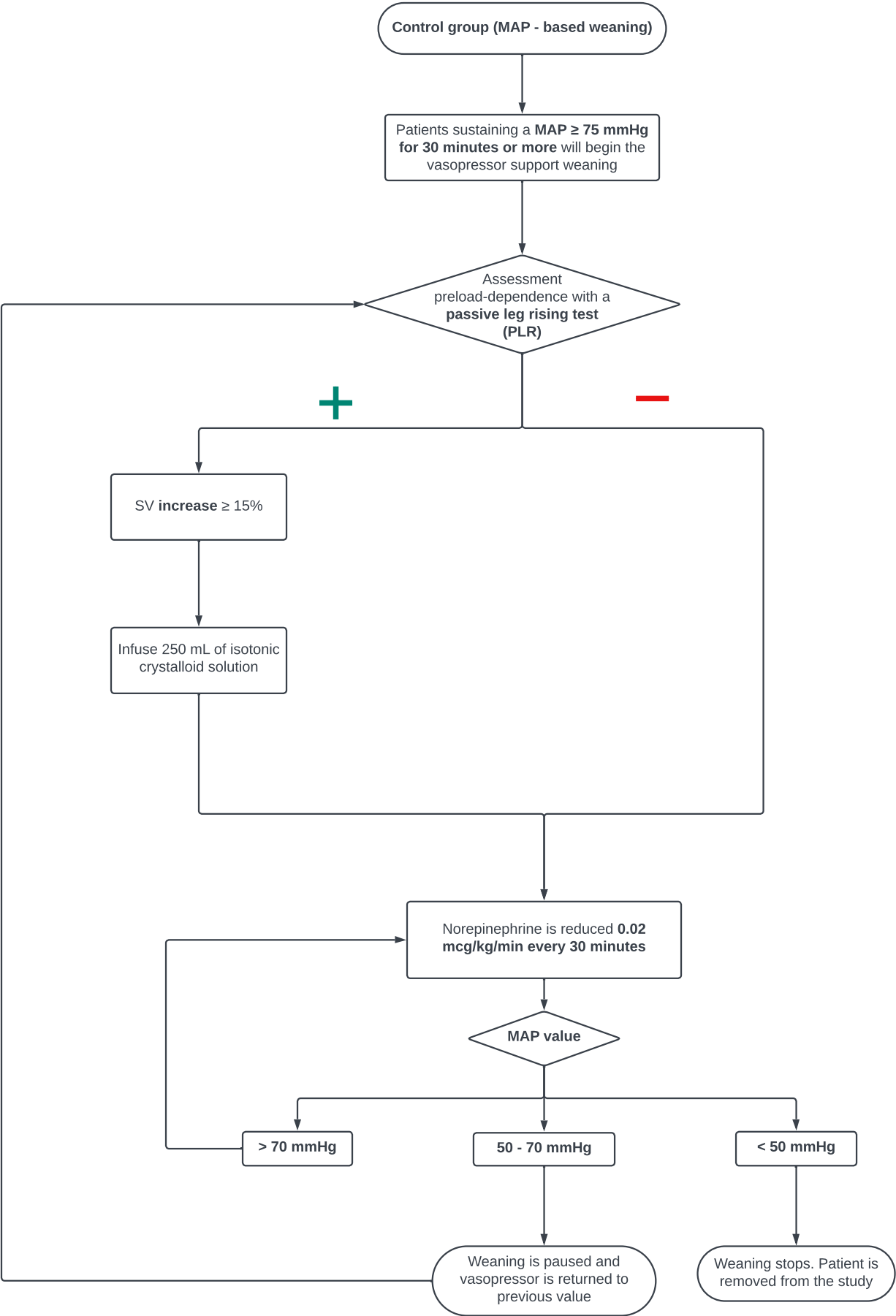


Figure 3

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.

Investigador principal / Universidad Nacional:

Jorge Iván Alvarado Sánchez

Médico anestesiólogo

Universidad Nacional

Correo: jjalvarados@unal.edu.co

Investigador principal / FSFB:

Yenny Rocío Cárdenas Bolívar

Médico intensivista

Departamento Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: yenny.cardenas@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Jorge Carrizosa

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: jorge.carrizosa@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Juliana Marín

Pg 1

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: juliana.marin@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Laura Castillo

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: Laura.castillo@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Lorena Moreno

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: lorena.oi.moreno@gmail.com

Investigador secundario / FSFB:

Carlos Mario Palomino

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: carlos.palomino@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Andres Ordoñez

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pg 2

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: andres.ordonez@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Maria Teresa García

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: maria.acevedo@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Natalia Garzón

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: natalia.garzon@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Cristian Orjuela

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: cristian.orjuela@fsfb.edu.co

Asistentes de investigación:

María Valentina Stozitzky Ríos

Magister en epidemiología

Departamento Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: valentinastozitzky@gmail.com

Pg 3

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.

Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



Andrea Valentina Montañez Nariño
Médico general
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: Montanez.andreav@gmail.com

Andrés Felipe Mora Salamanca
Magister en epidemiología
Departamento de Medicina Crítica y
Cuidado intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: andresmora2520@gmail.com



Tabla de contenido

1. Resumen del proyecto.....	pg 5
2. Planteamiento del problema y justificación	pg 8
3. Marco teórico y estado del arte	pg 9
4. Pregunta de investigación	pg 17
5. Objetivos	pg 18
6. Metodología	pg 18
7. Consideraciones éticas.....	pg 39
8. Trayectoria de los investigadores.....	pg 44
9. Presupuesto.....	pg 46
10. Cronograma de actividades.....	pg 46
11. Referencias bibliográficas.....	pg 47



1. Resumen del proyecto

TÍTULO	Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá
PATROCINADOR	Ninguno
ORGANIZACIÓN DE FINANCIACIÓN	No aplica
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	La pregunta de investigación se realizó siguiendo los criterios PICO: • P: Pacientes mayores de 18 años en destete de soporte vasopresor, con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 y SOFA $\geq$ 4, que tienen TDTP (termodilución transpulmonar). • I: Uso de elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina. • C: Uso de la presión arterial media como herramienta para el destete de norepinefrina. • O: Reducción en los días de soporte vasopresor.
OBJETIVO GENERAL	Evaluar la efectividad y seguridad del uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, en comparación con un grupo de control.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la duración de soporte vasopresor en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la dosis acumulada de norepinefrina en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Determinar el rendimiento operativo de la EaDyn para predecir el éxito del destete de norepinefrina en pacientes con choque séptico.
- Comparar la concentración de lactato arterial antes y después de destete en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la proporción de falla renal aguda, días de estancia hospitalaria, días estancia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad de los pacientes con choque séptico, y terapia de reemplazo renal en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como



	herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor. Realizar la caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes.
NÚMERO DE SUJETOS	57 pacientes por cada grupo.
CRITERIO DE SELECCIÓN DE SUJETOS	- Pacientes mayores de 18 años - Pacientes con choque séptico definidos según el tercer consenso internacional de sepsis como los pacientes que clínicamente presentan requerimiento de soporte vasopresor para mantener una PAM $\geq$ 70 mmHg o un nivel de lactato mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. - Pacientes que tengan soporte vasopresor durante un tiempo mayor o igual a 4 horas. - Uso de termodilución transpulmonar.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	- Mujeres embarazadas. - Arritmias cardíacas que provoquen inestabilidad hemodinámica. - Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico. - Falla cardíaca derecha. - Pacientes con cirrosis hepática - Pacientes que hayan recibido trasplante renal y/o hepático - Paciente con alta probabilidad de mortalidad en 24 horas según criterio médico



DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO	• Cada paciente durará en el estudio hasta que allá sido dado de alta completamente. • Duración del estudio a tres años o completar el tamaño de la muestra.
ESTADÍSTICA, PLAN PRIMARIO DE ANÁLISIS	El análisis se realizará por intención de tratar. Las variables cuantitativas serán presentadas como medias o medianas con desviación estándar o rango intercuartílico según sea lo adecuado. Las variables categóricas serán presentadas como proporciones o porcentajes. Se realizará una regresión Cox y un análisis de Kaplan Meier para responder a los objetivos relacionados con el tiempo.

2. Planteamiento del problema y justificación

La elastancia se define como los cambios de presión secundarios a los cambios de volumen (1). La elastancia arterial dinámica (EaDyn) es una variabilidad que inicialmente se consideraba una representación del tono arterial del paciente. Actualmente, se considera que la EaDyn no es solo una variable del tono arterial, sino un índice que refleja el funcionamiento en conjunto del sistema cardiovascular (2). Adicionalmente, ha demostrado ser un adecuado predictor de aumento de la PAM posterior a la administración de líquidos endovenosos a pacientes dependientes del volumen de precarga.

Existen diversos estudios que evalúan el uso de EaDyn como predictor de eficacia del destete de soporte vasopresor en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular con síndrome vasopléjico, en donde se ha encontrado una menor tasa de presentación de lesión renal aguda dada una mayor efectividad al determinar el retorno de la



vasoreactividad del paciente. Asimismo, el uso de la EaDyn como variable hemodinámica en la UCI para destete de soporte vasopresor se asoció con menor duración de este, una menor dosis acumulada de norepinefrina y menos días de estancia en la UCI en pacientes con postoperatorio de cirugía cardiovascular. Se infiere que la corta duración del tratamiento con vasopresor no presentó una asociación en empeoramiento de los parámetros de perfusión (diuresis, concentración sérica de lactato, ScvO₂ y el puntaje SOFA) o un mayor volumen de líquidos suministrados. Cabe resaltar que, el estudio realizado por Guinot y colaboradores en 2017 es el primero en validar el uso de EaDyn como parámetro hemodinámico capaz de optimizar el tratamiento con norepinefrina en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular. Si bien se comprobó la utilidad de la EaDyn en estos casos, los valores y el uso de este parámetro en situaciones como choque séptico o sepsis carecen de estudios clínicos hoy en día, por lo que los desenlaces mencionados anteriormente no son extrapolables en su totalidad a los pacientes con choque séptico.

3. Pregunta de investigación

En pacientes mayores de 18 años que estén en destete de soporte vasopresor que tenga TDTP (termodilución transpulmonar) con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 con SOFA ≥ 4 , el uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina en comparación al uso de la presión arterial media ¿Reduce los días de soporte vasopresor?

4. Marco teórico y estado del arte

Introducción

El tercer consenso internacional para Sepsis y Shock séptico define a la sepsis como una condición que amenaza la vida por disfunción orgánica múltiple secundaria a la disregulación de la respuesta inmune del paciente ante una infección (3). En cuanto al shock séptico, se define como una manifestación celular de la sepsis dada por hipoperfusión con consecuente hiperlactatemia e hipotensión refractaria (4). Dentro



de las diversas manifestaciones de la sepsis, se encuentran los fenómenos vasculares como la disfunción cardiaca en diversos grados de severidad y vasoplejia profunda (3,5).

La EaDyn es un parámetro que representa el tono arterial del paciente fácilmente aplicable en las unidades de cuidados intensivos dado su cálculo relativamente sencillo, lo cual ejerce utilidad a la hora de evaluar la respuesta efectiva al destete de norepinefrina en las unidades de cuidados intensivos y para prevenir desenlaces adversos tales como hipoperfusión secundaria, lesión renal aguda y estancia hospitalaria prolongada.

Epidemiología

La sepsis representa aproximadamente 49 millones de casos a nivel mundial por año con una mortalidad estimada de 11 millones de muertes anuales, representa una tasa de mortalidad del 50% y se estima que produce aproximadamente 1400 muertes diarias atribuidas a la falta de un tratamiento adecuado por opciones terapéuticas escasas y limitadas (6,7). Adicionalmente, afecta principalmente a población vulnerable tales como neonatos, embarazadas y personas en extrema pobreza. Estos grupos en estado de vulnerabilidad representan el 85% de los casos de sepsis en el mundo, cuya mayor prevalencia se observa en los niños, representando 2.9 millones de muertes infantiles al año; en cuanto a las maternas se estima por cada 1000 mujeres que dan a luz, 11 de ellas llegan a fallecer por sepsis (6,7). Se estima que la incidencia de la sepsis aumenta hasta un 9% cada año, lo cual representa un aumento proporcional de la tasa de mortalidad. Asimismo, aquellos que presentan shock séptico tienen un aumento de la mortalidad de hasta el 40% (6).

De los pacientes con sepsis admitidos en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial, se ha demostrado que los focos infecciosos más comúnmente identificados son los pulmones (64%), el abdomen (20%), bacteremia (15%) y las infecciones del tracto urinario (14%). En cuanto a la principal causa de sepsis en niños, esta proviene principalmente sistema respiratorio y digestivo (7,8). El 62% de los microorganismos aislados son las bacterias gram negativas; el 47% consiste en bacterias gram positivas

Pg 11



y el 19% de los casos son causados por hongos. Los factores de riesgo asociados que implican un riesgo de mortalidad mayor en comparación a aquellos que no los presentan son la cirugía de emergencia, el trauma, el cambio en la ubicación del paciente dentro del hospital, la presencia de enfermedades como el EPOC, el cáncer, la falla cardíaca, la inmunosupresión, la cirrosis hepática, pacientes en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis y aquellos con antecedente de ventilación mecánica (8).

Antecedentes históricos

William Harvey (1578-1657) fue el primero en describir el corazón como una bomba que impulsa la sangre a través de las arterias y la devuelve al corazón a través de las venas. También describió la circulación pulmonar. Harvey se inspiró en Andreass Vesalio (1514-1564) y Galileo Galilei (1564-1642). Isaac Newton (1642-1727) estudió la viscosidad sanguínea mediante sus diversos estudios de fluidos. Stephen Hales (1677-1761) publica en 1733 "Haemasticks" en donde publica la realización de la primera medición arterial invasiva y describió la presión arterial media y el modelo de "cámara de aire". Daniel Bernoulli (1700-1782) a través de su tratado "Hidrodinámica" describió la relación inversamente proporcional entre la presión y la velocidad del flujo. Posteriormente, Leonhard Euler (1707-1783) derivó la ecuación de Bernoulli a la forma que conocemos desde 1752.

Jean Leonard Marie Poiseuille (1797-1869) estableció la relación entre el gradiente de presión, flujo y dimensiones del capilar mediante el concepto de resistencia, siendo una relación entre presión y flujo. Thomas Young (1773-1829) describió la elasticidad arterial y su relación con la velocidad de propagación del pulso lo cual permitió desarrollar la fórmula de Moens y Korteweg. Jean-Baptiste Joseph Fourier (1768-1830) se basaron en la transmisión de calor, sus análisis permitieron descomponer ondas a través de relaciones trigonométricas conocidas como transformada de Fourier. Weber, Moens y Korteweg estudiaron la propagación y reflexión de ondas. Etienne Jules Marey (1830 - 1904) inventó el esfigmógrafo como instrumento para medir la presión arterial y Adolf Fick (1829 - 1901) describió manómetros para medir la presión arterial

Pg 12



sistólica y diastólica. Adicionalmente, describió el método que permite el cálculo del gasto cardiaco (GV).

Carl Ludwig (1816 - 1895) desarrolló instrumentos para mediciones fisiológicas como el quimiógrafo y el flujómetro sanguíneo. Werner Forssmann (1904 - 1979) realizó el primer cateterismo cardíaco en 1929, el cual fue popularizado por André Frédéric Cournand (1895 - 1988) y Dickinson W. Richards (1895 - 1973) en 1940, lo cual les otorgó el premio nobel de medicina y fisiología en 1956. Otto Frank describió la relación entre presión y volumen intraventricular al final de la sístole a través de modelos de corazón aislado en ranas, además, describió la relación entre la precarga y el GC. Ernest Starling (1866-1927) estableció la "Ley de Frank-Starling" la cual describe la relación directamente proporcional entre el volumen de precarga el volumen sistólico. Bramwell y Hill describieron el tono y la rigidez arterial (acople ventrículo - arterial). McDonald y Womersley analizaron la relación presión-flujo arterial en el dominio de la frecuencia, lo cual se conoce como curva de impedancia arterial. Estos avances contribuyeron a comprender la fisiología cardiovascular.

Fisiopatología de la sepsis

Se han descrito dos pasos terapéuticos fundamentales para abordar a los pacientes los cuales son el uso del antibiótico o procedimiento quirúrgico para tratar el foco infeccioso y el manejo de la hipotensión, puesto que esta última es un factor de riesgo clave que causa la muerte de los pacientes. La hipotensión ocurre por distintas causas una de ellas es la disminución del volumen intravascular, el cual se trata fácilmente con terapia hídrica. No obstante, los pacientes que manifiestan hipotensión que no mejora a pesar de la adecuada resucitación hídrica sugiere que el mecanismo fisiopatológico involucrado es por una causa distinta (6).

Si bien se desconoce el por qué algunos pacientes producen una respuesta inmune exacerbada e hiperreactiva contra una infección, se cree que la fisiopatología de la sepsis es un conjunto de eventos que se amplifican a sí mismos una vez ocurre una primera reacción inadecuada (3). En condiciones normales, la respuesta fisiológica a



una disminución de la presión arterial media (PAM) es la vasoconstricción periférica basada en la activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona para lograr un aumento de las catecolaminas séricas. En los pacientes con sepsis se ha demostrado una deficiencia en el mecanismo fisiológico, lo cual se cree que esto ocurre por el factor de necrosis tumoral (TNF- α) la interleucina 1 y el aumento endógeno de las concentraciones de óxido nítrico (ON). La presencia de estos mediadores se ha descrito que produce disfunción cardíaca y vascular dado por depresión central de la actividad miocárdica y el fallo en la función del músculo liso. El mecanismo mediante el cual se producen los mediadores proinflamatorios es, inicialmente, el aumento de la transcripción del factor nuclear kappa B (NF κ B) dado por el reconocimiento de las células inmunes de los Toll-like receptors (TLR). Una vez se inicia la respuesta inmune mencionada, esta se continúa amplificando por retroalimentación positiva de los mediadores proinflamatorios (6,9). Adicionalmente, la expresión de NF κ B induce un aumento en las quimiocinas, moléculas de adhesión celular y precursores como el óxido nítrico sintasa (iNOS) y ciclooxigenasa – 2 (COX-2); la producción de iNOS y COX-2 también se encuentra mediada por el aumento en la producción de TNF- α (6). Ahora bien, la activación inmune secundaria a la sepsis aumenta la producción de ON quien, asimismo, induce una relajación miocárdica. Es decir, la vasoplejía es un déficit cardiovascular en la sepsis que produce hipotensión refractaria al manejo con líquidos endovenosos y que requiere soporte vasopresor debido a que las catecolaminas producidas fisiológicamente no serán efectivas para producir vasoconstricción, llevando a una consecuente disminución de la resistencia vascular periférica con un gasto cardíaco normal o aumentado (6,9,10).

Tratamiento actual en pacientes sépticos y con choque

El tratamiento de la vasoplejía se basa en el uso de vasopresores, siendo la norepinefrina el medicamento de primera línea. En el estudio SOAP, se demostró que la norepinefrina es el vasopresor más utilizado en la UCI; la combinación con dobutamina se encuentra en segundo lugar en sepsis, y esta se agrega en casos de disfunción miocárdica concomitante (4). Se considera que la norepinefrina es el medicamento

Pg 14



ideal debido a sus propiedades simpaticomiméticas sobre los receptores α_1 y β_1 adrenérgicos, produciendo vasoconstricción venosa y arterial permitiendo aumentar rápidamente la PAM y mantenerla (4,11). En cuanto a las metas de PAM para los pacientes con shock séptico o sepsis, se recomienda mantenerlo mayor o igual a 65 mmHg para asegurar un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos y optimizar la función renal (12).

En la fase de recuperación del shock, en donde ocurre el regreso de la vasoreactividad, existe un riesgo relativo de hipoperfusión por exceso de vasoconstricción secundaria al uso de norepinefrina el cual aumenta si el paciente se encuentra con un déficit hídrico debido a una inadecuada resucitación; en algunos casos, se ha visto que por el efecto sobre los receptores β_1 adrenérgicos se pueden desencadenar taquiarritmias (11,12). En un estudio retrospectivo se analizó que la prevención y el manejo de la hipotensión por vasoplejía con soporte vasopresor a expensas de la administración de líquidos endovenosos resulta en un riesgo aumentado de lesión renal aguda por disminución de la perfusión renal dosis dependiente (5). No obstante, la suspensión del soporte vasopresor antes de tiempo puede resultar en hipoperfusión severa a los órganos, lo cual aumenta la mortalidad del paciente. Durante muchos años, el de escalonamiento del soporte vasopresor ha dependido enteramente del criterio médico, por lo que la necesidad de objetivar y predecir efectivamente que el retiro será exitoso llevo a descubrir marcadores como la elastancia arterial dinámica (EaDyn), parámetro que ha disminuido la mortalidad y las complicaciones de los pacientes (10–13).

Si bien el manejo de primera línea para el tratamiento de la vasoplejía es el uso de vasopresores como la norepinefrina, la resucitación con líquidos endovenosos (LEV) es clave para el manejo de los pacientes con choque de cualquier etiología. Actualmente no hay suficiente evidencia para realizar una recomendación sobre el uso restrictivo de líquidos versus el uso liberal en las primeras 24 horas de resucitación en pacientes con sepsis y shock séptico que presenten hipoperfusión (4,14–21). Los efectos deletéreos de la administración de LEV incluyen edema y una mayor incidencia de complicaciones relacionadas a la sobrecarga hídrica. No obstante, también presenta efectos

Pg 15

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



beneficiosos como la disminución de la estancia hospitalaria, morbilidad, días de ventilación mecánica invasiva y mejora en los niveles de lactato sérico (4,14–20). Los ensayos clínicos más representativos en resucitación en pacientes con sepsis y choque séptico utilizan volúmenes moderados a altos de LEV en las primeras 72 horas (Rivers > 13 L de LEV, ProCess, ARISE y ProMISE de 7 a 8 L de LEV) quienes reportan disminución de la mortalidad en los grupos intervenidos con altos volúmenes. Sin embargo, datos recientes demuestran que la resucitación agresiva con altos volúmenes efectivamente aumenta la perfusión tisular a expensas de daño vascular y pueden eventualmente llevar a disfunción orgánica (4).

Existen varios predictoras disponibles para ayudar al médico a determinar con más precisión cuales son los pacientes que se benefician de manejo con LEV. El “reto de líquidos” es una de ellas el cual consiste en administrar LEV y evaluar posteriormente la respuesta a nivel cardiaco en términos de gasto cardiaco (22). Usualmente un aumento del 10% al 15% del gasto cardiaco o el volumen sistólico representa una respuesta positiva. Si al realizar esta prueba no hay un aumento representativo se interpreta como un riesgo aumentado de sobrecarga hídrica para ese paciente (22,23).

Elastancia arterial dinámica en sepsis

La poscarga se refiere a la resistencia que encuentra el corazón durante la eyección de la sangre. La medición global de la poscarga abarca tanto componentes constantes como pulsátiles y se denomina carga arterial. El componente constante está relacionado con parámetros como la presión arterial media (PAM) y la resistencia vascular sistémica (RVS), mientras que el componente pulsátil involucra factores como la compliance arterial (Cart), la impedancia característica (Zc) y la reflexión de ondas (24). Cualquier alteración en estos componentes puede afectar el consumo de oxígeno del miocardio y el rendimiento cardíaco (25,26).

La elastancia arterial efectiva (Ea) sirve como una variable hemodinámica integral para evaluar la carga arterial. Ea combina factores de los componentes pulsátiles y



constantes, incluyendo Cart, RVS y Zc, en su cálculo (27). Kelly et al. han propuesto una fórmula para Ea, que implica dividir el 90% de la presión arterial sistólica (PAS) por el volumen eyectado (VE) (28). Sin embargo, una limitación de Ea es que diferentes valores de Cart y RVS pueden conducir a valores similares de Ea (29). Esta limitación dificulta identificar qué componentes específicos de la carga arterial cambiaron cuando Ea aumentó o disminuyó.

La elastancia arterial dinámica (EaDyn) es un parámetro funcional utilizado para evaluar la carga arterial y se calcula dividiendo la variación de la presión del pulso (VPP) por la variación del volumen eyectado (VVE). EaDyn es ampliamente reconocida como un indicador funcional de la carga arterial (30–37).

Dos estudios publicados han valorado la asociación entre la EaDyn y algunos desenlaces en cuidado intensivo. Guinot y colaboradores en 2017 a través de un ensayo clínico controlado valoraron si el uso de la EaDyn como variable hemodinámica disminuye duración del soporte vasopresor comparado con el uso del abordaje tradicional (PAM). El estudio incluyó a 118 pacientes, divididos en un grupo de control y un grupo de intervención (EaDyn). Los resultados principales incluyeron la duración del tratamiento con norepinefrina, la dosis acumulada de norepinefrina, la producción de orina, la cantidad total de fluidos administrados, los niveles de lactato en sangre, ScvO₂, la incidencia de arritmias, las muertes y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Guinot y su equipo observaron que el uso de EaDyn como monitor hemodinámico en la UCI se asoció con una menor duración del tratamiento con norepinefrina, una menor dosis acumulada de norepinefrina y una estancia más corta en la UCI. Además, reducir la duración del tratamiento con vasopresor no se relacionó con un empeoramiento de los parámetros de perfusión ni un aumento en la cantidad de líquidos administrados. Importante destacar que este estudio validó la utilidad de EaDyn como parámetro hemodinámico para optimizar el tratamiento con norepinefrina de manera individualizada. Sin embargo, se señaló que los valores y el uso de este parámetro podrían variar en situaciones como la sepsis y el síndrome vasopléjico en la sepsis debido a diferencias fisiopatológicas.

Pg 17

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



El mismo grupo de investigadores realizado un análisis post-hoc del mismo estudio. Valorando la asociación entre falla renal aguda y el uso de EaDyn como indicador de destete de soporte vasopresor.. Los resultados se detallan en las tablas 1 y 2 (5).

	Grupo control (n=59)	Grupo intervención (n=59)
Lesión renal aguda, n (%)	30 (51%)	16 (27%)
KDIGO 1	20 (34%)	10 (17%)
KDIGO 2	5 (9%)	3 (5%)
KDIGO 3	5 (9%)	3 (5%)

Tabla 1. Desenlaces de LRA en ambas cohortes. El valor de P para la lesión renal aguda es de 0.012 con un OR (CI 95%) de 0.36 (0.16-0.76). Adaptado de Guinot et al., Huette et al. (5)

	Grupo control (n=59)	Grupo intervención (n=59)	OR (CI 95%)	Valor de P
Eventos adversos cardiacos postoperatorios, n (%)	31 (53%)	17 (28%)	0.36 (0.17 – 0.77)	0.012
Síndrome de gasto cardiaco disminuido	19 (32%)	11 (18%)		
Arritmias	16 (27%)	8 (13%)		
Muerte	2 (3%)	2 (3%)		
Delirium	11 (19%)	7 (12%)		



Ataque cerebrovascular agudo	1 (2%)	0	0.58 (0.20;1.62)	0.304
Número de días de estancia en la UCI (días)	3 (2 – 5)	2 (2 – 3)	0.94 (0.87;1.02)	0.021
Número de días de estancia hospitalaria (días)	14.0 (10 – 20)	13 (9 – 19)	0.99 (0.96;1.02)	0.449

Tabla 2. Desenlaces secundarios en ambas cohortes. Adaptado de Guinot et al., Huette et al. (5)

El estudio mostro que una estrategia de destete gradual de la norepinefrina, basada en la elastancia arterial dinámica (EaDyn), estaba relacionada con una menor incidencia de lesión renal aguda (LRA) en pacientes con vasoplejía. Se encontró que la gravedad de la LRA se relacionaba directamente con la dosis y la duración del tratamiento con vasopresores (5).

Nuestro grupo de investigación valoro la asociación de la EaDyn con variables del componente pulsátil (Cart) y con variable del componente continuo (RVS) del tono arterial en un modelo de choque por endotoxina. Encontramos una asociación entre Cart y la EaDyn que podrían estar en línea con los resultados de los estudios clínicos, ya que la noradrenalina modifica el componente pulsátil de la poscarga arterial (38) .

5. Pregunta de investigación:

La pregunta de investigación se realizó siguiendo los criterios PICO:

- P: Pacientes mayores de 18 años en destete de soporte vasopresor, con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 y SOFA $\geq$ 4, que tienen TDTP (termodilución transpulmonar).
- I: Uso de elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina.

Pg 19



- C: Uso de la presión arterial media como herramienta para el destete de norepinefrina.
- O: Reducción en los días de soporte vasopresor.

6. Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar la efectividad y seguridad del uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, en comparación con un grupo de control.

Objetivos específicos:

- Comparar la duración de soporte vasopresor en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la dosis acumulada de norepinefrina en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Determinar el rendimiento operativo de la EaDyn para predecir el éxito del destete de norepinefrina en pacientes con choque séptico.
- Comparar la concentración de lactato arterial antes y después de destete en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la proporción de falla renal aguda, días de hospitalización, días estancia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad de los pacientes con



choque séptico, y terapia de reemplazo renal en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.

- Realizar la caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes.

7. Metodología

Hipótesis de estudio:

Hipótesis Nula (H0): En pacientes con choque séptico, no hay diferencia significativa en la efectividad y seguridad del destete de soporte vasopresor entre el grupo tratado con elastancia arterial dinámica y el grupo de control que sigue los métodos estándar de destete de soporte vasopresor.

Hipótesis Alternativa (H1): En pacientes con choque séptico, el uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor es más efectivo y seguro en comparación con el destete estándar, evidenciando una diferencia significativa en la tasa de éxito del destete y una menor incidencia de eventos adversos en el grupo tratado con elastancia arterial dinámica.

Diseño del estudio: Se llevará a cabo un ensayo clínico controlado paralelo pragmático con dos grupos de pacientes, nuestra hipótesis es que el uso de EaDyn como herramienta hemodinámica para guiar el destete vasopresor puede disminuir reducir el tiempo de soporte vasopresor.

Aleatorización y asignación a intervención: Los participantes del estudio serán asignados aleatoriamente a cada grupo. La secuencia de asignación, a través de la aleatorización simple, se generará en números aleatorios por computadora realizado por un tercero externo al grupo de investigación, que se registrarán en sobres numerados secuencialmente, opacos y sellados por la subdirección de estudios clínicos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Estos sobres se abrirán exclusivamente después de que se haya identificado a un participante elegible y este haya aceptado participar en el

Pg 21

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



estudio y el sobre se haya asignado irreversiblemente al participante del estudio (los detalles del participante se escribirán en el sobre). El proceso será monitoreado y registrado por al menos dos individuos del equipo clínico (personal de la UCI o investigadores del estudio). Debido a la naturaleza de nuestro estudio, que implica la evaluación en tiempo real de las variables hemodinámicas, no es factible para el personal médico cegarse a la intervención a la cual haya sido aleatorizado el sujeto. Sin embargo, se ha establecido un riguroso proceso de cegamiento para el análisis estadístico, que será llevado a cabo por un analista independiente de la Subdirección de Estudios Clínicos de la Fundación Santa Fe de Bogotá que se encontrará ciego a la asignación de grupo de cada participante. Además, los participantes del estudio también serán cegados.

7.1. Población: Todos los pacientes mayores de 18 años con choque séptico definido según el tercer consenso internacional de sepsis que tengan monitor de TDTP y con SOFA ≥ 4 , que estén en plan de destete y/o retiro del soporte vasopresor con norepinefrina después de la aprobación por el comité de ética.

7.2. Tamaño de muestra: Tomando en cuenta el estudio publicado por el grupo de Ibarra-estrada y colaboradores donde encontraron que la media de soporte en pacientes con choque séptico fue 97 ± 69 horas y considerando una disminución de 24 horas como clínicamente importante (39), para un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.8 se considera la siguiente formula:

$$n_0 = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2 / d^2$$

Donde n_0 es el tamaño de la muestra, Z_{α} el valor z para un error alfa a una cola de 0.05 (1.64), Z_{β} es Z para un error beta de 0.80 (0.842), S es la desviación estándar (69 horas) y d la diferencia deseada a detectar (24 horas):



$$n_0 = 2(1.64 + 0.842)^2 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(1.64 + 0.842)^2 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(2.48)^2 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(6.16) 4761 / 576$$

$$n_0 = 12.3 * 4761 / 576$$

$$n_0 = 102.3$$

103 paciente en total, para una pérdida del 10% necesitamos un total de 114 pacientes, 57 pacientes en cada grupo.

7.3. Intervención:

Se realizará un monitoreo continuo de los pacientes, que incluye sus electrocardiogramas, pulsioximetría, presión arterial invasiva y medición del GC a través de termodilución transpulmonar (TDTP, de su sigla en inglés). A todos los pacientes se les realizará una evaluación ecocardiográfica diaria. La decisión de retirar a un paciente del soporte vasopresor con norepinefrina será tomada por el médico a cargo y la enfermera de turno.

Se implementará una disminución paulatina de la dosis de norepinefrina de 0.02 mcg/kg/min cada 30 minutos en ambos grupos. En el grupo control, se mantendrá esta disminución hasta que la PAM se mantenga por encima o igual a 70 mmHg. El destete se detendrá si la PAM cae a valores menores de 70 mmHg, y se procederá en este caso a evaluar el estado de precarga del paciente a través de una prueba de elevación de piernas pasiva (PLR, de su sigla en inglés). Si el paciente se encuentra con dependencia a la precarga, definido como aumento de volumen sistólico mayor al 15% posterior al PLR medido por TDTP, se realizará una expansión hídrica infundiendo 250 ml de lactato de Ringer; en los casos donde el paciente cuente con una adecuada precarga, no se

Pg 23

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



administrarán líquidos y se aumentará la dosis de norepinefrina a la establecida en la dosis anterior a la caída de la PAM.

En el grupo de intervención, es decir, aquellos en quienes se utilice la estrategia de EaDyn para el destete, se disminuirá la dosis cada 30 minutos hasta que el valor de EaDyn medido por medio del TDTP se encuentre superior o igual a 0.90. El destete se detendrá si la EaDyn es menor a 0.90. Como parámetro de seguridad en este grupo se tomará la medida de la presión arterial media, si la PAM del paciente se encuentra entre 69 y 50 mmHg, pero el valor de EaDyn es superior o igual a 0.90, se realizará una infusión de 250 ml de cristaloides y posterior a esto, se continuará el destete de vasopresor. Si el paciente presenta una PAM menor a 50 mmHg, este automáticamente sale del estudio y se detiene completamente el destete. Lo ideal es que el valor de EaDyn este superior a 0.90 y la PAM se encuentre mayor a 70 mmHg para continuar el destete.

Parámetro de Destete	Grupo Control	Grupo de Intervención (EaDyn)
Reducción de Dosis	0.02 mcg/kg/min cada 30 minutos	
Criterio de PAM	Mantener PAM $\geq$ 70 mmHg	Mantener PAM $\geq$ 70 mmHg (en grupo de intervención, es un parámetro de seguridad)
Criterio de EaDyn	No aplica	EaDyn $\geq$ 0.90; detener si EaDyn $<$ 0.90 y aumentar la dosis de vasopresor
Acciones Adicionales	Infusión de 250 ml de cristaloides si hay dependencia a la precarga.	- Infusión de 250 ml de cristaloides si PAM $<$ 70 mmHg hasta 51 mmHg y EaDyn $>$ 0.90 o dependencia a la precarga.



7.4. **Ocultamiento:** El presente estudio utiliza un diseño de asignación aleatoria para garantizar la imparcialidad en la asignación de participantes a los grupos de intervención y control. Debido a la naturaleza del estudio, que implica una evaluación en tiempo real de la respuesta hemodinámica, se considera impracticable implementar un ocultamiento durante la asignación al grupo de tratamiento. No obstante, se ha establecido un riguroso proceso de ocultamiento durante la fase de evaluación de resultados. Durante esta etapa, el equipo encargado de la evaluación estará completamente cegado con respecto a la asignación de los participantes a los grupos. Este enfoque se llevará a cabo mediante la revisión independiente de los datos recopilados y la evaluación de los desenlaces sin conocimiento previo de la asignación del participante. Creemos que esta estrategia equilibrada garantizará la validez y la objetividad en la interpretación de los resultados del estudio.

Para fortalecer la validez metodológica del estudio, se implementarán medidas adicionales para garantizar la imparcialidad y la fiabilidad en la evaluación de resultados. Estas incluirán la revisión independiente de los datos por parte de un comité evaluador ciego y la conducción de evaluaciones de desenlaces sin conocimiento de la asignación del participante. Estas prácticas, diseñadas para preservar la ceguera y minimizar el potencial de sesgo, son esenciales para asegurar la integridad de los resultados y la validez interna del estudio.

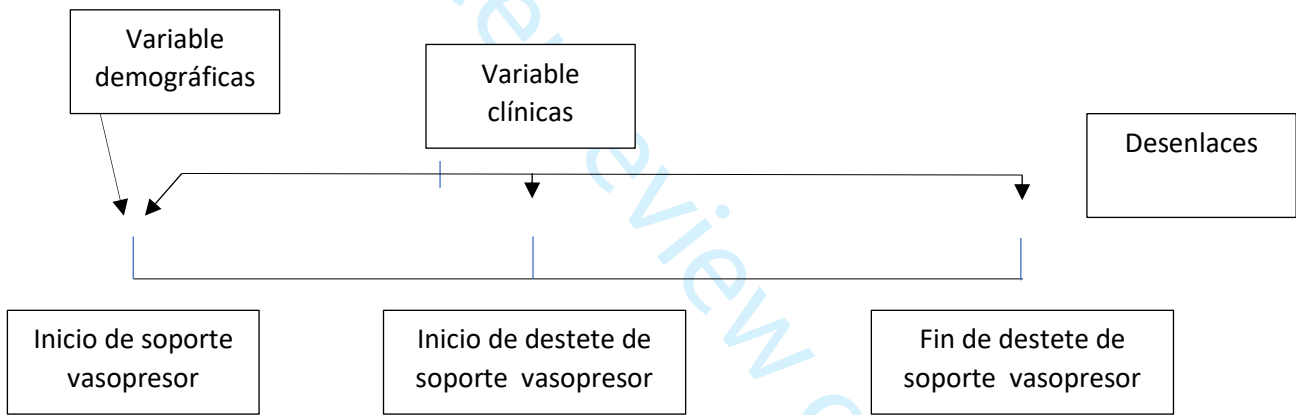
7.5. **Desenlaces:**

- **Desenlace principal:** duración del soporte vasopresor, definido como el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.
- **Desenlaces secundarios:** dosis acumulada de vasopresor, días de estancia hospitalaria general, días de estancia en UCI, falla renal aguda y mortalidad.

7.6. **Mediciones:**



Se llevará a cabo la medición de **variables demográficas** en el momento en que se inicie el soporte vasopresor con noradrenalina en el paciente con choque séptico. Se recopilarán las **variables clínicas** en tres momentos específicos: al inicio del soporte vasopresor, al inicio del proceso de destete del soporte vasopresor y al finalizar el destete del soporte vasopresor datos. Estas variables clínicas incluyen SOFA, la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial media (PAM), el índice cardíaco, la cantidad de cristaloides administrados, la cantidad de coloides administrados, los hemoderivados administrados, la dosis acumulada de noradrenalina, la concentración de lactato arterial y la diuresis acumulada. Los **desenlaces** se registrarán cuando el paciente sea dado de alta o fallezca (ver grafica).



La calibración del equipo que mide el gasto cardíaco (GC) mediante termodilución transpulmonar (TDTP) se realizará administrando 3 bolos de 15 ml de lactato de Ringer en pacientes cuyo peso sea inferior a 100 kg. En pacientes que pesen 100 kg o más, se administrarán 3 bolos de 20 ml cada uno. Esta calibración se llevará a cabo cada 4 horas o después de 3 ajustes exitosos en la dosis de norepinefrina (ya sea aumentando o disminuyendo la dosis). El índice cardíaco (IC) se calculará como el GC dividido por el área de superficie corporal total. La EaDyn (dinámica de la elastancia arterial) se



definirá como la diferencia entre la presión de pulso arterial (PPA) y la variabilidad del volumen sistólico (VS) ($PPA/\Delta VS$) y se promediará a partir de tres valores sucesivos obtenidos durante un período de 2 minutos.

7.7. Población de estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con choque séptico definidos según el tercer consenso internacional de sepsis como los pacientes que clínicamente presentan requerimiento de soporte vasopresor para mantener una PAM ≥ 65 mmHg o un nivel de lactato mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.
- SOFA ≥ 4 .

Pacientes que tengan soporte vasopresor durante un tiempo mayor o igual a 4 horas.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas.
- Arritmias cardíacas que provoquen inestabilidad hemodinámica.
- Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico.
- Falla cardíaca derecha.
- Pacientes con cirrosis hepática
- Pacientes que hayan recibido trasplante renal y/o hepático
- Paciente con alta probabilidad de mortalidad en 24 horas según criterio médico.

Criterio de evaluación y retiro del paciente:

Pg 27

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



1. **Eventos adversos graves:** Si un participante experimenta un evento adverso grave relacionado con el destete de soporte vasopresor protocolizado en cualquiera de los dos grupos, puede ser retirado para su seguridad, estos son: hipotensión (PAM menor de 50 mmHg por más de 10 minutos), arritmias cardíacas, deterioro neurológico o deterioro en patrón respiratorio.
2. **Cambios en el Estado de Salud del Participante:** Si un participante desarrolla condiciones de salud que podrían afectar la validez de los resultados, como infartos agudos de miocardio, tromboembolismo pulmonar, hemorragia intracerebrales, disfunción cardíaca (necesidad soporte inotrópico), necesidad de otro vasopresor diferente a la noradrenalina, que interfieren con la administración adecuada de las intervenciones.
3. **Falta de cumplimiento:** Si un participante no cumple con los requisitos del estudio o no sigue las pautas del protocolo, podría ser retirado para mantener la integridad de los datos.
4. **Decisiones del participante:** Un participante tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón, sin penalización.
5. **Resultados intermedios:** Si se descubren resultados significativos durante el estudio que hacen que sea éticamente necesario detener el estudio para proteger a los participantes.
6. **Criterios de finalización del estudio:** Una vez que se han recopilado suficientes datos para responder a las preguntas de investigación, los participantes restantes pueden ser retirados.



7.8 Pérdidas y Manejo de Datos Perdidos:

- **Frecuencia y Distribución:**

- Se registraron pérdidas durante el seguimiento de los participantes en ambos grupos del estudio. De [número total de participantes] inicialmente asignados, [número de participantes perdidos] se perdieron durante el periodo de estudio.

- **Razones para las Pérdidas:**

- Retiro voluntario del consentimiento por parte del participante.
- Eventos adversos no relacionados con el tratamiento en estudio.
- Incumplimiento con el protocolo del estudio.
- Transferencia a otras instalaciones médicas.

- **Comparación entre Grupos:**

Se llevará a cabo un análisis comparativo entre el grupo control y de intervención, con el objetivo de valorar la distribución equitativa de pérdidas.

- **Características de los Participantes Perdidos:**

Se compararán las características demográficas y clínicas iniciales de los participantes que completaron el estudio con aquellos que se perdieron durante el seguimiento, con el objetivo de valorar si las pérdidas introdujeron sesgos sustanciales.

- **Impacto en el Análisis:**

Se realizará un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto potencial de las pérdidas en los resultados del estudio. Se presentarán resultados tanto con la inclusión como con la exclusión de los participantes perdidos.

- **Manejo Estadístico:**



En el análisis estadístico principal, se utilizará el enfoque de intención de tratar, incluyendo a todos los participantes según su asignación original, independientemente de su cumplimiento o pérdida de seguimiento.

• **Reemplazo de Participantes Perdidos:**

1. **Consideración Ética:**

Antes de considerar el reemplazo de participantes perdidos, se realizará una evaluación ética de la justificación para tal acción. Se considerará si el reemplazo es éticamente aceptable y si su implementación respeta los derechos y bienestar de los participantes.

2. **Métodos de Imputación:**

En caso de considerar el reemplazo de participantes perdidos, se utilizarán métodos de imputación estadísticamente sólidos y bien fundamentados. Se explorarán opciones como la imputación por la media, LOCF u otros métodos más avanzados como la imputación múltiple.

3. **Transparencia y Documentación:**

Se proporcionará una descripción detallada de los métodos de imputación utilizados, incluyendo las razones para la elección de un método específico. Esto se incluirá en los informes finales y en la comunicación con el Comité de Ética.

4. **Informe al Comité de Ética:**

En el informe al Comité de Ética, se describirán detalladamente las pérdidas de participantes y cualquier decisión relacionada con el reemplazo de datos faltantes. Se subrayará la transparencia en el manejo de pérdidas y la consistencia con el protocolo original del estudio.

5. **Consideración de Expertos:**



Se buscará la opinión de expertos en estadísticas y ética en investigación para asegurar que cualquier decisión relacionada con el manejo de pérdidas y el reemplazo de participantes perdidos sea fundamentada y ética.

- **Auditoria del estudio:** El comité de ética de la Fundación Santa Fe de Bogotá auditará el estudio dos veces al año y el progreso será reportado cada 3 meses al mismo. El análisis interino será realizado por el mismo comité de ética en investigación de la institución, quienes se encargaran de determinar si el ensayo debe ser suspendido o terminado completamente, teniendo en cuenta los eventos adversos. En cuanto al reporte de eventos adversos, aquellos que no sean graves serán reportados de manera mensual al comité, mientras que los eventos adversos graves se reportaran en un lapso de máximo 24 horas después del evento.

Descripción de variables:

- **Desenlace principal:** duración del soporte vasopresor, definido como el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.
- **Desenlaces secundarios:** dosis acumulada de vasopresor, dosis media de soporte vasopresor, proporción de arritmias desarrolladas durante el destete vasopresor, días de estancia hospitalaria general, días de estancia en UCI, falla renal aguda y mortalidad.

Variable	Definición	Tipo de variable	Definición
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Años



Peso	Peso	Cuantitativa continua	Peso en kilogramos (kg)
Género	Género	Categoría binomial	Femenino o masculino
Grupo	Grupo al que fue asignado el paciente	Categoría binomial	1: EaDyn 2: PAM
Diagnóstico	Diagnóstico principal	Categoría	Código diagnostico CIE-10
Duración del soporte vasopresor,	el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.	Cuantitativa discreta	Horas
Dosis acumulada total de noradrenalina	Dosis total de noradrenalina administrada desde el inicio del soporte vasopresor hasta su retiro.	Cuantitativa continua	mg.
Dosis acumulada de noradrenalina al inicio del destete del soporte vasopresor	Dosis total de noradrenalina administrada desde el inicio del soporte vasopresor hasta	Cuantitativa continua	mg.



	el inicio del destete.		
Dosis total de noradrenalina durante el destete del soporte vasopresor	Dosis total de noradrenalina administrada durante el destete.	Cuantitativa continua	mg.
Días de estancia hospitalaria	Días de hospitalización general	Cuantitativa discreta	Días
Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos	Días de estancia en la unidad	Cuantitativa discreta	Días
Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)	Escala de estadificación de la lesión renal aguda máxima durante observación	Cuantitativa discreta	Número
Creatinina máxima	Máxima creatinina durante observación.	Cuantitativa continua	mg/dL
Terapia de reemplazo renal (TRR)	Soporte de la vida en pacientes con falla renal aguda	Categórica binomial	Si o No
Mortalidad	Muerte	Categórica binomial	Si o No



Unidad internada	Sección de la unidad de cuidados intensivos donde está internado el paciente	Categórica	1: Quirúrgica 2: Neurológica 3: Séptica y respiratoria 4: Cardiovascular 5: Quemados
Duración de norepinefrina al momento de la inclusión.	Duración de norepinefrina al momento de la inclusión.	Cuantitativa discreta	Horas
Dosis de noradrenalina al momento de la inclusión	Dosis de noradrenalina al momento de la inclusión	Cuantitativa continua	mcg/kg/min
Total de noradrenalina administrada	Total de noradrenalina administrada desde el inicio hasta el destete	Cuantitativa continua	mg
Total, de líquidos administrados	Total, de líquidos administrados	Cuantitativa continua	ml/kg/h
Arritmias	Presencia de cualquier tipo de arritmia durante el proceso de destete	Categórica Binominal	Si/no
Deterioro neurológico	Algún signo de focalización neurológica	Categórica Binominal	Si/no



Deterioro en patrón respiratorio.	Aumento de frecuencia respiratoria por encima 30 veces por minuto y/o uso de musculos accesorios	Categórica Binominal	Si/no
Elastancia arterial dinámica	la diferencia entre la presión de pulso arterial (PPA) y la variabilidad del volumen sistólico (VS) (PPA/ Δ VS)	Cuantitativa continua	
SOFA al inicio del soporte vasopresor	SOFA cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa discreta	Unidades
SOFA en la inclusión del estudio.	SOFA cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa discreta	Unidades
SOFA al finalizar destete de soporte vasopresor	SOFA cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa discreta	Unidades
Frecuencia cardiaca (FC) al inicio del soporte vasopresor	FC cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.



FC en la inclusión del estudio.	FC cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.
FC al finalizar destete de soporte vasopresor	FC cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.
Presión arterial media (PAM) al inicio del soporte vasopresor	PAM cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	mmHg.
PAM en la inclusión del estudio.	PAM cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmHg.
PAM al finalizar destete de soporte vasopresor	PAM cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmHg.
Índice cardiaco (IC) al inicio del soporte vasopresor	IC cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	L/min.
IC en la inclusión del estudio.	IC cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	L/min.



IC al finalizar destete de soporte vasopresor	IC cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	L/min.
Cristaloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cristaloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Cristaloides administrados hasta la inclusión del estudio.	Cristaloides administrados hasta inicio el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Cristaloides administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Cristaloides administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Coloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Coloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Coloides administrados	Coloides administrados hasta inicio el	Cuantitativa continúa.	ml.



hasta la inclusión del estudio.	destete del soporte vasopresor.		
Coloides administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Coloides administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Hemoderivados administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta la inclusión del estudio.	Hemoderivados administrados hasta inicio el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Hemoderivados administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Lactato al inicio del soporte vasopresor	Lactato al inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	mmol/l.



Lactato en inclusión del estudio.	Lactato al inicio del destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmol/l.
Lactato al finalizar destete de soporte vasopresor	Lactato cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmol/l.
Diuresis acumulada al inicio del soporte vasopresor	Diuresis acumulada al inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Diuresis acumulada en el momento de inclusión del estudio.	Diuresis acumulada en el momento de inclusión del estudio.	Cuantitativa continúa.	ml.
Diuresis acumulada el momento de destete de soporte vasopresor	Diuresis acumulada el momento de destete de soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.

Procedimientos para la recolección de la información:

Previamente para el entrenamiento de nuestro equipo de investigación en el estudio, realizará un entrenamiento para el adecuado desarrollo del estudio y la recolección de datos:

Pg 39

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



1. Comprensión del Protocolo:

- Detalles del Estudio: todo el equipo comprenderá a fondo el diseño del estudio, los objetivos y los procedimientos a seguir. El conocimiento del protocolo será evaluado a través de pruebas antes y durante el desarrollo del protocolo.
- Roles y Responsabilidades: se definirá claramente los roles de cada miembro del equipo para evitar confusiones durante la ejecución del estudio.

2. Ética y Cumplimiento:

- Ética en la Investigación: se educará a nuestro personal sobre los principios éticos de la investigación y la importancia del consentimiento informado.
- Cumplimiento Regulatorio: nos aseguraremos de que todos estén al tanto de las regulaciones y normativas locales e internacionales relacionadas con la investigación clínica.

3. Capacitación en Técnicas de Recolección de Datos:

- Uso de Dispositivos y Herramientas: nuestro personal estará familiarizado con el uso de la monitoria hemodinámico necesaria para el adecuado desarrollo del protocolo y conocerá de forma adecuada el uso de RedCap para la recolección de datos.
- Consistencia en la Recolección: se establecerán procedimientos claros para garantizar la consistencia en la recolección de datos entre diferentes investigadores.

4. Gestión de Datos:

- Entrada de Datos: nuestro equipo se capacitará en cómo ingresar datos de manera precisa y coherente en las bases de datos.
- Control de Calidad: se implementará medidas de control de calidad para garantizar la precisión y la integridad de los datos recolectados.



5. Comunicación y Coordinación:

- Reuniones Regulares: se organizarán reuniones regulares para asegurarnos de que todos estén en la misma página y para abordar preguntas y preocupaciones.
- Comunicación Clara: se establecerán canales de comunicación claros para informar sobre problemas, cambios en el protocolo o cualquier otro asunto relevante.

6. Simulacros y Prácticas:

- Simulacros de Estudio: realizaremos simulacros para practicar los procedimientos del estudio antes de iniciar el ECA oficial.
- Retroalimentación Constructiva: Proporcionaremos retroalimentación constructiva después de los simulacros para mejorar el desempeño del equipo.

7. Supervisión Continua:

- Monitoreo: Estableceremos un sistema de monitoreo para supervisar el progreso del estudio y abordar cualquier problema de manera oportuna.
- Soporte Técnico: Proporcionaremos soporte técnico continuo para resolver problemas relacionados con la recolección de datos y otros aspectos del estudio.

8. Documentación:

- Registros Detallados: nos aseguraremos de que se mantengan registros detallados de todas las etapas del estudio y de la recolección de datos.
- Informe de Problemas: se implementará un sistema para informar rápidamente sobre problemas o desviaciones del protocolo.

9. Evaluación Continua:

- Retroalimentación y Mejora: Realizaremos sesiones regulares de retroalimentación para evaluar el desempeño del equipo y hacer mejoras continuas en el proceso.

Pg 41

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Los datos serán recolectados por la médica rural y/o médicos de investigación de la unidad de cuidado intensivo, quien está familiarizada con el estudio y la definición de las variables previamente establecidas. El plan de trabajo esta resumido en el anexo 2. Para garantizar la calidad de los datos, se implementarán las siguientes estrategias:

- Validación de datos durante la entrada: Se realizará una verificación de los formatos, rangos y coherencia lógica de los datos al momento de ingresarlos.
- Doble entrada de datos: Dos investigadores ingresarán de manera independiente los mismos datos, y luego se compararán para identificar discrepancias. Cualquier discrepancia encontrada será investigada y corregida.
- Verificación de consistencia y coherencia: Se llevarán a cabo controles para garantizar que los datos no presenten información contradictoria o incoherente en los registros.
- Comprobación de valores extremos: Se identificarán y verificarán los valores extremos o atípicos en los datos, para asegurar su validez.
- Control de calidad en etapas posteriores: Se realizarán verificaciones cruzadas, se revisarán muestras aleatorias de los resultados y se utilizarán métodos de validación externa siempre que sea posible.

Estas estrategias se implementarán con el fin de asegura Control de calidad en etapas posteriores: Se realizarán verificaciones cruzadas, se revisarán muestras aleatorias de los resultados y se utilizarán métodos de validación externa siempre que sea posible.

Instrumento de recolección de datos:

La médica rural y los investigadores principales serán los encargados en la plataforma institucional RedCap, donde se almacenarán de manera segura y confidencial. RedCap proporciona un entorno seguro para el almacenamiento y gestión de datos clínicos,



garantizando la privacidad y confidencialidad de la información. Esta transferencia a RedCap permitirá una mejor organización y acceso a los datos, facilitando su análisis y posterior uso en el estudio.

7.8. Calidad de datos: error y sesgos

Sesgo de asignación: Ocurre cuando hay una selección inapropiada o sesgada de los participantes para los grupos de tratamiento y control. Para minimizar este sesgo, se utiliza la asignación aleatoria para garantizar que los participantes sean asignados de manera equitativa a los diferentes grupos.

Sesgo de cegamiento (ciego): Puede ocurrir cuando los participantes, los investigadores o los evaluadores conocen la asignación del tratamiento y esto puede influir en su comportamiento o en la evaluación de los resultados. Los ECAs suelen utilizar la asignación al azar cegada, donde los participantes y/o los investigadores no conocen la asignación del tratamiento. Sin embargo, dado las características del protocolo es imposible cegar.

Sesgo de exclusión: Puede ocurrir cuando se excluyen ciertos participantes del estudio de manera selectiva, lo que puede sesgar los resultados. Este sesgo se manejará con un uso adecuado de los criterios de inclusión y exclusión.

Sesgo de pérdida de seguimiento: Ocurre cuando los participantes abandonan el estudio o se pierde el seguimiento de ellos de manera desigual entre los grupos de tratamiento y control. La pérdida desigual de participantes puede afectar la validez de los resultados. Para minimizar este sesgo, se realizarán esfuerzos para maximizar la retención de los participantes y analizar los resultados de acuerdo con el principio de "intención de tratar".

Sesgo de informe: Se produce cuando los resultados seleccionados o informados en el estudio están influenciados por la preferencia de los investigadores o por la intención de presentar los resultados de una manera favorable. Para evitar este sesgo, se registrará el protocolo del estudio

Pg 43

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



en(<https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/template/Preview.vm?popup=true&uid=U00076VN&ts=84&sid=S000DTA7&cx=30ihly>) y se publicará el protocolo en una revista indexada.

7.9. Plan de análisis estadístico

Se evaluará la normalidad en la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se presentaron de dos maneras, ya sea como la media su desviación estándar o como la mediana junto con el rango intercuartílico (percentiles 25 al 75), según correspondiera. Para comparar las variables continuas entre diferentes grupos, empleamos la prueba t de Student pareada cuando los datos muestren una distribución normal; en caso contrario, aplicamos la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney. En cuanto a las variables categóricas, utilizaremos la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fuera pertinente. Establecimos un nivel de significación estadística de $P < 0,05$ para los puntos finales principales. Dado que realizaremos tres mediciones repetidas para el análisis, implementaremos una corrección post hoc de Bonferroni, donde el umbral de significación estadística se ajustó a $P < 0,0167$ ($0,05/3$). Se realizará además una regresión Cox y un análisis de Kaplan Meier para responder a los objetivos relacionados con el tiempo.

El análisis se realizará por intención de tratar, sin embargo, se realiza un análisis de sensibilidad según el cumplimiento o no del protocolo.

El análisis estadístico será realizado por un experto en estadísticas utilizando el software R.

8. Consideraciones éticas:

Este estudio se conducirá rigurosamente de acuerdo con los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki (2013) y la legislación vigente en el Estado



Español, específicamente la Ley 14/2007 de investigación biomédica. Además, se seguirán las pautas establecidas por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre (BOE 1999; 298, 14-XII:43088-99) de Protección de Datos de Carácter Personal y la resolución 008430 de 1993 (Decreto 2164 de 1992 y la Ley 10 de 1990) que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en el territorio colombiano.

Para asegurar la integridad y transparencia de la investigación, nos comprometemos a seguir los principios fundamentales de la Declaración de Belmont, que incluyen el respeto por los participantes, la beneficencia y la justicia. Todos los participantes serán tratados con dignidad y tendrán pleno conocimiento y consentimiento informado sobre su participación en el estudio.

Además, nos comprometemos a la publicación completa y transparente de todos los resultados obtenidos, tanto positivos como negativos. Esta práctica se alinea con nuestra dedicación a la integridad científica y al avance del conocimiento en el campo médico. Cada hallazgo, sin importar su naturaleza, será documentado y compartido con la comunidad científica y el público en general, cumpliendo así con nuestro compromiso de contribuir al cuerpo global de conocimiento médico.

El personal involucrado en este estudio se adhiere a las normas de buenas prácticas clínicas, según lo estipulado en la Orden SCO 256/2007 (BOE 13-II-2007), que es una transcripción modificada de la Directiva 2005/28/CE. Estas regulaciones se seguirán de cerca para garantizar la validez y fiabilidad de los datos recopilados, así como para proteger la seguridad y el bienestar de todos los participantes en el estudio.

8.1 Definición del Riesgo del Estudio:

El riesgo en este estudio se define como la posibilidad de que ocurran eventos adversos o desviaciones del protocolo que puedan afectar la integridad de los datos o la seguridad de los pacientes. Los principales riesgos incluyen la caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg, errores en la administración de norepinefrina, y desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

Pg 45

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



Plan de Gestión de Riesgos:

1. Identificación de Riesgos:

- Caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg.
- Errores en la administración de norepinefrina.
- Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

2. Evaluación de Riesgos:

- **Probabilidad:**
 - Alta: Caída de la presión arterial.
 - Media: Errores en la administración de norepinefrina.
 - Baja: Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.
- **Impacto:**
 - Alto: Caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg.
 - Medio: Errores en la administración de norepinefrina.
 - Bajo: Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

3. Mitigación de Riesgos:

- **Para la caída de la presión arterial:**
 - Monitoreo constante de la presión arterial.
 - Establecimiento de criterios claros para la administración de fluidos y ajuste de norepinefrina.
- **Para errores en la administración de norepinefrina:**
 - Capacitación regular del personal en la administración segura y precisa de medicamentos.
 - Implementación de doble verificación por parte de dos profesionales de la salud antes de cada ajuste de dosis.
- **Para desviaciones del protocolo durante la recolección de datos:**
 - Capacitación detallada del equipo en los procedimientos de recolección de datos.
 - Supervisión regular y retroalimentación continua para garantizar el cumplimiento del protocolo.

4. Respuesta a Riesgos:

Pg 46

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



- Establecimiento de un equipo de respuesta a emergencias para manejar situaciones de caída de la presión arterial o errores en la administración de medicamentos.
- Procedimientos claros para documentar y reportar cualquier desviación del protocolo, seguido de acciones correctivas inmediatas.

5. Seguimiento y Revisión:

- Evaluación periódica de la efectividad de las medidas de mitigación de riesgos.
- Revisión regular del protocolo y del plan de gestión de riesgos en función de los incidentes o desviaciones ocurridas durante el estudio.

Los investigadores garantizan la confidencialidad de los datos de los pacientes de acuerdo con lo establecido con la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Las hojas de recogida de datos con información confidencial de los pacientes incluidos serán custodiadas por los investigadores. Todos los datos del estudio serán incorporados a una base de datos tras ser debidamente anonimizados. El objetivo de esta será garantizar la confidencialidad de los datos incluidos mediante registros codificados, así como permitir un volcado de los mismos al software de análisis estadístico para su posterior estudio. El proyecto será valorado por el Comité Ético del Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá.

8.2 Consentimiento informado

Dado que es un ensayo clínico controlado, requiere consentimiento informado que será firmado por el paciente y si su estado de sedación o estado neurológico no permite la firma por el paciente se realizará por el responsable legal del paciente. (Anexo 1).



Proceso de Implementación del Consentimiento Informado, Responsables y Momento de Obtención:

1. Responsables del Proceso:

- *Investigador Principal:* El Investigador Principal, Jorge Iván Alvarado Sánchez, y su equipo serán responsables de explicar el estudio, proporcionar la información necesaria y responder a las preguntas que tenga.
- *Personal de Investigación:* El personal de investigación debidamente capacitado y autorizado por el Investigador Principal también podrá explicar el estudio y obtener el consentimiento informado de los participantes.

2. Momento de Obtención del Consentimiento:

- *Antes de la Participación:* El consentimiento informado se obtendrá de cada participante antes de que se involucren en el estudio. Antes de cualquier procedimiento relacionado con la investigación, los participantes serán informados detalladamente sobre el estudio y se les proporcionará tiempo suficiente para hacer preguntas y considerar su participación.
- *Durante una Consulta Individual:* Idealmente, el proceso de consentimiento informado se llevará a cabo durante una consulta individual, donde el investigador o el personal de investigación explicarán el estudio en detalle y proporcionarán una copia escrita del formulario de consentimiento informado. Durante esta consulta, se alentará a los participantes a hacer preguntas y aclarar cualquier duda antes de decidir participar.

3. Contenido del Consentimiento Informado:



- Descripción del Estudio: Se proporcionará una descripción clara y completa del estudio, incluyendo el propósito, los procedimientos, los posibles beneficios y riesgos, así como cualquier alternativa disponible.
 - Confidencialidad y Privacidad: Se explicará cómo se manejará la confidencialidad de los datos del participante y cómo se protegerá su privacidad durante el estudio.
 - Derechos y Retiro: Se informará a los participantes sobre sus derechos, incluido el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias para su atención médica.
4. Documentación del Consentimiento:
- Cada participante que otorgue su consentimiento informado firmará el formulario correspondiente. Una copia firmada del formulario será proporcionada al participante para su referencia.
5. Registro y Seguimiento:
- El investigador principal, Jorge Iván Alvarado Sánchez, y el equipo de investigación mantendrán un registro detallado de todos los consentimientos informados obtenidos, incluyendo la fecha, la hora y cualquier pregunta que se haya planteado durante el proceso.
6. Almacenamiento de consentimiento informado:
- Los consentimientos informados se almacenarán de forma segura y anónima, utilizando códigos de identificación en lugar de nombres completos. Solo el personal autorizado tendrá acceso a estos documentos, utilizando sistemas electrónicos seguros con cifrado de datos y contraseñas robustas. Los consentimientos serán conservados durante el período requerido por las regulaciones locales y las políticas institucionales, y al final de este período, serán destruidos de forma segura, ya sea triturando documentos físicos o borrando archivos.

Pg 49



electrónicos. Se mantendrá un registros detallados que indiquen la ubicación de almacenamiento, las fechas de obtención y vencimiento del consentimiento, y cualquier modificación realizada en los formularios para garantizar la trazabilidad y facilitar futuras auditorías. Además, los participantes serán informados sobre el proceso de almacenamiento y dar su consentimiento para esta práctica durante el proceso de consentimiento. Estas prácticas garantizan la confidencialidad, integridad y privacidad de los datos de los participantes del estudio.

9. Alcances

Se espera que los resultados de esta investigación se presenten en congresos a nivel nacional e internacional, brindando la oportunidad de compartir los hallazgos con la comunidad científica y los profesionales de la salud. Esta difusión permitirá la discusión y retroalimentación de los resultados obtenidos.

Además, se buscará publicar los resultados en revistas de alto impacto, preferentemente clasificadas como Q1 o Q2. Estas revistas son reconocidas por su riguroso proceso de revisión por pares y su prestigio en el ámbito académico y científico. La publicación en este tipo de revistas proporcionará una mayor visibilidad y alcance a los resultados de la investigación, permitiendo que sean accesibles para otros investigadores y profesionales de la salud en todo el mundo.

El objetivo de compartir los resultados en congresos y publicaciones científicas es fomentar la difusión del conocimiento, contribuir al avance de la investigación en el campo y permitir que los hallazgos de este estudio sean utilizados para mejorar la atención y el tratamiento de los pacientes.

10. Trayectoria de los investigadores que participan en el proyecto de investigación



Jorge Iván Alvarado Sánchez es médico anestesiólogo con maestría en fisiología cuya tesis (relación variabilidad de presión de pulso/variabilidad de volumen sistólico en un modelo de choque por endotoxina porcina) fue Laureada por la Universidad Nacional de Colombia, actualmente está cursando su Doctorado en ciencias biomédicas en la misma universidad. Cuenta con algunos estudios publicadas en revistas médicas de alto impacto como son Critical Care, Shock, Annals of Intensive Care, Scientific Report, Journal of Intensive Care Medicine, Revista Colombiana De Anestesiología Y Acta Colombiana De Cuidado Intensivo. También ha sido revisor par de algunas revistas de anestesiología y cuidado intensivo de alto impacto como son Critical Care, Journal of Clinical Monitoring Computing, Intensive Care Medicine Experimental, BMC Anesthesiology, BMJ open, Anaesthesiology Intensive Therapy, entre otros.

La trayectoria del doctor Alvarado puede ser revisada en los siguientes enlaces:

- <https://orcid.org/0000-0003-4320-3150>.
- https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0002095674#

Yenny Cárdenas es médica especialista en medicina crítica y cuidados intensivos de la Universidad del Rosario, docente de la Universidad de Los Andes, magister en educación médica y la jefa del departamento de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. La doctora cuenta con amplia experiencia en estudios institucionales y extrainstitucionales.

Juliana Marín es médica especialista en medicina crítica y cuidados intensivos. Actualmente es la jefa de la sección de quemados y quirúrgica en la Fundación Santa Fe de Bogotá con estudios relacionados en el área.

Jorge Carrizosa es neuro intensivista y jefe de la unidad de cuidados intensivos neurológico de la Fundación Santa Fe de Bogotá, epidemiólogo y docente de la Universidad del Rosario.



Laura María Castillo es especialista en medicina crítica y cuidado intensivo de la Universidad del Rosario. Actualmente se desempeña como intensivista en el departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá como jefe de la sección de sepsis y ventilación de la UCI institucional con estudios relacionados al área.

Carlos Palomino es especialista y docente de la Universidad de los Andes y se desempeña actualmente en la sección de sepsis y ventilación de la UCI institucional.

Lorena Moreno es especialista en medicina crítica y cuidado intensivo de la Universidad del Rosario con experiencia en trabajos relacionados con el área salud pública y vigilancia epidemiológica.

Natalia Garzón es especialista en medicina crítica y cuidado intensivo y magister en Bioética y se desempeña actualmente en la sección quirúrgica de la UCI institucional.

Para ver las contribuciones de los investigadores consultar el GrupLAC: COLO124558

11. Cronograma de actividades

Actividades	Mes1	Mes2	Mes3-24	Mes25	Mes26
Planteamiento del proyecto	X				
Sometimiento Subdirección estudios clínicos		X			
Aprobación comité de Ética		X			
Registro de pacientes			X	X	



Análisis estadístico y resultados				X	
Escritura artículo científico				X	X

12. Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Honorarios Asesores	Fondos propios	\$ 5000000
Licencias de software adicional	FSFB	\$3000000
Administrativos	Fondos propios	\$2000000
Publicación	Fondos propios	\$1000000
TOTAL		\$11000000

El presupuesto será facilitado por la subdirección de estudios clínicos y el departamento de cuidado intensivo de la fundación santa fe de Bogotá.

El flujograma general de investigación puede revisarse en el **anexo 3**.

Referencias

1. Sunagawa K, Lowell Maughan W, Burkhoff D, Sagawa K. Downloaded from www.physiology.org/journal/ajpheart by \${individualUser} [Internet]. 2018. Available from: www.physiology.org/journal/ajpheart



2. Monge Garcia MI, Guijo González P, Saludes Orduña P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Messina A, et al. Dynamic Arterial Elastance During Experimental Endotoxic Septic Shock: A Potential Marker of Cardiovascular Efficiency. *Front Physiol.* 2020 Oct 2;11.
3. Kellum JA, Formeck CL, Kernan KF, Gómez H, Carcillo JA. Subtypes and Mimics of Sepsis. Vol. 38, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2022. p. 195–211.
4. Doi K, Estenssoro E, Ferrer R, Hodgson C, Møller MH, Jacob S, et al. Bin Du 28 Charles Gomersall 31 Mark Nunnally 47 Charles L. Sprung 57 [Internet]. Vol. 49. 2021. Available from: www.ccmjournal.org
5. Guinot Pierre-Gregoire, Huette Pierre, Bouhemad Belaid, Abou-Arab Osama. A norepinephrine weaning strategy using dynamic arterial elastance is associated with reduction of acute kidney injury in patients with vasoplegia after cardiac surgery: A post-hoc analysis of the randomized SNEAD study. *Journal of Clinical Anesthesia* . 2023;88(111124):1–6.
6. Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. Vol. 46, *Journal of International Medical Research*. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 1303–10.
7. Organización Mundial de la Salud. Llamamiento de la OMS a la acción mundial contra la septicemia, causa de una de cada cinco muertes en el mundo. 2020.
8. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Vol. 104, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 573–85.
9. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac Vasoplegia Syndrome: Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. Vol. 349, *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015.
10. Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, et al. Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017 May 1;43(5):643–51.
11. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care.* 2015 Jan 19;19(1).
12. Persona P, Tonetti T, Valeri I, Pivetta E, Zarantonello F, Pettenuzzo T, et al. Dynamic Arterial Elastance to Predict Mean Arterial Pressure Decrease after Reduction of Vasopressor in Septic Shock Patients. *Life.* 2023 Jan 1;13(1).



13. Bar S, Levriel F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2018 Sep 1;121(3):534–40.
14. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. 1997.
15. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnář P, Kasal E, Židková A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: A randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007 Feb 22;11(1).
16. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DCH, Chung F. A Prospective Randomized Double-Blinded Study of the Effect of Intravenous Fluid Therapy on Adverse Outcomes on Outpatient Surgery [Internet]. 1995. Available from: <http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia>
17. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth*. 2002;88(1):65–71.
18. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):634–42.
19. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest*. 2000;117(6):1749–54.
20. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Jul 4];31(12):1643–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193330/>
21. Chemla D, Hé Bert J louis, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. 2023.
22. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):290–5.



23. Alvarado Sánchez JI, Amaya Zúñiga WF, Monge García MI. Predictors to Intravenous Fluid Responsiveness. Vol. 33, *Journal of Intensive Care Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2018. p. 227–40.
24. Nichols, Wilmer W; O'Rourke Michael F; Vlachopoulos C, Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries. Vol. 9, *Shock*. 2011. 456 p.
25. Monge García MI, Santos A, Diez Del Corral B, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, et al. Noradrenaline modifies arterial reflection phenomena and left ventricular efficiency in septic shock patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2018;47:280–6.
26. Monge García MI, Jian Z, Hatib F, Settels JJ, Cecconi M, Pinsky MR. Dynamic Arterial Elastance as a Ventriculo-Arterial Coupling Index: An Experimental Animal Study. *Front Physiol*. 2020;11(April):1–16.
27. Sunagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle *Am J Physiol*. 1983;5(245):H773–80.
28. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86(2):513–21.
29. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N, Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N, et al. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;282:1041–6.
30. Zhou X, Pan W, Chen B, Xu Z, Pan J. Predictive performance of dynamic arterial elastance for arterial pressure response to fluid expansion in mechanically ventilated hypotensive adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 1;11(1).
31. Pinsky MR. Defining the boundaries of bedside pulse contour analysis: dynamic arterial elastance. *Crit Care*. 2011;15(1):120.
32. Bar S, Levie F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2018 Sep 1;121(3):534–40.
33. Bar S, Levie F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth* [Internet]. 2018;121(3):534–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.032>

Pg 56

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



34. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care*. 2015 Jan;19(1):1–7.
35. García MIMIM, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Crit Care*. 2014 Nov;18(6):626.
36. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care*. 2011;15(1):R15.
37. Seo H, Kong YG, Jin SJ, Chin JH, Kim HY, Lee YK, et al. Dynamic Arterial Elastance in Predicting Arterial Pressure Increase After Fluid Challenge During Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Prospective Observational Study. *Medicine*. 2015 Oct;94(41):e1794.
38. Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, Monge Garcia MI, Cruz Martínez LE. Unveiling the Significance of Dynamic Arterial Elastance: An Insightful Approach to Assessing Arterial Load in an Endotoxin Shock Model. *Shock*. 2023 Aug 30;
39. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gómez-Partida CA, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2023 Mar 13;27(1):110.



SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	3
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	3
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	NA
Protocol version	3	Date and version identifier	Supp. material 1
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	16
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	1
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	2
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	16
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	16

Introduction

Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	5
	6b	Explanation for choice of comparators	5
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	6
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	2

Methods: Participants, interventions, and outcomes

Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	7
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	7
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	8
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	8
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	9
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	8
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	10
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	12

1	Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	11 - 12
2				
3				
4	Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	12 - 13
5				
6				
7	Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)			
8				
9	Allocation:			
10				
11	Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	12
12				
13				
14				
15				
16	Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	12
17				
18				
19				
20				
21	Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	12
22				
23				
24	Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	12
25				
26				
27		17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	12
28				
29				
30				
31	Methods: Data collection, management, and analysis			
32				
33	Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	12 - 13
34				
35				
36				
37				
38				
39		18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	9
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

1	Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	Supp. material 1
2				
3				
4				
5	Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	13 - 14
6				
7				
8		20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	NA
9				
10		20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	Supp. material 1
11				
12				
13				
14	Methods: Monitoring			
15				
16	Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation why a DMC is not needed	14
17				
18				
19				
20				
21				
22		21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	14
23				
24				
25	Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	8
26				
27				
28	Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	13
29				
30				
31				
32	Ethics and dissemination			
33				
34	Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	14
35				
36				
37	Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	14
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

1	Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and	14
2			how (see Item 32)	
3				
4		26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary	NA
5			studies, if applicable	
6				
7	Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained	15
8			in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	
9				
10	Declaration of	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	16
11	interests			
12				
13	Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that	16
14			limit such access for investigators	
15				
16	Ancillary and post-	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who may suffer harm from trial	NA
17	trial care		participation	
18				
19	Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, health care professionals,	15
20			the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results data bases, or other data	
21			sharing arrangements), including any publication restrictions	
22				
23		31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	15
24				
25		31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	NA
26				
27				
28				
29	Appendices			
30				
31	Informed consent	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	Supp. material 4
32	materials			
33				
34	Biological	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular	NA
35	specimens		analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	
36				

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons “Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported” license.

Evaluation of Dynamic Arterial Elastance Efficacy and Safety during Vasopressor Support Weaning in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol: Case report form

Fundación Santa Fe de Bogotá, Department of Critical Medicine and Intensive Care

1. Identification of the patient in the study

2. Group assigned by randomization

Mark only one oval.

☐ EaDyn (intervention)

☐ MAP (control)

3. Inclusion criteria (check all those applying)

Check all that apply.

☐ Patient over 18 years old

☐ Septic shock patients defined according to the third international consensus of sepsis as patients who clinically present vasopressor support requirement to maintain a MAP $\geq$ 65 mmHg or a lactate level $\geq$ 2 mmol/L in the absence of hypovolemia

☐ SOFA score of $\geq$ 4 points

☐ Patients requiring vasopressor support for a period of 4 hours or more

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. Exclusion criteria (check all applicable)

Check all that apply.

- ☐ Pregnant women
- ☐ Hemodynamically unstable cardiac arrhythmias
- ☐ Treatment with another vasopressor other than noradrenaline or ionotropic support requirement
- ☐ Patients with right heart failure
- ☐ Patients diagnosed with cirrhosis of the liver
- ☐ Patients who have received renal and/or hepatic transplantation
- ☐ Patients with a high probability of mortality in 24 hours defined according to medical criteria

5. Age (years)

6. Weight (Kg)

7. Diagnosis according to ICD-10

8. **Intensive inpatient care unit**

Mark only one oval.

- ☐ Surgical unit
- ☐ Neurological unit
- ☐ Sepsis / respiratory unit
- ☐ Cardiovascular
- ☐ Burn unit

9. **SOFA score at start of vasopressor support**

10. **Dose of noradrenaline at study inclusion (mcg/kg/min)**

11. **Total, noradrenaline infusion duration (hours)**

12. **Total, of noradrenaline administered (mg)**

13. **Total, of liquids administered (mL/kg/h)**

14. Hypotension during weaning (MAP < 50 mmHg)

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

15. Death

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

16. Stay in ICU (time when the patient is without vasopressor and ventilatory support, days)

17. Stay in hospital (time at which doctor gives the order in the medical history of discharge, days)

Variables to be taken daily

DAY 1

18. Duration of NE (h)

19. Dose of NE (mg)

20. **Administered liquids (mL)**

21. **Diuresis (mL)**

22. **Balance of liquids (mL)**

23. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 2

24. **Duration of NE (h)**

25. **Dose of NE (mg)**

26. **Administered liquids (mL)**

27. **Diuresis (mL)**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

28. **Balance of liquids (mL)**

29. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 3

30. **Duration of NE (h)**

31. **Dose of NE (mg)**

32. **Administered liquids (mL)**

33. **Diuresis (mL)**

34. **Balance of liquids (mL)**

35. **Blood products**

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2024-086388 on 7 August 2024. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on June 11, 2025 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES).
Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

Variables to be taken daily

DAY 4

36. Duration of NE (h)

37. Dose of NE (mg)

38. Administered liquids (mL)

39. Diuresis (mL)

40. Balance of liquids (mL)

41. Blood products

Variables to be taken daily

DAY 5

DAY 6

50. **Administered liquids (mL)**

51. **Diuresis (mL)**

52. **Balance of liquids (mL)**

53. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 7

54. **Duration of NE (h)**

55. **Dose of NE (mg)**

56. **Administered liquids (mL)**

57. **Diuresis (mL)**

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

58. **Balance of liquids (mL)**

59. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 8

60. **Duration of NE (h)**

61. **Dose of NE (mg)**

62. **Administered liquids (mL)**

63. **Diuresis (mL)**

64. **Balance of liquids (mL)**

65. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 9

66. Duration of NE (h)

67. Dose of NE (mg)

68. Administered liquids (mL)

69. Diuresis (mL)

70. Balance of liquids (mL)

71. Blood products

Variables to be taken daily

DAY 10

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

72. **Duration of NE (h)**

73. **Dose of NE (mg)**

74. **Administered liquids (mL)**

75. **Diuresis (mL)**

76. **Balance of liquids (mL)**

77. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

Variables that change in the three points of measurment

At the beginning of administration of Noradrenaline

78. **SOFA score**

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2024-086388 on 7 August 2024. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on June 11, 2025 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES). Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

79. **Heart rate**

80. **MAP**

81. **Central venous pressure**

82. **Cardiac index (CI)**

83. **Saline solution administered (mL)**

84. **Albumin (mL)**

85. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

86. **Albumin (mL)**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

87. **Dose of noradrenaline (mg)**

88. **Lactate (mmol/L)**

89. **Venous saturation**

90. **Diuresis (mL)**

Variables that change in the three points of measurment

At the beginning of the weaning of vasopressor support

91. **SOFA score**

92. **Heart rate**

93. **MAP**

94. **Central venous pressure**

95. **Cardiac index (CI)**

96. **Saline solution administered (mL)**

97. **Albumin (mL)**

98. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

99. **Albumin (mL)**

100. **Dose of noradrenaline (mg)**

101. **Lactate (mmol/L)**

102. **Venous saturation**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

103. **Diuresis (mL)**

Variables that change in the three points of measurment

At the end of weaning vasopressor support

104. **SOFA score**

105. **Heart rate**

106. **MAP**

107. **Central venous pressure**

108. **Cardiac index (CI)**

109. **Saline solution administered (mL)**

110. **Albumin (mL)**

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2024-086388 on 7 August 2024. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on June 11, 2025 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES). Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

111. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

112. **Albumin (mL)**

113. **Dose of noradrenaline (mg)**

114. **Lactate (mmol/L)**

115. **Venous saturation**

116. **Diuresis (mL)**

This content is neither created nor endorsed by Google.

Google Forms



Consentimiento informado proyecto de investigación “Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá”.
Hoja informativa para pacientes y familiares

Título del estudio	Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá.
Nombre del Investigador Principal	Jorge Iván Alvarado Sánchez
Teléfono de contacto con el investigador	6030303 ext. 5889
Nombre de la Institución de Investigación	Fundación Santa Fe de Bogotá
Dirección de la Institución de Investigación	Calle 119A No.7-49, Cuarto piso torre de expansión UCI adultos
Versión y fecha del consentimiento	Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024
Número codificado del participante	

La Fundación Santa Fe de Bogotá y el Departamento de Cuidado Intensivo le extienden una cordial invitación para participar como voluntario en una investigación que se está llevando a cabo en la institución. El proyecto consta en evaluar la eficacia de una innovadora estrategia de retirada de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico. Los vasopresores son medicamentos que elevan la presión arterial en situaciones de choque y se retiran cuando el paciente logra mantener la presión arterial de manera autónoma.

Este documento de Consentimiento Informado tiene como objetivo proporcionar la información necesaria para ayudarle a tomar una decisión sobre su participación en el



proyecto de investigación. Por favor, lea con atención la información presentada. Si alguna parte de este documento no le resulta clara o si tiene alguna pregunta, no dude en solicitar aclaraciones en cualquier momento a los miembros del Grupo de Investigación del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, cuya información de contacto se detalla al final de este documento.

Si el candidato no se encuentra en condiciones físicas para firmar el consentimiento informado, este podrá ser diligenciado y firmado por un familiar o representante legal.

1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo se encuentra realizando un estudio que compara dos grupos de pacientes de la UCI. Estos pacientes tienen en común encontrarse padeciendo de una condición clínica denominada choque séptico (es decir, presentan una infección grave por una bacteria que requiere de medicamentos para que la persona pueda mantener la presión arterial normal del cuerpo, denominado vasopresor). La severidad de esta enfermedad se mide mediante una escala denominada SOFA (la cual le da un puntaje a cada persona dependiendo de los resultados en sus exámenes de sangre). Estas personas, van a ser inicialmente separadas en dos grupos de manera aleatoria (el azar utilizado equivale a lanzar una moneda al aire) para determinar con que estrategia se van a quitar los medicamentos especiales para mantener la presión arterial normal.

Una de las estrategias se denomina **elastancia arterial dinámica**, definida como una medida de la capacidad de las arterias de nuestro cuerpo para adaptarse y mantener la estabilidad de la presión sanguínea cuando el corazón bombea sangre. Este parámetro se utilizará en uno de los grupos para retirar paulatinamente el vasopresor.

Para el otro grupo, se utilizará la **presión arterial media**, la cual se define como un promedio de la fuerza con la que la sangre fluye por las arterias. Este valor se utilizará en el segundo grupo para retirar paulatinamente el vasopresor.

La determinación de discontinuar el medicamento vasopresor estará a cargo del equipo médico responsable de su cuidado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

2. ¿CÓMO PUEDO PARTICIPAR?

Para participar, debe ser mayor de 18 años, tener diagnóstico de choque séptico según los criterios clínicos, y tener un puntaje SOFA igual o mayor a 4. Además, el candidato debe haber estado en soporte vasopresor durante al menos 4 horas.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

3. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS VENTAJOSOS PARA EL SUJETO

No hay tratamientos alternativos específicos para el retiro del medicamento vasopresor en pacientes con choque séptico. Su participación en este estudio contribuirá al avance del conocimiento médico en este campo.

4. DURACIÓN ESPERADA DE PARTICIPACIÓN Y NÚMERO DE SUJETOS

El número total de participantes en esta investigación será de 114. La participación suya o de su familiar finalizará una vez se logre el retiro del medicamento vasopresor.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Se realizará un monitoreo continuo de los signos vitales, que incluye electrocardiogramas (un examen no invasivo que nos ayuda a mirar la actividad eléctrica de su corazón), pulsioximetría (la medición de la concentración de oxígeno en su sangre medido en el dedo con un sensor especial), toma presión arterial invasiva (consiste en insertar un catéter como los que usan para canalizar y colocar líquidos pero con la diferencia que este nos ayuda a saber con mayor exactitud la presión arterial) y medición del gasto cardíaco (medición de la función del corazón). La decisión de retirar el soporte vasopresor será tomada por el equipo médico a cargo.

6. MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS OBTENIDAS:

Las muestras que le sean tomadas serán aquellas dictadas por su medico tratante en la Unidad de Cuidado Intensivo. Para esta investigación, no se realizara la toma de muestras biológicas o su estudio de ninguna manera.

7. ¿QUÉ SE ESPERA DE SU PARTICIPACIÓN?

Se espera que participe y colabore en el desarrollo del estudio, siguiendo las instrucciones del equipo médico.

8. QUÉ PASARÁ AL FINAL DEL ESTUDIO:

Una vez sea discontinuado el medicamento vasopresor, no recopilaremos mas datos de usted puesto que hasta ahí llega nuestro interés investigativo. Seguirá recibiendo su atención médica de rutina.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

9. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

La participación suya /de su familiar no conlleva riesgo de presentar eventos adversos adicionales a la condición clínica de base (choque séptico e infección grave). En caso de presentar algún evento relacionado con la enfermedad, el paciente será atendido inmediatamente y retirado del estudio.

10. RIESGOS Y BENEFICIOS

Para usted/su familiar no hay beneficios ni riesgos para su salud asociados con esta investigación. La participación contribuye al avance médico en este campo.

11. ¿QUÉ MÁS NECESITA SABER ANTES DE DECIDIR PARTICIPAR?

Usted recibirá una copia de este formato de Consentimiento Informado, consérvela en un lugar seguro y utilícela como información y referencia durante todo el desarrollo del estudio. Esta investigación se llevará a cabo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud. Este documento fue revisado y aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá y cumple con todos los requerimientos metodológicos y éticos para ser desarrollado.

12. PUEDEN EXISTIR RAZONES POR LAS CUALES USTED NO PUEDA PARTICIPAR:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. No está obligado a participar y puede retirar su participación en cualquier momento sin que esto implique sanciones ni la pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Si decide abandonar el estudio antes de la última visita del estudio, infórmelo al médico del estudio y siga sus instrucciones.

13. COMPENSACIÓN

Usted/su familiar no recibirá ningún tipo de compensación económica por parte de la Fundación Santa Fe de Bogotá o el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Asimismo, los investigadores del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá no recibirán ninguna compensación económica por realizar esta investigación.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



1
2
3
4
5
6
7 **14. QUÉ OCURRIRÁ SI DECIDE NO PARTICIPAR O SI CAMBIA DE IDEA**
8

9 La participación en este estudio es totalmente voluntaria, usted / su familiar no está
10 obligado a participar, puede retirarse en cualquier momento sin justificar su
11 decisión, sin sufrir ninguna sanción o detrimento en la atención por parte de su
12 médico ni de la Institución.
13

14
15
16
17 **15. CRITERIOS DE RETIRO**
18

19 El investigador principal podrá terminar la participación del paciente en el estudio sin
20 necesidad de pedir su consentimiento bajo las siguientes condiciones: En primer lugar,
21 la presencia de eventos adversos graves relacionados con la infección grave. El estudio
22 no representa riesgo alguno adicional.
23

24
25
26 **16. CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE DATOS:**
27

28 El investigador asegurará la confidencialidad de su historia clínica, en la cual no se
29 identificará al sujeto, se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada
30 con su privacidad, utilizando códigos según las leyes colombianas 1581 de 2012 y 1266
31 de 2008 lo permitan y no serán accesibles públicamente.
32

33 El centro del estudio registrará información personal básica sobre usted, como su
34 nombre, información de contacto, sexo, estatura, peso y origen racial, así como también
35 información sobre sus antecedentes médicos y los datos clínicos recopilados acerca de
36 su participación en el estudio. Todo el personal de investigación con acceso a sus
37 registros está obligado a respetar su confidencialidad en todo momento.
38

39 Para garantizar su privacidad, no se incluirá su nombre ni ninguna otra información
40 que lo identifique directamente en los registros o las muestras entregados para los fines
41 de la investigación. Los únicos que podrán vincular este código con su nombre son el
42 médico del estudio y el personal autorizado, quienes podrán hacerlo mediante una lista
43 que se conservará de forma segura en el centro de investigación.
44

45 Usted tiene derecho a revisar la información personal, a solicitar cambios. Si decide
46 retirarse del estudio, los datos recopilados hasta ese momento podrán seguir
47 procesándose, junto con otros datos recopilados como parte del estudio.
48
49
50



Fundación
Santa Fe de Bogotá

17. QUIÉNES PUEDEN CONTESTAR SUS PREGUNTAS:

En caso de presentar dudas respecto al proyecto, se puede contactar al Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá:

Investigador principal: Dr. Jorge Iván Alvarado Sánchez

Telefono: (601) 6030303 Ext. 5889

Dirección: Carrera 7 # 117 – 15, Cuarto piso torre de expansión Unidad de Cuidados Intensivos – Adultos)

Si usted tiene alguna duda o si cree que sus derechos han sido vulnerados, puede comunicarse con el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá:

Nombre del presidente: Dr. Klaus Willy Mieth Alviar

Telefono: 6030303 Ext 5402

Correo: comiteinvestigativo@fsfb.org.co

Dirección: Calle 119ª # 7 – 49

18. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:

Los resultados del estudio ya sean positivos, negativos o inconclusos, serán publicados por de acuerdo con las normativas éticas (Declaración de Helsinki Artículo 36) y resolución 1581 de 1993.

Consentimiento informado estudio “Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá”.

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



19.DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo: _____ con tipo de documento: cédula de ciudadanía (), cédula de extranjería (), pasaporte (), No. _____ en calidad de paciente () o representante legal () de: _____ con tipo de documento: cédula de ciudadanía (), cédula de extranjería (), pasaporte () No. _____ declaró que, al firmar este consentimiento informado, certifico todos los siguientes puntos:

- He leído (o me han leído) este formulario de consentimiento informado en su totalidad y he recibido explicaciones sobre lo que me van a hacer y lo que se me pide que haga. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y entiendo que puedo hacer otras preguntas sobre este estudio en cualquier momento.
- He recibido una copia de este formulario de Informe de Consentimiento que puedo guardar como referencia.
- Acepto que mi información personal confidencial esté disponible para su revisión por el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá, cualquier autoridad de salud, institución o entidad gubernamental asignada a esta tarea en este país o en otro país donde se esté considerando la aprobación del procedimiento o tratamiento del estudio, o, en su caso, por el Comité de Revisión Institucional o el Comité de Ética correspondiente al estudio.
- Autorizo que el investigador tenga acceso a los registros médicos del hospital en cualquier momento durante el periodo del estudio.
- Autorizo al investigador a procesar mis datos del estudio.
- Entiendo que tengo la libertad de retirarme del estudio en cualquier momento, sin justificar mi decisión y sin afectar la atención médica que reciba, o que también el investigador puede retirarme por alguna razón en protección a mi seguridad.
- Entiendo que todos los datos personales serán codificados.



Fundación
Santa Fe de Bogotá

- Entiendo que los resultados cualesquiera que sean serán publicados por el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá.
- Acepto voluntariamente participar en este estudio.

Nombres y apellidos del participante: _____

Documento de identificación: _____

Firma del participante: _____

Fecha: ____/____/____, Hora: ____:____

Dirección de residencia: _____

Nombre del representante: _____

Documento identificación: _____

Firma del representante: _____

Fecha: ____/____/____, Hora: ____:____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Nombre del testigo No. 1: _____

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

Documento identificación: _____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Nombre del testigo No. 2: _____

Documento identificación: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Por la presente certifico que he informado detalladamente a esta/s persona/s sobre el proyecto.

Si alguna información adicional surge durante el proyecto, de modo que pudiera afectar al consentimiento dado por el representante, le informaré de manera oportuna.

Nombre del investigador: _____

Documento identificación: _____

Firma del investigador: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

Firma recibido copia del consentimiento informado

Nombre:

Fecha: __/__/__ Hora: __:__

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

BMJ Open

Efficacy and Safety of Dynamic Arterial Elastance for Weaning Vasopressor Support in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2024-086388.R1
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	20-May-2024
Complete List of Authors:	Alvarado Sánchez , Jorge Iván ; National University of Colombia, ; Montañez-Nariño, Andrea; Fundacion Santa Fe de Bogota Cárdenas-Bolivar, Yenny; Fundacion Santa Fe de Bogota Stozitzky-Ríos, Maria; Fundacion Santa Fe de Bogota Mora Salamanca, Andrés Felipe; Hospital Universitario de la Fundacion Santa Fe de Bogota, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Primary Subject Heading:	Intensive care
Secondary Subject Heading:	Anaesthesia
Keywords:	INTENSIVE & CRITICAL CARE, Clinical Trial, Adult intensive & critical care < INTENSIVE & CRITICAL CARE

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Efficacy and Safety of Dynamic Arterial Elastance for Weaning Vasopressor Support in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol

Jorge Iván Alvarado-Sánchez^{1, 2} (ORCID: 0000-0003-4320-3150)

Email: jjalvarados@unal.edu.co

Andrea Valentina Montañez-Nariño¹ (ORCID: 0009-0004-4214-2928)

Email: montanez.andreav@gmail.com

Yenny Rocío Cárdenas-Bolívar¹ (ORCID: 0000-0001-5498-3960)

Email: yenny.cardenas@fsfb.org.co

María Valentina Stozitzky-Ríos¹ (ORCID: 0009-0002-2182-3228)

Email: valentinastozitzky@gmail.com

Andrés Felipe Mora-Salamanca¹ (ORCID: 0000-0003-1509-0080)

Email: af.mora1963@uniandes.edu.co

1. Department of Intensive Care, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

2. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Corresponding author: Jorge Iván Alvarado-Sánchez: jjalvarados@unal.edu.co

Word count: 3736 words

Word count (abstract): 286 words

ABSTRACT

Introduction

The dynamic arterial elastance (EaDyn), calculated as pulse pressure variation divided by stroke volume variation, has been studied as a predictor of vasopressor weaning. However, its potential as a hemodynamic tool for tapering off vasopressors in septic patients remains unexplored. Therefore, our study aimed to assess whether utilizing EaDyn for weaning vasopressor support could reduce the duration of vasopressor support in septic patients.

Methods and Analysis

This pragmatic single-center controlled clinical trial will take place at Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Adult patients diagnosed with septic shock according to the Sepsis-3 criteria and a Sequential Organ Failure Assessment score ≥ 4 will be included. A total of 114 patients (57 per group) will undergo conventional critical care monitoring, and the weaning of vasopressor support will be initiated based on the EaDyn or mean arterial pressure, depending on the assigned group. EaDyn will be estimated based on the measurements obtained from a PiCCO® device connected to a PulsioFlex Monitoring Platform (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany). Our primary outcome is the difference of vasopressor support duration between the EaDyn and MAP groups.

Participants and statisticians performing the statistical analysis will be blinded to the group allocation. Dependent and independent variables will be analyzed through univariate and multivariate statistical tests. Since we will perform three repeated measurements for analysis, we will implement a Bonferroni post hoc correction.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

51 Additionally, Cox regression and Kaplan–Meier analyses will be conducted to
52 address objectives related to time.

53 **Ethics and Dissemination**

54 This study was approved by the Ethics Committee at Fundación Santa Fe de Bogotá
55 (CCEI-16026-2024). Written informed consent will be obtained from all participants.
56 The results will be disseminated through publication in peer-reviewed journals and
57 presentations at national and international events.

58 **Trial registration number**

59 NCT06118775

61 **Keywords**

62 Dynamic Arterial Elastance, Vasoconstrictor Agents, Critical Care, Hemodynamics,
63 Randomized Controlled Trial, Colombia

Strengths and limitations of this study

- Dynamic arterial elastance (EaDyn) may shorten vasopressor support in septic shock patients.
- This is the first randomized clinical trial assessing vasopressor weaning by EaDyn.
- Blinding clinical staff was not feasible due to the nature of the intervention.

98 INTRODUCTION

99
100 Dynamic arterial elastance (EaDyn), defined as the relationship between pulse
101 pressure variation (PPV) and stroke volume variation (SVV), was initially considered
102 a reflection of the patient's arterial tone [1]. However, it is now recognized as an
103 index reflecting the overall functioning of the cardiovascular system [1–3].
104 Furthermore, it has been shown to be a reliable predictor of increased mean arterial
105 pressure (MAP) following the administration of intravenous fluids in preload-
106 dependent patients [4], as well as a predictor of decreased MAP following the
107 reduction of vasopressor support [5,6].

108 The use of vasopressor support to increase MAP and subsequently improve tissue
109 perfusion is crucial in the management of septic shock [7]. However, the dose and
110 duration of vasopressor support have been associated with poor outcomes in
111 critically ill patients [8–10]. A recent study evaluated the efficacy of EaDyn as a tool
112 to guide the weaning of vasopressor support in postoperative cardiovascular surgery
113 patients with vasoplegia syndrome and revealed a lower incidence and duration of
114 acute kidney injury, a reduction in the cumulative norepinephrine dose, and shorter
115 ICU stays [10,11].

116 However, the application of EaDyn as a hemodynamic tool for weaning from
117 vasopressor support has not been assessed in septic patients. Therefore, the
118 objective of our study was to evaluate whether the use of EaDyn for weaning septic
119 patients from vasopressor support in the intensive care unit (ICU) decreases the
120 duration of vasopressor support compared to the use of MAP for vasopressor

weaning. The MAP is traditionally used as the guiding tool for vasopressor weaning in the ICU.

METHODS AND ANALYSIS

This manuscript and the protocol were elaborated in accordance with the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) [12]. The protocol and the SPIRIT 2013 checklist can be consulted as the online supplementary material 1 & 2.

Objectives

The main objective and secondary objectives were formulated according to the PICO strategy, which can be consulted as the online supplementary material 3. Our main aim is to determine whether compared with the traditional MAP approach, the use of EaDyn to wean septic patients off vasopressor support in the ICU can shorten the duration of vasopressor support administration. Additionally, we have formulated secondary objectives comparing the following outcomes among both groups:

- The cumulative dose of norepinephrine.
- The cumulative fluid dose administered during vasopressor weaning.
- The arterial lactate concentrations before and after weaning.
- The incidence of acute renal failure.

- The length of hospital stay.
- The length of ICU stay.
- Mortality.
- The need for renal replacement therapy.
- The incidence of adverse events.

Public involvement

The term "public involvement" refers to the inclusion of members of the public or patients in the research question, the design, or the preparation of this manuscript.

No patients or members of the public were included.

Data availability

The data will be stored in our institutional Redcap platform and will be accessible upon reasonable request.

Study design and setting

A pragmatic parallel single-center (Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia) controlled clinical trial will be conducted with two groups of patients. In the first group, named the "EaDyn weaning arm," dynamic arterial elastance will be used as a tool for weaning from vasopressor support (experimental group). In the second group, named the "MAP weaning arm", the MAP will be used (control group)

(Fig. 1). Patients will be randomly assigned to one of the two groups using computer-generated random numbers.

Eligibility criteria

Adult patients diagnosed with septic shock according to the Sepsis-3 criteria [13] and a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ≥ 4 . Patients must also be monitored with a transpulmonary thermodilution (TPTD) monitor. For this purpose, we will use a Pulse index Continuous Cardiac Output device (PiCCO®, PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) connected to a PulsioFlex Monitoring Platform (Reference PC4000, PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) through a PiCCO module (Reference PC4510, PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany).

Inclusion criteria

- ≥ 18 years of age.
- Admission to the ICU.
- Septic shock defined according to the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).
- Hypotension requiring vasopressor support to maintain a MAP ≥ 65 mmHg.
- SOFA score ≥ 4 .
- Vasopressor support duration ≥ 4 hours.
- Patients requiring mechanical ventilation.

190 *Exclusion criteria*

- 191 • Pregnant individuals.
- 192 • Hemodynamic instability due to cardiac arrhythmias.
- 193 • Two or more vasopressors are needed.
- 194 • Requiring inotropic drug administration.
- 195 • Hepatic cirrhosis.
- 196 • Kidney or liver transplant.
- 197 • High probability of mortality within 24 hours, according to medical judgement.
- 198 • Left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 50%.
- 199 • Right ventricular dysfunction defined as a tricuspid annular plane systolic
200 excursion (TAPSE) measurement of less than 1.6 cm.
- 201 • Spontaneous breathing.

203 **Interventions**

204 Patients will be continuously monitored as usual in an ICU scenario
205 (electrocardiograms, pulse oximetry, invasive blood pressure, and measurement of
206 cardiac output [CO] using TPTD). We will not restrict any medical intervention that
207 the patient requires; hence, all monitoring, surgical or drug interventions other than
208 the study exclusion criteria do not interfere with participant recruitment or the
209 vasopressor weaning process. All patients will undergo daily echocardiographic
210 evaluation, measuring variables including stroke volume and CO using the Mindray
211 TE5 Ultrasound System (Mindray North America, Mahwah, NJ, USA), following
212 widely used formulas ([14]). All patients will be ventilated with a tidal volume of 6-8

213 ml/kg of predicted body weight (PBW) to maintain a plateau pressure above 30
214 cmH₂O and a driving pressure below 15 cmH₂O. The respiratory rate will be
215 adjusted to achieve a target CO₂ level of 30-35 mmHg, and PEEP and FiO₂ will be
216 adjusted to maintain SpO₂ between 90-94%.

217

218 The initiation of vasopressor weaning coincides with the onset of the stabilization
219 phase, which occurs when patients achieve a mean arterial pressure (MAP) > 75
220 mmHg, a cardiac index (CI) > 2.5 L/min/m², and a lactate level < 2 mmol/L. Once
221 weaning from vasopressor support is indicated, an assessment of the preload-
222 dependence of the patient must be performed by a PLR test for 90 seconds. Preload-
223 dependence is defined as a CO increase equal to or greater than 15% after a PLR
224 test [15]. Vasopressor weaning will begin after a fluid challenge (infusing 250 ml of
225 isotonic crystalloid solution) is administered to preload-dependent patients.
226 Otherwise, preload-independent patients will be weaned immediately. This strategy
227 applies for both the experimental and control groups. The norepinephrine dose will
228 be gradually reduced (0.02 mcg/kg/min every 30 minutes) (Figs. 2 & 3).

229 In the experimental group, the patient will be weaned according to the EaDyn value.
230 Vasopressor weaning can continue as long as EaDyn is equal to or greater than
231 0.90. However, if the value drops to less than 0.90, the weaning process stops, and
232 the norepinephrine dose is restored to the last dose at which the EaDyn value is ≥
233 0.90. Regardless of the EaDyn value, any patient whose MAP falls below 50 mmHg
234 will be retired from the study. However, if the MAP is between 50 mmHg and 69
235 mmHg, a fluid challenge must be administered (250 mL of an isotonic crystalloid)
236 before continuing weaning (Fig. 2).

237 The vasopressor weaning will continue in the control group as long as the MAP
238 remains above or equal to 70 mmHg. If the MAP falls between 50 and 69 mmHg,
239 the preload-dependence will be reassessed. If preload-dependence is confirmed, a
240 new fluid challenge will be performed; the vasopressor weaning will be halted, and
241 the vasopressor dose will be restored to its previous value. The weaning process
242 can continue as long as the patient's MAP does not fall below 50 mmHg. In that
243 case, the patient will be retired from the study (Fig. 3).

244

245 *Participant withdrawal*

246 Study participants will be withdrawn from the study in the following scenarios:

- 247 • Serious adverse events: If a participant experiences a serious adverse event
248 related to the vasopressor weaning process (any group), they may be
249 withdrawn for safety reasons. Adverse events include hypotension (MAP $\leq$ 50
250 mmHg for more than 10 minutes), cardiac arrhythmias leading to
251 hemodynamic instability and neurological or respiratory pattern deterioration.
252
- 253 • Health complications: If a participant develops a health condition *de novo* that
254 might affect the weaning process (e.g., acute myocardial infarction,
255 pulmonary embolism, intracerebral hemorrhage, cardiac dysfunction
256 requiring inotropic support, requiring a vasopressor other than
257 norepinephrine), they will be withdrawn from the study.

258

- Revocation of informed consent: Participants and their legal representatives have the right to revoke previously given consent to participate in this trial at any time. Patient medical care will not have any repercussions.
- Early discontinuation of the trial: If early evidence indicates that EaDyn is or is not beneficial for vasopressor weaning in septic shock patients, the study will be stopped, and the best weaning strategy will be offered to all patients. Similarly, if early evidence suggests that EaDyn-based weaning is harmful, the study will be discontinued.
- Transference to another healthcare institution.

Adherence strategies

To improve adherence to the protocol among the clinical staff, we will use educational strategies in combination with audits, feedback, and reminders in the ICU setting. We will train nurses and physicians regarding the informed consent process, the eligibility of the study participants and both weaning strategies. We will conduct a pilot study to understand the challenges of the study protocol implementation and to verify the understanding of each process and the study forms. Based on the pilot study results, we could modify the initial forms, tools and algorithms proposed. Additionally, we will evaluate the adherence to the weaning process among the nursing staff through an electronic reporting system, where they will also record the weaning process data. We will communicate with the clinical staff

1
2
3 282 to divulgate these results, provide general or personal feedback, and receive
4
5 283 feedback from their protocol implementation experience. If necessary, we will
6
7 284 provide personal or topic-specific training to the clinical staff and research team.
8
9
10 285 Once everyone is ready to recruit the first participant, we will put study reminders in
11
12 286 the participant's room and provide digital and paper-printed algorithms to the nursing
13
14 287 personnel. Additionally, we will provide to the clinical staff a 24-hour available phone
15
16 288 number if they have any questions regarding the trial. We will verify the adherence
17
18 289 to the weaning process using the aforementioned electronic system and, if
19
20 290 necessary, provide additional general or personal training and feedback.
21
22
23
24
25

26 292 **Outcomes**

27
28 293 We will collect the following baseline (before vasopressor support weaning)
29
30 294 variables: demographic data (e.g., age, sex), ICU admission (cardiovascular,
31
32 295 sepsis/respiratory, neurologic, postoperative and burn), vital signs (e.g., heart rate,
33
34 296 MAP), CO, main diagnosis, SOFA score, comorbidities, norepinephrine support
35
36 297 duration (hours), total fluids administered, requirement of kidney replacement
37
38 298 therapy, development of acute kidney injury (AKI), staging of AKI, lactate, creatinine
39
40 299 and diuresis.
41
42
43

44 300 *Primary outcome*

45
46 301 The difference in the duration of vasopressor support, defined as the time (time to
47
48 302 event; hours) from initiation to complete withdrawal from vasopressor support,
49
50 303 between the experimental and control group is our main outcome. We selected this
51
52 304 outcome because it directly compares the efficacy of EaDyn to that of MAP for
53
54 305 weaning from vasopressor support.
55
56
57
58
59
60

306 *Secondary outcome*

307 We will also measure differences between the experimental and control groups
308 regarding the following outcomes (at the end of the vasopressor weaning or hospital
309 stay):

- 310 ➤ Vasopressor dose (cumulative dose)
- 311 ➤ Fluid therapy (cumulative amount of isotonic crystalloid administered)
- 312 ➤ SOFA score (change from baseline)
- 313 ➤ MAP (value at each time point)
- 314 ➤ Diuresis (Cumulative amount)
- 315 ➤ Length of ICU stay (final value, days)
- 316 ➤ Length of hospital stay (final value, days)
- 317 ➤ Hospital mortality (time until the event)
- 318 ➤ Adverse effects (cumulative amount of severe hypotension [MAP $\leq$ 50
319 mmHg], target organ damage [brain, heart])

320 *Exploratory outcomes*

321 We will explore the following outcomes related to weaning from vasopressor support:

- 322 ➤ CO (value at each time point)
- 323 ➤ Arterial blood lactate (change from baseline)
- 324 ➤ Incidence of acute renal failure (final value)
- 325 ➤ Incidence of kidney replacement therapy (final value)

326 *Safety outcomes*

327 Safety outcomes will be assessed by comparing the experimental and control groups
328 in terms of the following parameters, as previously outlined (refer to the Participant
329 withdrawal section):

- Hypotension: Defined as MAP $\leq$ 50 mmHg sustained for more than 10 minutes.
- Cardiac arrhythmias resulting in hemodynamic instability.
- Deterioration in neurological or respiratory patterns.

Participant timeline

Clinical variables will be collected at four specific time points: four hours after initiating vasopressor support, at the beginning of vasopressor weaning, upon completion of vasopressor weaning and at hospital discharge. Hospital-related outcomes will be recorded upon patient discharge or death (Fig. 1 & Table 1).

TPTD calibration equipment

The CO measuring equipment will be calibrated using TPTD by administering three boluses of 15 ml of isotonic crystalloid solution to patients weighing less than 100 kg. In patients weighing 100 kg or more, three boluses of 20 ml each will be administered. This calibration will be carried out every 4 hours or after three successful adjustments in the dose of norepinephrine (either increasing or decreasing the dose). The cardiac index (CI) will be calculated as the CO divided by the total body surface area. The EaDyn is defined as the ratio between PPV and SVV (PPV/SVV) and will be averaged from three successive values obtained over a 2-minute period.

Sample size

The sample size estimation was based on the results published by Ibarra-Estrada and colleagues [16]. They found that the mean duration of vasopressor support in

septic shock patients was 97 ($\pm$ 69) hours. Considering a 24-hour reduction as clinically important, given an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.8, we estimated the sample size according to the following formula:

$$n_0 = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2}{d^2}$$

where n_0 is the sample size, $Z\alpha$ is the z value for a one-tailed alpha error of 0.05 (1.64), $Z\beta$ is the z value for a beta error of 0.80 (0.842), S is the standard deviation (69 hours), and d is the desired difference to detect (24 hours). By replacing these values in the formula, a total of 103 patients are required to answer the main objective. Considering a 10% loss, 114 patients will be recruited, for a total of 57 patients per group.

Table 1. Measurements per follow-up points.

	After initiating VS (T1)	Beginning of VS weaning (T2)	Data collection after weaning VS (T3)	After hospital discharge (T4)
Demographic characteristics	X			
Clinical characteristics	X			
SOFA score	X	X	X	
Vital signs	X	X	X	
Cardiac output	X	X	X	
VS duration (hours)	X	X	X	

total NE administered (mg)				X
VS dose (cumulative dose)	X	X	X	
Fluids administered	X	X	X	
NE dose (mcg/kg/min)	X	X	X	
EaDyn	x	X	X	
MAP	X	X	X	
Lactate	X	X	X	
Diuresis	X	X	x	
Renal-related outcomes	X	X	X	X
ICU stay				X
Hospital stay				X
Mortality				X
Adverse events		X	X	X
EaDyn: Dynamic arterial elastance; ICU: intensive care unit; MAP: Mean arterial pressure; NE; Norepinephrine; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VS: Vasopressor support.				

Recruitment and allocation

During 2023, our ICU admitted 105 septic shock patients according to the ICD-10 codes registered in the electronic medical records system. However, we expect to recruit approximately 40 patients per year, given that some patients are not eligible

(patients who do not meet the inclusion or exclusion criteria and patients or legal representatives who do not give or revoke previously given consent to participate in the study).

Study participants will be randomly allocated to each group. The allocation sequence, through unrestricted randomization, will be generated into computer-generated random numbers, which will be recorded in sequentially numbered, opaque, sealed envelopes by a central randomization office. These envelopes will be opened exclusively after an eligible participant has been recruited. Once opened, the envelope will be irreversibly assigned to the participant, with their details written on it. The process will be monitored and recorded by at least two individuals (ICU staff or study researchers). Due to the nature of our study, which involves real-time evaluation of hemodynamic variables, it is not feasible to blind medical staff to the patient's allocated group. However, a rigorous blinding process has been established for the statistical analysis, which will be carried out by an independent researcher who is blinded to each participant's group assignment. Additionally, the study participants will also be blinded.

Data collection and management

The data will be collected at four time points (Table 1). The case report form (CRF) will not include any personal data, and every study participant will be given a randomized identification number to anonymize the data. The CRF included demographic and clinical variables (information from T1) and information already registered in the institutional electronic medical records system. Information from time points 1 and 2 will be recorded electronically in Microsoft Forms since

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

hemodynamic data must be recorded every 15 minutes for as long as the weaning of the vasopressor support lasts. Data from the last time point (T4), such as T1, will be extracted from the medical records system.

Both teams (clinical and research team) will be trained regarding the proper filling out of the CRF and other study documents, which can be consulted as the online supplementary material 4. Similarly, clear collection procedures will be established to ensure consistency in data collection among the teams. For instance, we will implement the following strategies:

- Data verification: Two clinical team members will verify extreme or outlier values during the vasopressor weaning process.
- Electronic CRF: Using an electronic CRF and other study forms, we will capture the hours and dates related to each specific study time point, allowing monitoring of adherence to the study protocol.

If patients revoke their informed consent, we will ask them about the reason for not continuing the study. Similarly, if the patient is retired or deviates from the study protocol for any other reason, we summarize that information and publish it in the final report and scientific paper. Nonetheless, we will perform an intention-to-treat analysis and a sensitivity analysis that includes patient data until the patient revokes consent or deviates from the protocol. Finally, all patients who experienced serious adverse events will be included in the analysis.

Data management

Data collected in the CRF will be recorded in an electronic CRF in REDCap using the randomized identification number given to each study participant. Information on

interest registered in the institutional electronic medical records system will be extracted and inserted into the electronic case report form in REDCap. Information registered in Microsoft Forms will also be stored in REDCap.

We will implement the following strategies to guarantee data quality and reliability:

- Data entry checking: Verification of the consistency, incongruity, reliability, outliers and missing CRF data at the time of data entry in REDCap.
- Double data entry: Two independent researchers will enter the data. We compared the resulting databases to identify discrepancies.

Statistical analysis

Individuals performing the statistical analysis will be blinded to the group allocation. The normality of the quantitative variables will be assessed by the Shapiro–Wilk test. Normally distributed variables will be presented as the means (standard deviations), and nonnormally distributed variables will be presented as medians (interquartile ranges). Qualitative variables will be reported as frequencies and proportions. Dependent and independent variables will be analysed through univariate and multivariate statistical tests. Variables associated with the intervention or the outcome (univariate analysis $p \leq 0.2$) will be included in the multivariate analysis. Univariate analysis will be performed using Student's t test or the Mann–Whitney U test for quantitative variables and the chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables. We established a statistical significance level of $P < 0.05$ for the primary endpoints. Since we will perform three repeated measurements for analysis, we will implement a Bonferroni post hoc correction, where the threshold for statistical significance will be adjusted to $P < 0.0167$ ($0.05/3$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

442 Additionally, Cox regression and Kaplan–Meier analyses will be conducted to
443 address objectives related to time. The statistical analysis will be performed by a
444 statistician using R software.

446 **Patient and public involvement:** Patients or the public were not involved in the
447 design, conduct, reporting, or dissemination of the research.

450 **ETHICS AND DISSEMINATION**

452 **Ethics**

453 This study was approved by the Ethics Committee at the Fundación Santa Fe de
454 Bogotá on February 8, 2024 (CCEI-16026-2024). Protocols and amendments will be
455 submitted to the Ethics Committee. Once approved, we will update the
456 clinicaltrials.org registration (NCT06118775) and submit the amendments to this
457 journal. Likewise, amendments will be communicated to researchers, clinical staff,
458 and study participants.

459 The Ethics Committee audits the study twice a year, with progress reports submitted
460 every three months. The interim analyses will be performed by the Institutional
461 Clinical Studies Office (Subdirección de Estudios Clínicos in Spanish). This office
462 will provide a report to be submitted to the Ethics Committee. Based on the Ethics
463 Committee's analysis, the trial may be suspended or terminated, considering
464 protocol deviations and adverse events. Nonserious adverse events will be reported
465 every month, and serious adverse events will be immediately reported by the main

investigator to the Ethics Committee (no more than 24 hours after identifying the event).

We designed and will conduct this study in accordance with the Helsinki Declaration [17] and Colombian legislation (Resolución No. 8430 de 1993) [18]. Similarly, we are committed to following the fundamental principles of the Belmont Report [19], which include respect for study participants, beneficence, and justice.

ICU physicians will be trained to obtain informed consent from eligible study participants or legal representatives. Written informed consent which will be obtained after the ICU physician checked the inclusion and exclusion criteria and explained the purpose, intervention, duration, benefits, risks, confidentiality measures, and contact information of the study to the study participants or their legal representatives. The ICU physician will also explain that participation is voluntary and without any detriment regarding the quality of medical care in case of not participating or withdrawing their consent at any time during the study. No compensation will be given to the study participants. Nonetheless, patients with adverse events or medical complications in any group will receive complete medical assistance. Written informed consent (in Spanish) can be found in online supplementary material 5.

Personal data collected from study participants will be protected under confidentiality and personal data processing clauses stated in the Colombian legislation (Ley No. 1581 de 2012) [20]. As mentioned above, the collected data will be recorded and stored in REDCap. The study researchers have exclusive access to the information maintained in REDCap. Additionally, the data will be anonymized, preventing the identification of individuals. Third parties (data analysts, outcome assessors, and

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

research auditors, among others) will only have access to anonymized datasets.
However, the final trial dataset will be exclusively available for the research team.
After trial completion, the datasets and all documentation related to the study will be
stored for 20 years as stated in the Colombian legislation (Resolución No. 2378 de
2008) [21].

Dissemination

We are committed to the complete and transparent publication of any study results,
either positive or negative. Once the data are analysed, the results will be published
in a peer-review journal and will be presented at Colombian and international events.
We will include as authors every individual who fulfil the criteria and
recommendations proposed by McNutt and colleagues [22]. Once the manuscript is
prepared, we will submit it to American Journal Experts for grammar, style and spell
checking. No other services will be used for manuscript enhancement.

Trial status

We are currently training the ICU staff on the process of weaning patients from
vasopressor support. Additionally, we are divulgating the study among the ICU
clinical staff. We have not yet recruited the first patient. We plan to start in July 2024
and expect to finish in July 2026.

514

515

516

Footnotes

Contributors: JIAS, AVMN, YRCB, MVSR, and AFMS contributed to the conception and design of the study. JIAS, AVMN, and AFMS will be responsible for enrolling study participants and ensuring adherence to protocol guidelines. During the implementation phase, all authors will collaboratively conduct randomization and allocation procedures to maintain impartiality and accuracy. Throughout the follow-up period, AVMN and AFMS will actively engage in patient monitoring and data collection to ensure the integrity of the study. JIAS will lead the drafting of the final manuscript, synthesizing findings and interpretations. JIAS, AVMN, YRCB, MVSR, and AFMS played pivotal roles in the critical revision of the manuscript, offering valuable insights and enhancements.

528

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

531

Competing interests: None declared.

533

534

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

536

537

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

538
539
540
541
542
543 **References**

544
545 1 Pinsky MR. Defining the boundaries of bedside pulse contour analysis:
546 dynamic arterial elastance. Crit Care. 2011;15:120.
547 2 Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, et al.
548 Unveiling the Significance of Dynamic Arterial Elastance: An Insightful
549 Approach to Assessing Arterial Load in an Endotoxin Shock Model. Shock.
550 Published Online First: 30 August 2023. doi:
551 10.1097/shk.0000000000002213
552 3 Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, et al. Effects of
553 arterial load variations on dynamic arterial elastance: An experimental study.
554 Br J Anaesth. 2017;118:938–46.
555 4 García MIMIM, Romero MG, Cano AG, et al. Dynamic arterial elastance as a
556 predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation
557 study. Crit Care. 2014;18:626.
558 5 Guinot P-G, Bernard E, Levrard M, et al. Dynamic arterial elastance predicts
559 mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine
560 dosage in septic shock. Crit Care. 2015;19:1–7.

- 1
2
3 561 6 Bar S, Levie F, Abou Arab O, et al. Dynamic arterial elastance measured by
4
5 562 uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a
6
7 563 decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2018;121:534–40.
8
9
10 564 7 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit*
11
12 565 *Care Med*. 2017;43:304–77.
13
14 566 8 Roberts RJ, Miano TA, Hammond DA, et al. Evaluation of Vasopressor
15
16 567 Exposure and Mortality in Patients With Septic Shock*. *Crit Care Med*.
17
18 568 2020;48:1445–53.
19
20 569 9 Dargent A, Nguyen M, Fournel I, et al. Vasopressor Cumulative Dose
21
22 570 Requirement and Risk of Early Death During Septic Shock: An Analysis
23
24 571 From The EPISS Cohort. *Shock*. 2018;49:625–30.
25
26 572 10 Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, et al. Monitoring dynamic arterial
27
28 573 elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment
29
30 574 in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized
31
32 575 trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:643–51.
33
34 576 11 Guinot P-G, Huette P, Bouhemad B, et al. A norepinephrine weaning
35
36 577 strategy using dynamic arterial elastance is associated with reduction of
37
38 578 acute kidney injury in patients with vasoplegia after cardiac surgery: A post-
39
40 579 hoc analysis of the randomized SNEAD study. *J Clin Anesth*.
41
42 580 2023;88:111124.
43
44 581 12 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining
45
46 582 Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2013;158:200.
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 583 13 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International
4
5 584 Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA.
6
7 585 2016;315:801.
8
9
10 586 14 Boyd JH, Sirounis D, Maizel J, et al. Echocardiography as a guide for fluid
11
12 587 management. Crit Care. 2016;20:274.
13
14 588 15 Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid
15
16 589 responsiveness in the critically ill. Crit Care Med. 2006;34:1402–7.
17
18
19 590 16 Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, et al. Early adjunctive
20
21 591 methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial.
22
23 592 Crit Care. 2023;27:110.
24
25
26 593 17 World Medical Association Declaration of Helsinki. JAMA. 2013;310:2191.
27
28 594 18 Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá: Ministerio de Salud
29
30 595 1993.
31
32 596 <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RE>
33
34 597 SOLUCION-8430-DE-1993.PDF (accessed 26 June 2023)
35
36
37 598 19 Eckstein S. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the
38
39 599 protection of human subjects of research. Manual for Research Ethics
40
41 600 Committees. Cambridge University Press 2003:126–32.
42
43 601 <https://doi.org/10.1017/CBO9780511550089.028>
44
45
46 602 20 Congreso de la República. Ley 1581 de 2012. Bogotá: Congreso de
47
48 603 Colombia 2012.
49
50 604 <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=49981>
51
52 605 (accessed 7 March 2024)
53
54
55
56
57
58
59
60

606 21 Ministerio de Protección Social. Resolución No. 2378 de 2008. 2008.
607 <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=31169&dt=S>
608 (accessed 7 March 2024)

609 22 McNutt MK, Bradford M, Drazen JM, et al. Transparency in authors'
610 contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication.
611 Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018;115:2557–60.

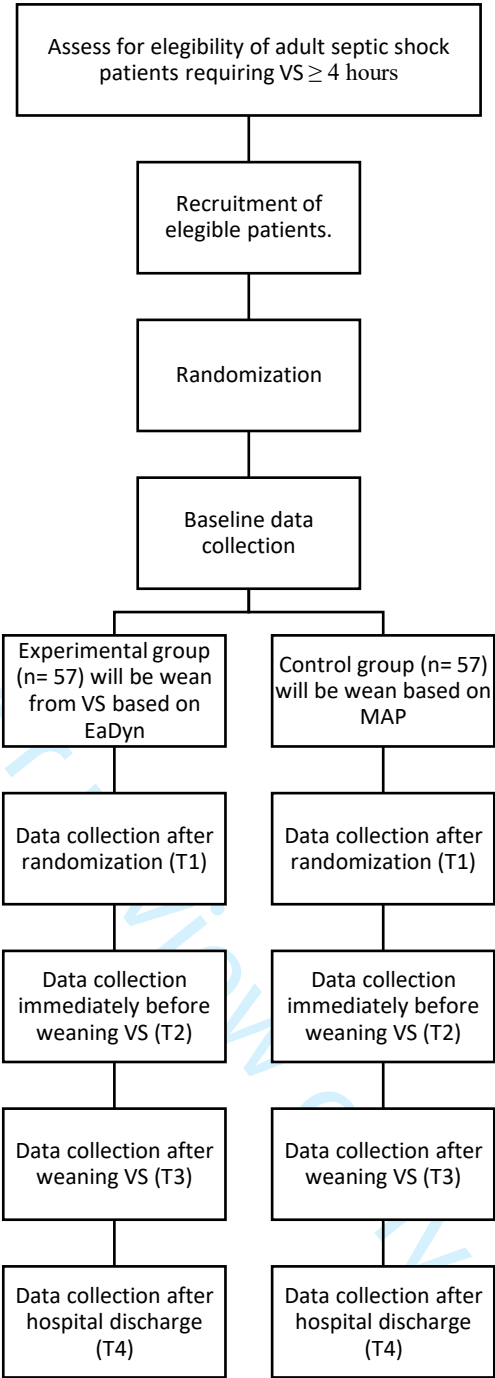
613 **Figure Legend:**

614 **Figure 1.** Flow diagram of the study. EaDyn: Dynamic arterial elastance; MAP:
615 Mean arterial pressure; T: Time point; VS: Vasopressor support.

616 **Figure 2.** Clinical algorithm for the experimental group (dynamic Arterial Elastance
617 weaning arm).

618 **Figure 3.** Clinical algorithm for the control group (mean arterial pressure weaning
619 arm).

620



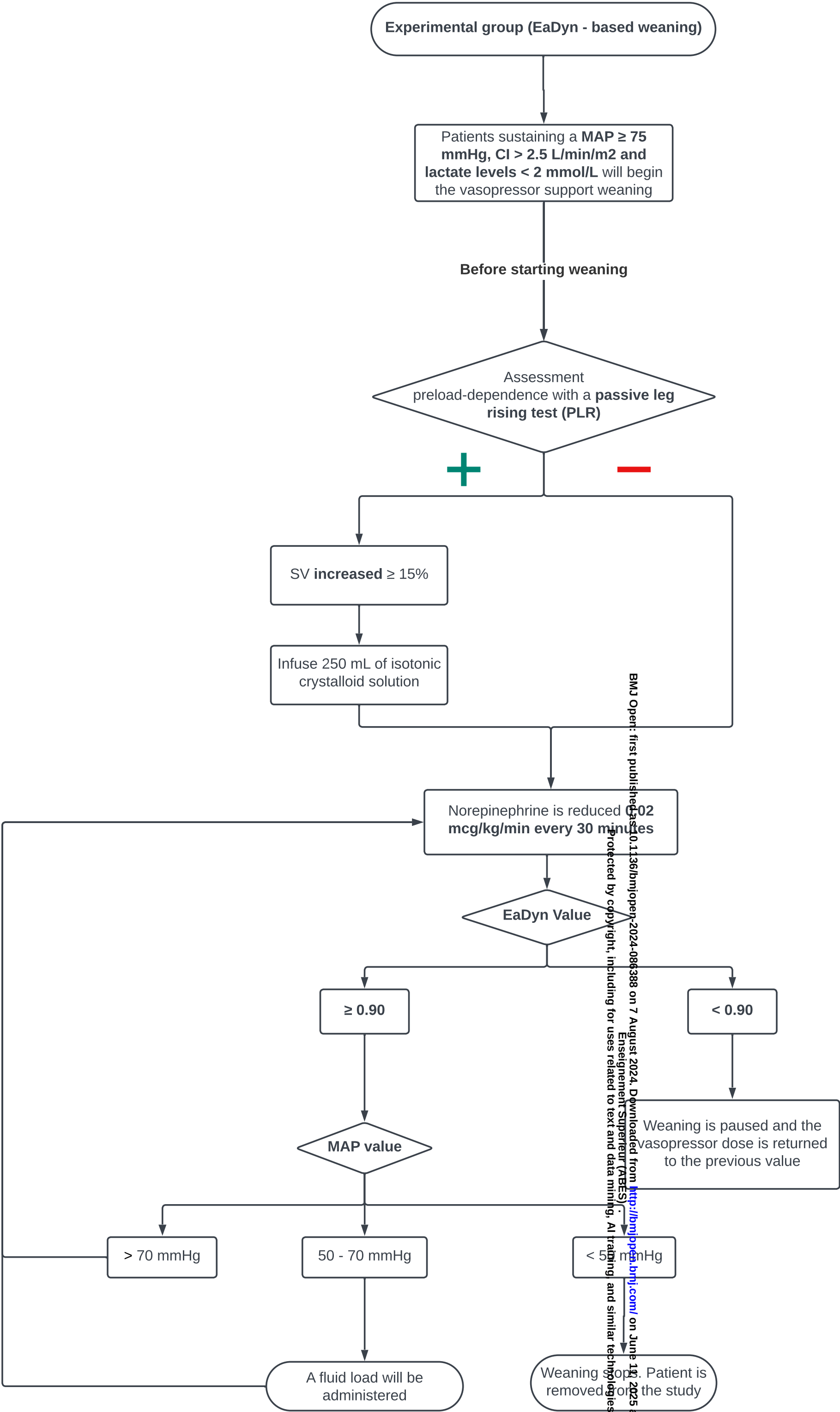


Figure 2

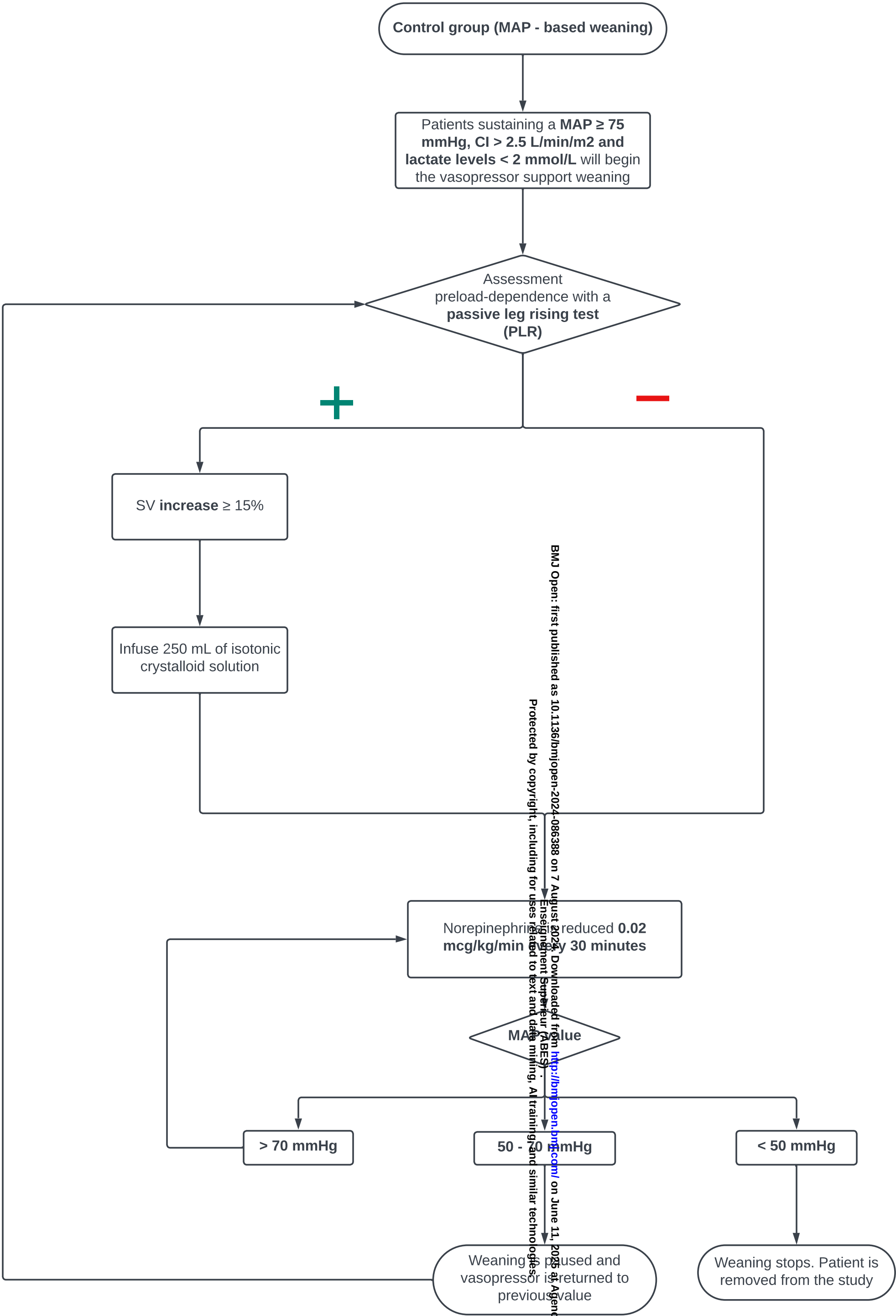


Figure 3



Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.

Investigador principal / Universidad Nacional:

Jorge Iván Alvarado Sánchez

Médico anestesiólogo

Universidad Nacional

Correo: jjalvarados@unal.edu.co

Investigador principal / FSFB:

Yenny Rocío Cárdenas Bolívar

Médico intensivista

Departamento Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: yenny.cardenas@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Jorge Carrizosa

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: jorge.carrizosa@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Juliana Marín

Pg 1

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Médico intensivista
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: juliana.marin@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Laura Castillo
Médico intensivista
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: Laura.castillo@fsfb.org.co

Investigador secundario / FSFB:

Lorena Moreno
Médico intensivista
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: lorena.oi.moreno@gmail.com

Investigador secundario / FSFB:

Carlos Mario Palomino
Médico intensivista
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: carlos.palomino@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Andres Ordoñez
Médico intensivista
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo



Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: andres.ordonez@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Maria Teresa García

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: maria.acevedo@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Natalia Garzón

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: natalia.garzon@fsfb.edu.co

Investigador secundario / FSFB:

Cristian Orjuela

Médico intensivista

Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: cristian.orjuela@fsfb.edu.co

Asistentes de investigación:

María Valentina Stozitzky Ríos

Magister en epidemiología

Departamento Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: valentinastozitzky@gmail.com

Pg 3

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.

Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Andrea Valentina Montañez Nariño
Médico general
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: Montanez.andreav@gmail.com

Andrés Felipe Mora Salamanca
Magister en epidemiología
Departamento de Medicina Crítica y
Cuidado intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: andresmora2520@gmail.com



Tabla de contenido

1. Resumen del proyecto.....	pg 5
2. Planteamiento del problema y justificación	pg 8
3. Marco teórico y estado del arte	pg 9
4. Pregunta de investigación	pg 17
5. Objetivos	pg 18
6. Metodología	pg 18
7. Consideraciones éticas.....	pg 39
8. Trayectoria de los investigadores.....	pg 44
9. Presupuesto.....	pg 46
10. Cronograma de actividades.....	pg 46
11. Referencias bibliográficas.....	pg 47



1. Resumen del proyecto

TÍTULO	Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá
PATROCINADOR	Ninguno
ORGANIZACIÓN DE FINANCIACIÓN	No aplica
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	La pregunta de investigación se realizó siguiendo los criterios PICO: • P: Pacientes mayores de 18 años en destete de soporte vasopresor, con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 y SOFA $\geq$ 4, que tienen TDTP (termodilución transpulmonar). • I: Uso de elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina. • C: Uso de la presión arterial media como herramienta para el destete de norepinefrina. • O: Reducción en los días de soporte vasopresor.
OBJETIVO GENERAL	Evaluar la efectividad y seguridad del uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, en comparación con un grupo de control.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la duración de soporte vasopresor en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la dosis acumulada de norepinefrina en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Determinar el rendimiento operativo de la EaDyn para predecir el éxito del destete de norepinefrina en pacientes con choque séptico.
- Comparar la concentración de lactato arterial antes y después de destete en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la proporción de falla renal aguda, días de estancia hospitalaria, días estancia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad de los pacientes con choque séptico, y terapia de reemplazo renal en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como



	herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor. Realizar la caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes.
NÚMERO DE SUJETOS	57 pacientes por cada grupo.
CRITERIO DE SELECCIÓN DE SUJETOS	- Pacientes mayores de 18 años - Pacientes con choque séptico definidos según el tercer consenso internacional de sepsis como los pacientes que clínicamente presentan requerimiento de soporte vasopresor para mantener una PAM $\geq$ 70 mmHg o un nivel de lactato mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. - Pacientes que tengan soporte vasopresor durante un tiempo mayor o igual a 4 horas. - Uso de termodilución transpulmonar.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	- Mujeres embarazadas. - Arritmias cardíacas que provoquen inestabilidad hemodinámica. - Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico. - Falla cardíaca derecha. - Pacientes con cirrosis hepática - Pacientes que hayan recibido trasplante renal y/o hepático - Paciente con alta probabilidad de mortalidad en 24 horas según criterio médico



DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO	• Cada paciente durará en el estudio hasta que allá sido dado de alta completamente. • Duración del estudio a tres años o completar el tamaño de la muestra.
ESTADÍSTICA, PLAN PRIMARIO DE ANÁLISIS	El análisis se realizará por intención de tratar. Las variables cuantitativas serán presentadas como medias o medianas con desviación estándar o rango intercuartílico según sea lo adecuado. Las variables categóricas serán presentadas como proporciones o porcentajes. Se realizará una regresión Cox y un análisis de Kaplan Meier para responder a los objetivos relacionados con el tiempo.

2. Planteamiento del problema y justificación

La elastancia se define como los cambios de presión secundarios a los cambios de volumen (1). La elastancia arterial dinámica (EaDyn) es una variabilidad que inicialmente se consideraba una representación del tono arterial del paciente. Actualmente, se considera que la EaDyn no es solo una variable del tono arterial, sino un índice que refleja el funcionamiento en conjunto del sistema cardiovascular (2). Adicionalmente, ha demostrado ser un adecuado predictor de aumento de la PAM posterior a la administración de líquidos endovenosos a pacientes dependientes del volumen de precarga.

Existen diversos estudios que evalúan el uso de EaDyn como predictor de eficacia del destete de soporte vasopresor en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular con síndrome vasopléjico, en donde se ha encontrado una menor tasa de presentación de lesión renal aguda dada una mayor efectividad al determinar el retorno de la



vasoreactividad del paciente. Asimismo, el uso de la EaDyn como variable hemodinámica en la UCI para destete de soporte vasopresor se asoció con menor duración de este, una menor dosis acumulada de norepinefrina y menos días de estancia en la UCI en pacientes con postoperatorio de cirugía cardiovascular. Se infiere que la corta duración del tratamiento con vasopresor no presentó una asociación en empeoramiento de los parámetros de perfusión (diuresis, concentración sérica de lactato, ScvO₂ y el puntaje SOFA) o un mayor volumen de líquidos suministrados. Cabe resaltar que, el estudio realizado por Guinot y colaboradores en 2017 es el primero en validar el uso de EaDyn como parámetro hemodinámico capaz de optimizar el tratamiento con norepinefrina en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular. Si bien se comprobó la utilidad de la EaDyn en estos casos, los valores y el uso de este parámetro en situaciones como choque séptico o sepsis carecen de estudios clínicos hoy en día, por lo que los desenlaces mencionados anteriormente no son extrapolables en su totalidad a los pacientes con choque séptico.

3. Pregunta de investigación

En pacientes mayores de 18 años que estén en destete de soporte vasopresor que tenga TDTP (termodilución transpulmonar) con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 con SOFA ≥ 4 , el uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina en comparación al uso de la presión arterial media ¿Reduce los días de soporte vasopresor?

4. Marco teórico y estado del arte

Introducción

El tercer consenso internacional para Sepsis y Shock séptico define a la sepsis como una condición que amenaza la vida por disfunción orgánica múltiple secundaria a la desregulación de la respuesta inmune del paciente ante una infección (3). En cuanto al shock séptico, se define como una manifestación celular de la sepsis dada por hipoperfusión con consecuente hiperlactatemia e hipotensión refractaria (4). Dentro



de las diversas manifestaciones de la sepsis, se encuentran los fenómenos vasculares como la disfunción cardiaca en diversos grados de severidad y vasoplejia profunda (3,5).

La EaDyn es un parámetro que representa el tono arterial del paciente fácilmente aplicable en las unidades de cuidados intensivos dado su cálculo relativamente sencillo, lo cual ejerce utilidad a la hora de evaluar la respuesta efectiva al destete de norepinefrina en las unidades de cuidados intensivos y para prevenir desenlaces adversos tales como hipoperfusión secundaria, lesión renal aguda y estancia hospitalaria prolongada.

Epidemiología

La sepsis representa aproximadamente 49 millones de casos a nivel mundial por año con una mortalidad estimada de 11 millones de muertes anuales, representa una tasa de mortalidad del 50% y se estima que produce aproximadamente 1400 muertes diarias atribuidas a la falta de un tratamiento adecuado por opciones terapéuticas escasas y limitadas (6,7). Adicionalmente, afecta principalmente a población vulnerable tales como neonatos, embarazadas y personas en extrema pobreza. Estos grupos en estado de vulnerabilidad representan el 85% de los casos de sepsis en el mundo, cuya mayor prevalencia se observa en los niños, representando 2.9 millones de muertes infantiles al año; en cuanto a las maternas se estima por cada 1000 mujeres que dan a luz, 11 de ellas llegan a fallecer por sepsis (6,7). Se estima que la incidencia de la sepsis aumenta hasta un 9% cada año, lo cual representa un aumento proporcional de la tasa de mortalidad. Asimismo, aquellos que presentan shock séptico tienen un aumento de la mortalidad de hasta el 40% (6).

De los pacientes con sepsis admitidos en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial, se ha demostrado que los focos infecciosos más comúnmente identificados son los pulmones (64%), el abdomen (20%), bacteremia (15%) y las infecciones del tracto urinario (14%). En cuanto a la principal causa de sepsis en niños, esta proviene principalmente sistema respiratorio y digestivo (7,8). El 62% de los microorganismos aislados son las bacterias gram negativas; el 47% consiste en bacterias gram positivas

Pg 11



y el 19% de los casos son causados por hongos. Los factores de riesgo asociados que implican un riesgo de mortalidad mayor en comparación a aquellos que no los presentan son la cirugía de emergencia, el trauma, el cambio en la ubicación del paciente dentro del hospital, la presencia de enfermedades como el EPOC, el cáncer, la falla cardíaca, la inmunosupresión, la cirrosis hepática, pacientes en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis y aquellos con antecedente de ventilación mecánica (8).

Antecedentes históricos

William Harvey (1578-1657) fue el primero en describir el corazón como una bomba que impulsa la sangre a través de las arterias y la devuelve al corazón a través de las venas. También describió la circulación pulmonar. Harvey se inspiró en Andreass Vesalio (1514-1564) y Galileo Galilei (1564-1642). Isaac Newton (1642-1727) estudió la viscosidad sanguínea mediante sus diversos estudios de fluidos. Stephen Hales (1677-1761) publica en 1733 "Haemasticks" en donde publica la realización de la primera medición arterial invasiva y describió la presión arterial media y el modelo de "cámara de aire". Daniel Bernoulli (1700-1782) a través de su tratado "Hidrodinámica" describió la relación inversamente proporcional entre la presión y la velocidad del flujo. Posteriormente, Leonhard Euler (1707-1783) derivó la ecuación de Bernoulli a la forma que conocemos desde 1752.

Jean Leonard Marie Poiseuille (1797-1869) estableció la relación entre el gradiente de presión, flujo y dimensiones del capilar mediante el concepto de resistencia, siendo una relación entre presión y flujo. Thomas Young (1773-1829) describió la elasticidad arterial y su relación con la velocidad de propagación del pulso lo cual permitió desarrollar la fórmula de Moens y Korteweg. Jean-Baptiste Joseph Fourier (1768-1830) se basaron en la transmisión de calor, sus análisis permitieron descomponer ondas a través de relaciones trigonométricas conocidas como transformada de Fourier. Weber, Moens y Korteweg estudiaron la propagación y reflexión de ondas. Etienne Jules Marey (1830 - 1904) inventó el esfigmógrafo como instrumento para medir la presión arterial y Adolf Fick (1829 - 1901) describió manómetros para medir la presión arterial

Pg 12



sistólica y diastólica. Adicionalmente, describió el método que permite el cálculo del gasto cardiaco (GV).

Carl Ludwig (1816 - 1895) desarrolló instrumentos para mediciones fisiológicas como el quimiógrafo y el flujómetro sanguíneo. Werner Forssmann (1904 - 1979) realizó el primer cateterismo cardíaco en 1929, el cual fue popularizado por André Frédéric Cournand (1895 - 1988) y Dickinson W. Richards (1895 - 1973) en 1940, lo cual les otorgó el premio nobel de medicina y fisiología en 1956. Otto Frank describió la relación entre presión y volumen intraventricular al final de la sístole a través de modelos de corazón aislado en ranas, además, describió la relación entre la precarga y el GC. Ernest Starling (1866-1927) estableció la "Ley de Frank-Starling" la cual describe la relación directamente proporcional entre el volumen de precarga el volumen sistólico. Bramwell y Hill describieron el tono y la rigidez arterial (acople ventrículo - arterial). McDonald y Womersley analizaron la relación presión-flujo arterial en el dominio de la frecuencia, lo cual se conoce como curva de impedancia arterial. Estos avances contribuyeron a comprender la fisiología cardiovascular.

Fisiopatología de la sepsis

Se han descrito dos pasos terapéuticos fundamentales para abordar a los pacientes los cuales son el uso del antibiótico o procedimiento quirúrgico para tratar el foco infeccioso y el manejo de la hipotensión, puesto que esta última es un factor de riesgo clave que causa la muerte de los pacientes. La hipotensión ocurre por distintas causas una de ellas es la disminución del volumen intravascular, el cual se trata fácilmente con terapia hídrica. No obstante, los pacientes que manifiestan hipotensión que no mejora a pesar de la adecuada resucitación hídrica sugiere que el mecanismo fisiopatológico involucrado es por una causa distinta (6).

Si bien se desconoce el por qué algunos pacientes producen una respuesta inmune exacerbada e hiperreactiva contra una infección, se cree que la fisiopatología de la sepsis es un conjunto de eventos que se amplifican a sí mismos una vez ocurre una primera reacción inadecuada (3). En condiciones normales, la respuesta fisiológica a



una disminución de la presión arterial media (PAM) es la vasoconstricción periférica basada en la activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona para lograr un aumento de las catecolaminas séricas. En los pacientes con sepsis se ha demostrado una deficiencia en el mecanismo fisiológico, lo cual se cree que esto ocurre por el factor de necrosis tumoral (TNF- α) la interleucina 1 y el aumento endógeno de las concentraciones de óxido nítrico (ON). La presencia de estos mediadores se ha descrito que produce disfunción cardíaca y vascular dado por depresión central de la actividad miocárdica y el fallo en la función del músculo liso. El mecanismo mediante el cual se producen los mediadores proinflamatorios es, inicialmente, el aumento de la transcripción del factor nuclear kappa B (NF κ B) dado por el reconocimiento de las células inmunes de los Toll-like receptors (TLR). Una vez se inicia la respuesta inmune mencionada, esta se continúa amplificando por retroalimentación positiva de los mediadores proinflamatorios (6,9). Adicionalmente, la expresión de NF κ B induce un aumento en las quimiocinas, moléculas de adhesión celular y precursores como el óxido nítrico sintasa (iNOS) y ciclooxigenasa – 2 (COX-2); la producción de iNOS y COX-2 también se encuentra mediada por el aumento en la producción de TNF- α (6). Ahora bien, la activación inmune secundaria a la sepsis aumenta la producción de ON quien, asimismo, induce una relajación miocárdica. Es decir, la vasoplejía es un déficit cardiovascular en la sepsis que produce hipotensión refractaria al manejo con líquidos endovenosos y que requiere soporte vasopresor debido a que las catecolaminas producidas fisiológicamente no serán efectivas para producir vasoconstricción, llevando a una consecuente disminución de la resistencia vascular periférica con un gasto cardíaco normal o aumentado (6,9,10).

Tratamiento actual en pacientes sépticos y con choque

El tratamiento de la vasoplejía se basa en el uso de vasopresores, siendo la norepinefrina el medicamento de primera línea. En el estudio SOAP, se demostró que la norepinefrina es el vasopresor más utilizado en la UCI; la combinación con dobutamina se encuentra en segundo lugar en sepsis, y esta se agrega en casos de disfunción miocárdica concomitante (4). Se considera que la norepinefrina es el medicamento

Pg 14



ideal debido a sus propiedades simpaticomiméticas sobre los receptores α_1 y β_1 adrenérgicos, produciendo vasoconstricción venosa y arterial permitiendo aumentar rápidamente la PAM y mantenerla (4,11). En cuanto a las metas de PAM para los pacientes con shock séptico o sepsis, se recomienda mantenerlo mayor o igual a 65 mmHg para asegurar un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos y optimizar la función renal (12).

En la fase de recuperación del shock, en donde ocurre el regreso de la vasoreactividad, existe un riesgo relativo de hipoperfusión por exceso de vasoconstricción secundaria al uso de norepinefrina el cual aumenta si el paciente se encuentra con un déficit hídrico debido a una inadecuada resucitación; en algunos casos, se ha visto que por el efecto sobre los receptores β_1 adrenérgicos se pueden desencadenar taquiarritmias (11,12). En un estudio retrospectivo se analizó que la prevención y el manejo de la hipotensión por vasoplejía con soporte vasopresor a expensas de la administración de líquidos endovenosos resulta en un riesgo aumentado de lesión renal aguda por disminución de la perfusión renal dosis dependiente (5). No obstante, la suspensión del soporte vasopresor antes de tiempo puede resultar en hipoperfusión severa a los órganos, lo cual aumenta la mortalidad del paciente. Durante muchos años, el de escalonamiento del soporte vasopresor ha dependido enteramente del criterio médico, por lo que la necesidad de objetivar y predecir efectivamente que el retiro será exitoso llevo a descubrir marcadores como la elastancia arterial dinámica (EaDyn), parámetro que ha disminuido la mortalidad y las complicaciones de los pacientes (10–13).

Si bien el manejo de primera línea para el tratamiento de la vasoplejía es el uso de vasopresores como la norepinefrina, la resucitación con líquidos endovenosos (LEV) es clave para el manejo de los pacientes con choque de cualquier etiología. Actualmente no hay suficiente evidencia para realizar una recomendación sobre el uso restrictivo de líquidos versus el uso liberal en las primeras 24 horas de resucitación en pacientes con sepsis y shock séptico que presenten hipoperfusión (4,14–21). Los efectos deletéreos de la administración de LEV incluyen edema y una mayor incidencia de complicaciones relacionadas a la sobrecarga hídrica. No obstante, también presenta efectos

Pg 15

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



beneficiosos como la disminución de la estancia hospitalaria, morbilidad, días de ventilación mecánica invasiva y mejora en los niveles de lactato sérico (4,14–20). Los ensayos clínicos más representativos en resucitación en pacientes con sepsis y choque séptico utilizan volúmenes moderados a altos de LEV en las primeras 72 horas (Rivers > 13 L de LEV, ProCess, ARISE y ProMISE de 7 a 8 L de LEV) quienes reportan disminución de la mortalidad en los grupos intervenidos con altos volúmenes. Sin embargo, datos recientes demuestran que la resucitación agresiva con altos volúmenes efectivamente aumenta la perfusión tisular a expensas de daño vascular y pueden eventualmente llevar a disfunción orgánica (4).

Existen varios predictoras disponibles para ayudar al médico a determinar con más precisión cuales son los pacientes que se benefician de manejo con LEV. El “reto de líquidos” es una de ellas el cual consiste en administrar LEV y evaluar posteriormente la respuesta a nivel cardiaco en términos de gasto cardiaco (22). Usualmente un aumento del 10% al 15% del gasto cardiaco o el volumen sistólico representa una respuesta positiva. Si al realizar esta prueba no hay un aumento representativo se interpreta como un riesgo aumentado de sobrecarga hídrica para ese paciente (22,23).

Elastancia arterial dinámica en sepsis

La poscarga se refiere a la resistencia que encuentra el corazón durante la eyección de la sangre. La medición global de la poscarga abarca tanto componentes constantes como pulsátiles y se denomina carga arterial. El componente constante está relacionado con parámetros como la presión arterial media (PAM) y la resistencia vascular sistémica (RVS), mientras que el componente pulsátil involucra factores como la compliance arterial (Cart), la impedancia característica (Zc) y la reflexión de ondas (24). Cualquier alteración en estos componentes puede afectar el consumo de oxígeno del miocardio y el rendimiento cardíaco (25,26).

La elastancia arterial efectiva (Ea) sirve como una variable hemodinámica integral para evaluar la carga arterial. Ea combina factores de los componentes pulsátiles y



constantes, incluyendo $Cart$, RVS y Zc , en su cálculo (27). Kelly et al. han propuesto una fórmula para Ea , que implica dividir el 90% de la presión arterial sistólica (PAS) por el volumen eyectado (VE) (28). Sin embargo, una limitación de Ea es que diferentes valores de $Cart$ y RVS pueden conducir a valores similares de Ea (29). Esta limitación dificulta identificar qué componentes específicos de la carga arterial cambiaron cuando Ea aumentó o disminuyó.

La elastancia arterial dinámica (Ea_{Dyn}) es un parámetro funcional utilizado para evaluar la carga arterial y se calcula dividiendo la variación de la presión del pulso (VPP) por la variación del volumen eyectado (VVE). Ea_{Dyn} es ampliamente reconocida como un indicador funcional de la carga arterial (30–37).

Dos estudios publicados han valorado la asociación entre la Ea_{Dyn} y algunos desenlaces en cuidado intensivo. Guinot y colaboradores en 2017 a través de un ensayo clínico controlado valoraron si el uso de la Ea_{Dyn} como variable hemodinámica disminuye duración del soporte vasopresor comparado con el uso del abordaje tradicional (PAM). El estudio incluyó a 118 pacientes, divididos en un grupo de control y un grupo de intervención (Ea_{Dyn}). Los resultados principales incluyeron la duración del tratamiento con norepinefrina, la dosis acumulada de norepinefrina, la producción de orina, la cantidad total de fluidos administrados, los niveles de lactato en sangre, $ScvO_2$, la incidencia de arritmias, las muertes y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Guinot y su equipo observaron que el uso de Ea_{Dyn} como monitor hemodinámico en la UCI se asoció con una menor duración del tratamiento con norepinefrina, una menor dosis acumulada de norepinefrina y una estancia más corta en la UCI. Además, reducir la duración del tratamiento con vasopresor no se relacionó con un empeoramiento de los parámetros de perfusión ni un aumento en la cantidad de líquidos administrados. Importante destacar que este estudio validó la utilidad de Ea_{Dyn} como parámetro hemodinámico para optimizar el tratamiento con norepinefrina de manera individualizada. Sin embargo, se señaló que los valores y el uso de este parámetro podrían variar en situaciones como la sepsis y el síndrome vasopléjico en la sepsis debido a diferencias fisiopatológicas.

Pg 17

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



El mismo grupo de investigadores realizado un análisis post-hoc del mismo estudio. Valorando la asociación entre falla renal aguda y el uso de EaDyn como indicador de destete de soporte vasopresor.. Los resultados se detallan en las tablas 1 y 2 (5).

	Grupo control (n=59)	Grupo intervención (n=59)
Lesión renal aguda, n (%)	30 (51%)	16 (27%)
KDIGO 1	20 (34%)	10 (17%)
KDIGO 2	5 (9%)	3 (5%)
KDIGO 3	5 (9%)	3 (5%)

Tabla 1. Desenlaces de LRA en ambas cohortes. El valor de P para la lesión renal aguda es de 0.012 con un OR (CI 95%) de 0.36 (0.16-0.76). Adaptado de Guinot et al., Huette et al. (5)

	Grupo control (n=59)	Grupo intervención (n=59)	OR (CI 95%)	Valor de P
Eventos adversos cardiacos postoperatorios, n (%)	31 (53%)	17 (28%)	0.36 (0.17 – 0.77)	0.012
Síndrome de gasto cardiaco disminuido	19 (32%)	11 (18%)		
Arritmias	16 (27%)	8 (13%)		
Muerte	2 (3%)	2 (3%)		
Delirium	11 (19%)	7 (12%)		



Ataque cerebrovascular agudo	1 (2%)	0	0.58 (0.20;1.62)	0.304
Número de días de estancia en la UCI (días)	3 (2 – 5)	2 (2 – 3)	0.94 (0.87;1.02)	0.021
Número de días de estancia hospitalaria (días)	14.0 (10 – 20)	13 (9 – 19)	0.99 (0.96;1.02)	0.449

Tabla 2. Desenlaces secundarios en ambas cohortes. Adaptado de Guinot et al., Huette et al. (5)

El estudio mostro que una estrategia de destete gradual de la norepinefrina, basada en la elastancia arterial dinámica (EaDyn), estaba relacionada con una menor incidencia de lesión renal aguda (LRA) en pacientes con vasoplejía. Se encontró que la gravedad de la LRA se relacionaba directamente con la dosis y la duración del tratamiento con vasopresores (5).

Nuestro grupo de investigación valoro la asociación de la EaDyn con variables del componente pulsátil (Cart) y con variable del componente continuo (RVS) del tono arterial en un modelo de choque por endotoxina. Encontramos una asociación entre Cart y la EaDyn que podrían estar en línea con los resultados de los estudios clínicos, ya que la noradrenalina modifica el componente pulsátil de la poscarga arterial (38) .

5. Pregunta de investigación:

La pregunta de investigación se realizó siguiendo los criterios PICO:

- P: Pacientes mayores de 18 años en destete de soporte vasopresor, con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 y SOFA $\geq$ 4, que tienen TDTP (termodilución transpulmonar).
- I: Uso de elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina.

Pg 19



- C: Uso de la presión arterial media como herramienta para el destete de norepinefrina.
- O: Reducción en los días de soporte vasopresor.

6. Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar la efectividad y seguridad del uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, en comparación con un grupo de control.

Objetivos específicos:

- Comparar la duración de soporte vasopresor en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la dosis acumulada de norepinefrina en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Determinar el rendimiento operativo de la EaDyn para predecir el éxito del destete de norepinefrina en pacientes con choque séptico.
- Comparar la concentración de lactato arterial antes y después de destete en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la proporción de falla renal aguda, días de hospitalización, días estancia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad de los pacientes con



choque séptico, y terapia de reemplazo renal en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.

- Realizar la caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes.

7. Metodología

Hipótesis de estudio:

Hipótesis Nula (H0): En pacientes con choque séptico, no hay diferencia significativa en la efectividad y seguridad del destete de soporte vasopresor entre el grupo tratado con elastancia arterial dinámica y el grupo de control que sigue los métodos estándar de destete de soporte vasopresor.

Hipótesis Alternativa (H1): En pacientes con choque séptico, el uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor es más efectivo y seguro en comparación con el destete estándar, evidenciando una diferencia significativa en la tasa de éxito del destete y una menor incidencia de eventos adversos en el grupo tratado con elastancia arterial dinámica.

Diseño del estudio: Se llevará a cabo un ensayo clínico controlado paralelo pragmático con dos grupos de pacientes, nuestra hipótesis es que el uso de EaDyn como herramienta hemodinámica para guiar el destete vasopresor puede disminuir reducir el tiempo de soporte vasopresor.

Aleatorización y asignación a intervención: Los participantes del estudio serán asignados aleatoriamente a cada grupo. La secuencia de asignación, a través de la aleatorización simple, se generará en números aleatorios por computadora realizado por un tercero externo al grupo de investigación, que se registrarán en sobres numerados secuencialmente, opacos y sellados por la subdirección de estudios clínicos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Estos sobres se abrirán exclusivamente después de que se haya identificado a un participante elegible y este haya aceptado participar en el

Pg 21

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



estudio y el sobre se haya asignado irreversiblemente al participante del estudio (los detalles del participante se escribirán en el sobre). El proceso será monitoreado y registrado por al menos dos individuos del equipo clínico (personal de la UCI o investigadores del estudio). Debido a la naturaleza de nuestro estudio, que implica la evaluación en tiempo real de las variables hemodinámicas, no es factible para el personal médico cegarse a la intervención a la cual haya sido aleatorizado el sujeto. Sin embargo, se ha establecido un riguroso proceso de cegamiento para el análisis estadístico, que será llevado a cabo por un analista independiente de la Subdirección de Estudios Clínicos de la Fundación Santa Fe de Bogotá que se encontrará ciego a la asignación de grupo de cada participante. Además, los participantes del estudio también serán cegados.

7.1. Población: Todos los pacientes mayores de 18 años con choque séptico definido según el tercer consenso internacional de sepsis que tengan monitor de TDTP y con SOFA ≥ 4 , que estén en plan de destete y/o retiro del soporte vasopresor con norepinefrina después de la aprobación por el comité de ética.

7.2. Tamaño de muestra: Tomando en cuenta el estudio publicado por el grupo de Ibarra-estrada y colaboradores donde encontraron que la media de soporte en pacientes con choque séptico fue 97 ± 69 horas y considerando una disminución de 24 horas como clínicamente importante (39), para un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.8 se considera la siguiente formula:

$$n_0 = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2 / d^2$$

Donde n_0 es el tamaño de la muestra, Z_{α} el valor z para un error alfa a una cola de 0.05 (1.64), Z_{β} es Z para un error beta de 0.80 (0.842), S es la desviación estándar (69 horas) y d la diferencia deseada a detectar (24 horas):



$$n_0 = 2(1.64 + 0.842)^2 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(1.64 + 0.842)^2 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(2.48)^2 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(6.16) 4761 / 576$$

$$n_0 = 12.3 * 4761 / 576$$

$$n_0 = 102.3$$

103 paciente en total, para una pérdida del 10% necesitamos un total de 114 pacientes, 57 pacientes en cada grupo.

7.3. Intervención:

Se realizará un monitoreo continuo de los pacientes, que incluye sus electrocardiogramas, pulsioximetría, presión arterial invasiva y medición del GC a través de termodilución transpulmonar (TDTP, de su sigla en inglés). A todos los pacientes se les realizará una evaluación ecocardiográfica diaria. La decisión de retirar a un paciente del soporte vasopresor con norepinefrina será tomada por el médico a cargo y la enfermera de turno.

Se implementará una disminución paulatina de la dosis de norepinefrina de 0.02 mcg/kg/min cada 30 minutos en ambos grupos. En el grupo control, se mantendrá esta disminución hasta que la PAM se mantenga por encima o igual a 70 mmHg. El destete se detendrá si la PAM cae a valores menores de 70 mmHg, y se procederá en este caso a evaluar el estado de precarga del paciente a través de una prueba de elevación de piernas pasiva (PLR, de su sigla en inglés). Si el paciente se encuentra con dependencia a la precarga, definido como aumento de volumen sistólico mayor al 15% posterior al PLR medido por TDTP, se realizará una expansión hídrica infundiendo 250 ml de lactato de Ringer; en los casos donde el paciente cuente con una adecuada precarga, no se

Pg 23

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



administrarán líquidos y se aumentará la dosis de norepinefrina a la establecida en la dosis anterior a la caída de la PAM.

En el grupo de intervención, es decir, aquellos en quienes se utilice la estrategia de EaDyn para el destete, se disminuirá la dosis cada 30 minutos hasta que el valor de EaDyn medido por medio del TDTP se encuentre superior o igual a 0.90. El destete se detendrá si la EaDyn es menor a 0.90. Como parámetro de seguridad en este grupo se tomará la medida de la presión arterial media, si la PAM del paciente se encuentra entre 69 y 50 mmHg, pero el valor de EaDyn es superior o igual a 0.90, se realizará una infusión de 250 ml de cristaloides y posterior a esto, se continuará el destete de vasopresor. Si el paciente presenta una PAM menor a 50 mmHg, este automáticamente sale del estudio y se detiene completamente el destete. Lo ideal es que el valor de EaDyn este superior a 0.90 y la PAM se encuentre mayor a 70 mmHg para continuar el destete.

Parámetro de Destete	Grupo Control	Grupo de Intervención (EaDyn)
Reducción de Dosis	0.02 mcg/kg/min cada 30 minutos	
Criterio de PAM	Mantener PAM $\geq$ 70 mmHg	Mantener PAM $\geq$ 70 mmHg (en grupo de intervención, es un parámetro de seguridad)
Criterio de EaDyn	No aplica	EaDyn $\geq$ 0.90; detener si EaDyn $<$ 0.90 y aumentar la dosis de vasopresor
Acciones Adicionales	Infusión de 250 ml de cristaloides si hay dependencia a la precarga.	- Infusión de 250 ml de cristaloides si PAM $<$ 70 mmHg hasta 51 mmHg y EaDyn $>$ 0.90 o dependencia a la precarga.



7.4. **Ocultamiento:** El presente estudio utiliza un diseño de asignación aleatoria para garantizar la imparcialidad en la asignación de participantes a los grupos de intervención y control. Debido a la naturaleza del estudio, que implica una evaluación en tiempo real de la respuesta hemodinámica, se considera impracticable implementar un ocultamiento durante la asignación al grupo de tratamiento. No obstante, se ha establecido un riguroso proceso de ocultamiento durante la fase de evaluación de resultados. Durante esta etapa, el equipo encargado de la evaluación estará completamente cegado con respecto a la asignación de los participantes a los grupos. Este enfoque se llevará a cabo mediante la revisión independiente de los datos recopilados y la evaluación de los desenlaces sin conocimiento previo de la asignación del participante. Creemos que esta estrategia equilibrada garantizará la validez y la objetividad en la interpretación de los resultados del estudio.

Para fortalecer la validez metodológica del estudio, se implementarán medidas adicionales para garantizar la imparcialidad y la fiabilidad en la evaluación de resultados. Estas incluirán la revisión independiente de los datos por parte de un comité evaluador ciego y la conducción de evaluaciones de desenlaces sin conocimiento de la asignación del participante. Estas prácticas, diseñadas para preservar la ceguera y minimizar el potencial de sesgo, son esenciales para asegurar la integridad de los resultados y la validez interna del estudio.

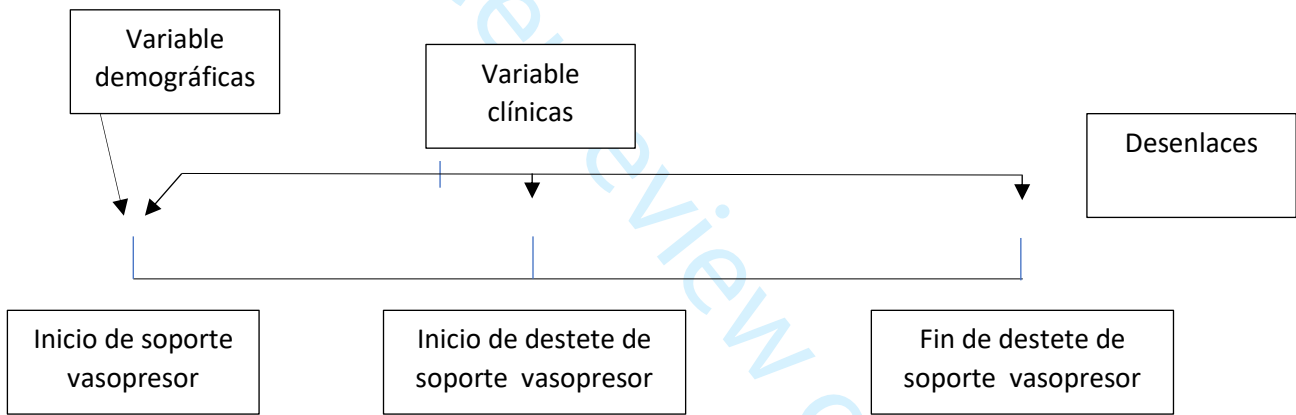
7.5. **Desenlaces:**

- **Desenlace principal:** duración del soporte vasopresor, definido como el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.
- **Desenlaces secundarios:** dosis acumulada de vasopresor, días de estancia hospitalaria general, días de estancia en UCI, falla renal aguda y mortalidad.

7.6. **Mediciones:**



Se llevará a cabo la medición de **variables demográficas** en el momento en que se inicie el soporte vasopresor con noradrenalina en el paciente con choque séptico. Se recopilarán las **variables clínicas** en tres momentos específicos: al inicio del soporte vasopresor, al inicio del proceso de destete del soporte vasopresor y al finalizar el destete del soporte vasopresor datos. Estas variables clínicas incluyen SOFA, la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial media (PAM), el índice cardíaco, la cantidad de cristaloides administrados, la cantidad de coloides administrados, los hemoderivados administrados, la dosis acumulada de noradrenalina, la concentración de lactato arterial y la diuresis acumulada. Los **desenlaces** se registrarán cuando el paciente sea dado de alta o fallezca (ver grafica).



La calibración del equipo que mide el gasto cardíaco (GC) mediante termodilución transpulmonar (TDTP) se realizará administrando 3 bolos de 15 ml de lactato de Ringer en pacientes cuyo peso sea inferior a 100 kg. En pacientes que pesen 100 kg o más, se administrarán 3 bolos de 20 ml cada uno. Esta calibración se llevará a cabo cada 4 horas o después de 3 ajustes exitosos en la dosis de norepinefrina (ya sea aumentando o disminuyendo la dosis). El índice cardíaco (IC) se calculará como el GC dividido por el área de superficie corporal total. La EaDyn (dinámica de la elastancia arterial) se



definirá como la diferencia entre la presión de pulso arterial (PPA) y la variabilidad del volumen sistólico (VS) ($PPA/\Delta VS$) y se promediará a partir de tres valores sucesivos obtenidos durante un período de 2 minutos.

7.7. Población de estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con choque séptico definidos según el tercer consenso internacional de sepsis como los pacientes que clínicamente presentan requerimiento de soporte vasopresor para mantener una PAM ≥ 65 mmHg o un nivel de lactato mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.
- SOFA ≥ 4 .

Pacientes que tengan soporte vasopresor durante un tiempo mayor o igual a 4 horas.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas.
- Arritmias cardíacas que provoquen inestabilidad hemodinámica.
- Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico.
- Falla cardíaca derecha.
- Pacientes con cirrosis hepática
- Pacientes que hayan recibido trasplante renal y/o hepático
- Paciente con alta probabilidad de mortalidad en 24 horas según criterio médico.

Criterio de evaluación y retiro del paciente:

Pg 27

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



1. **Eventos adversos graves:** Si un participante experimenta un evento adverso grave relacionado con el destete de soporte vasopresor protocolizado en cualquiera de los dos grupos, puede ser retirado para su seguridad, estos son: hipotensión (PAM menor de 50 mmHg por más de 10 minutos), arritmias cardíacas, deterioro neurológico o deterioro en patrón respiratorio.
2. **Cambios en el Estado de Salud del Participante:** Si un participante desarrolla condiciones de salud que podrían afectar la validez de los resultados, como infartos agudos de miocardio, tromboembolismo pulmonar, hemorragia intracerebrales, disfunción cardíaca (necesidad soporte inotrópico), necesidad de otro vasopresor diferente a la noradrenalina, que interfieren con la administración adecuada de las intervenciones.
3. **Falta de cumplimiento:** Si un participante no cumple con los requisitos del estudio o no sigue las pautas del protocolo, podría ser retirado para mantener la integridad de los datos.
4. **Decisiones del participante:** Un participante tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón, sin penalización.
5. **Resultados intermedios:** Si se descubren resultados significativos durante el estudio que hacen que sea éticamente necesario detener el estudio para proteger a los participantes.
6. **Criterios de finalización del estudio:** Una vez que se han recopilado suficientes datos para responder a las preguntas de investigación, los participantes restantes pueden ser retirados.



7.8 Pérdidas y Manejo de Datos Perdidos:

- **Frecuencia y Distribución:**

- Se registraron pérdidas durante el seguimiento de los participantes en ambos grupos del estudio. De [número total de participantes] inicialmente asignados, [número de participantes perdidos] se perdieron durante el periodo de estudio.

- **Razones para las Pérdidas:**

- Retiro voluntario del consentimiento por parte del participante.
- Eventos adversos no relacionados con el tratamiento en estudio.
- Incumplimiento con el protocolo del estudio.
- Transferencia a otras instalaciones médicas.

- **Comparación entre Grupos:**

Se llevará a cabo un análisis comparativo entre el grupo control y de intervención, con el objetivo de valorar la distribución equitativa de pérdidas.

- **Características de los Participantes Perdidos:**

Se compararán las características demográficas y clínicas iniciales de los participantes que completaron el estudio con aquellos que se perdieron durante el seguimiento, con el objetivo de valorar si las pérdidas introdujeron sesgos sustanciales.

- **Impacto en el Análisis:**

Se realizará un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto potencial de las pérdidas en los resultados del estudio. Se presentarán resultados tanto con la inclusión como con la exclusión de los participantes perdidos.

- **Manejo Estadístico:**



En el análisis estadístico principal, se utilizará el enfoque de intención de tratar, incluyendo a todos los participantes según su asignación original, independientemente de su cumplimiento o pérdida de seguimiento.

• **Reemplazo de Participantes Perdidos:**

1. **Consideración Ética:**

Antes de considerar el reemplazo de participantes perdidos, se realizará una evaluación ética de la justificación para tal acción. Se considerará si el reemplazo es éticamente aceptable y si su implementación respeta los derechos y bienestar de los participantes.

2. **Métodos de Imputación:**

En caso de considerar el reemplazo de participantes perdidos, se utilizarán métodos de imputación estadísticamente sólidos y bien fundamentados. Se explorarán opciones como la imputación por la media, LOCF u otros métodos más avanzados como la imputación múltiple.

3. **Transparencia y Documentación:**

Se proporcionará una descripción detallada de los métodos de imputación utilizados, incluyendo las razones para la elección de un método específico. Esto se incluirá en los informes finales y en la comunicación con el Comité de Ética.

4. **Informe al Comité de Ética:**

En el informe al Comité de Ética, se describirán detalladamente las pérdidas de participantes y cualquier decisión relacionada con el reemplazo de datos faltantes. Se subrayará la transparencia en el manejo de pérdidas y la consistencia con el protocolo original del estudio.

5. **Consideración de Expertos:**



Se buscará la opinión de expertos en estadísticas y ética en investigación para asegurar que cualquier decisión relacionada con el manejo de pérdidas y el reemplazo de participantes perdidos sea fundamentada y ética.

- **Auditoria del estudio:** El comité de ética de la Fundación Santa Fe de Bogotá auditará el estudio dos veces al año y el progreso será reportado cada 3 meses al mismo. El análisis interino será realizado por el mismo comité de ética en investigación de la institución, quienes se encargaran de determinar si el ensayo debe ser suspendido o terminado completamente, teniendo en cuenta los eventos adversos. En cuanto al reporte de eventos adversos, aquellos que no sean graves serán reportados de manera mensual al comité, mientras que los eventos adversos graves se reportaran en un lapso de máximo 24 horas después del evento.

Descripción de variables:

- **Desenlace principal:** duración del soporte vasopresor, definido como el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.
- **Desenlaces secundarios:** dosis acumulada de vasopresor, dosis media de soporte vasopresor, proporción de arritmias desarrolladas durante el destete vasopresor, días de estancia hospitalaria general, días de estancia en UCI, falla renal aguda y mortalidad.

Variable	Definición	Tipo de variable	Definición
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Años



Peso	Peso	Cuantitativa continua	Peso en kilogramos (kg)
Género	Género	Categoría binomial	Femenino o masculino
Grupo	Grupo al que fue asignado el paciente	Categoría binomial	1: EaDyn 2: PAM
Diagnóstico	Diagnóstico principal	Categoría	Código diagnostico CIE-10
Duración del soporte vasopresor,	el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.	Cuantitativa discreta	Horas
Dosis acumulada total de noradrenalina	Dosis total de noradrenalina administrada desde el inicio del soporte vasopresor hasta su retiro.	Cuantitativa continua	mg.
Dosis acumulada de noradrenalina al inicio del destete del soporte vasopresor	Dosis total de noradrenalina administrada desde el inicio del soporte vasopresor hasta	Cuantitativa continua	mg.



	el inicio del destete.		
Dosis total de noradrenalina durante el destete del soporte vasopresor	Dosis total de noradrenalina administrada durante el destete.	Cuantitativa continua	mg.
Días de estancia hospitalaria	Días de hospitalización general	Cuantitativa discreta	Días
Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos	Días de estancia en la unidad	Cuantitativa discreta	Días
Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)	Escala de estadificación de la lesión renal aguda máxima durante observación	Cuantitativa discreta	Número
Creatinina máxima	Máxima creatinina durante observación.	Cuantitativa continua	mg/dL
Terapia de reemplazo renal (TRR)	Soporte de la vida en pacientes con falla renal aguda	Categórica binomial	Si o No
Mortalidad	Muerte	Categórica binomial	Si o No



Unidad internada	Sección de la unidad de cuidados intensivos donde está internado el paciente	Categórica	1: Quirúrgica 2: Neurológica 3: Séptica y respiratoria 4: Cardiovascular 5: Quemados
Duración de norepinefrina al momento de la inclusión.	Duración de norepinefrina al momento de la inclusión.	Cuantitativa discreta	Horas
Dosis de noradrenalina al momento de la inclusión	Dosis de noradrenalina al momento de la inclusión	Cuantitativa continua	mcg/kg/min
Total de noradrenalina administrada	Total de noradrenalina administrada desde el inicio hasta el destete	Cuantitativa continua	mg
Total, de líquidos administrados	Total, de líquidos administrados	Cuantitativa continua	ml/kg/h
Arritmias	Presencia de cualquier tipo de arritmia durante el proceso de destete	Categórica Binominal	Si/no
Deterioro neurológico	Algún signo de focalización neurológica	Categórica Binominal	Si/no



Deterioro en patrón respiratorio.	Aumento de frecuencia respiratoria por encima 30 veces por minuto y/o uso de musculos accesorios	Categórica Binominal	Si/no
Elastancia arterial dinámica	la diferencia entre la presión de pulso arterial (PPA) y la variabilidad del volumen sistólico (VS) (PPA/ Δ VS)	Cuantitativa continua	
SOFA al inicio del soporte vasopresor	SOFA cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa discreta	Unidades
SOFA en la inclusión del estudio.	SOFA cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa discreta	Unidades
SOFA al finalizar destete de soporte vasopresor	SOFA cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa discreta	Unidades
Frecuencia cardiaca (FC) al inicio del soporte vasopresor	FC cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.



FC en la inclusión del estudio.	FC cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.
FC al finalizar destete de soporte vasopresor	FC cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.
Presión arterial media (PAM) al inicio del soporte vasopresor	PAM cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	mmHg.
PAM en la inclusión del estudio.	PAM cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmHg.
PAM al finalizar destete de soporte vasopresor	PAM cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmHg.
Índice cardiaco (IC) al inicio del soporte vasopresor	IC cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	L/min.
IC en la inclusión del estudio.	IC cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	L/min.



IC al finalizar destete de soporte vasopresor	IC cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	L/min.
Cristaloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cristaloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Cristaloides administrados hasta la inclusión del estudio.	Cristaloides administrados hasta inicio el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Cristaloides administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Cristaloides administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Coloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Coloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Coloides administrados	Coloides administrados hasta inicio el	Cuantitativa continúa.	ml.



hasta la inclusión del estudio.	destete del soporte vasopresor.		
Coloides administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Coloides administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Hemoderivados administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta la inclusión del estudio.	Hemoderivados administrados hasta inicio el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Hemoderivados administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Lactato al inicio del soporte vasopresor	Lactato al inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	mmol/l.



Lactato en inclusión del estudio.	Lactato al inicio del destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmol/l.
Lactato al finalizar destete de soporte vasopresor	Lactato cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmol/l.
Diuresis acumulada al inicio del soporte vasopresor	Diuresis acumulada al inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Diuresis acumulada en el momento de inclusión del estudio.	Diuresis acumulada en el momento de inclusión del estudio.	Cuantitativa continúa.	ml.
Diuresis acumulada el momento de destete de soporte vasopresor	Diuresis acumulada el momento de destete de soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.

Procedimientos para la recolección de la información:

Previamente para el entrenamiento de nuestro equipo de investigación en el estudio, realizará un entrenamiento para el adecuado desarrollo del estudio y la recolección de datos:

Pg 39

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



1. **Comprensión del Protocolo:**

- **Detalles del Estudio:** todo el equipo comprenderá a fondo el diseño del estudio, los objetivos y los procedimientos a seguir. El conocimiento del protocolo será evaluado a través de pruebas antes y durante el desarrollo del protocolo.
- **Roles y Responsabilidades:** se definirá claramente los roles de cada miembro del equipo para evitar confusiones durante la ejecución del estudio.

2. **Ética y Cumplimiento:**

- **Ética en la Investigación:** se educará a nuestro personal sobre los principios éticos de la investigación y la importancia del consentimiento informado.
- **Cumplimiento Regulatorio:** nos aseguraremos de que todos estén al tanto de las regulaciones y normativas locales e internacionales relacionadas con la investigación clínica.

3. **Capacitación en Técnicas de Recolección de Datos:**

- **Uso de Dispositivos y Herramientas:** nuestro personal estará familiarizado con el uso de la monitoria hemodinámico necesaria para el adecuado desarrollo del protocolo y conocerá de forma adecuada el uso de RedCap para la recolección de datos.
- **Consistencia en la Recolección:** se establecerán procedimientos claros para garantizar la consistencia en la recolección de datos entre diferentes investigadores.

4. **Gestión de Datos:**

- **Entrada de Datos:** nuestro equipo se capacitará en cómo ingresar datos de manera precisa y coherente en las bases de datos.
- **Control de Calidad:** se implementará medidas de control de calidad para garantizar la precisión y la integridad de los datos recolectados.



5. Comunicación y Coordinación:

- Reuniones Regulares: se organizarán reuniones regulares para asegurarnos de que todos estén en la misma página y para abordar preguntas y preocupaciones.
- Comunicación Clara: se establecerán canales de comunicación claros para informar sobre problemas, cambios en el protocolo o cualquier otro asunto relevante.

6. Simulacros y Prácticas:

- Simulacros de Estudio: realizaremos simulacros para practicar los procedimientos del estudio antes de iniciar el ECA oficial.
- Retroalimentación Constructiva: Proporcionaremos retroalimentación constructiva después de los simulacros para mejorar el desempeño del equipo.

7. Supervisión Continua:

- Monitoreo: Estableceremos un sistema de monitoreo para supervisar el progreso del estudio y abordar cualquier problema de manera oportuna.
- Soporte Técnico: Proporcionaremos soporte técnico continuo para resolver problemas relacionados con la recolección de datos y otros aspectos del estudio.

8. Documentación:

- Registros Detallados: nos aseguraremos de que se mantengan registros detallados de todas las etapas del estudio y de la recolección de datos.
- Informe de Problemas: se implementará un sistema para informar rápidamente sobre problemas o desviaciones del protocolo.

9. Evaluación Continua:

- Retroalimentación y Mejora: Realizaremos sesiones regulares de retroalimentación para evaluar el desempeño del equipo y hacer mejoras continuas en el proceso.

Pg 41

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Los datos serán recolectados por la médica rural y/o médicos de investigación de la unidad de cuidado intensivo, quien está familiarizada con el estudio y la definición de las variables previamente establecidas. El plan de trabajo esta resumido en el anexo 2. Para garantizar la calidad de los datos, se implementarán las siguientes estrategias:

- Validación de datos durante la entrada: Se realizará una verificación de los formatos, rangos y coherencia lógica de los datos al momento de ingresarlos.
- Doble entrada de datos: Dos investigadores ingresarán de manera independiente los mismos datos, y luego se compararán para identificar discrepancias. Cualquier discrepancia encontrada será investigada y corregida.
- Verificación de consistencia y coherencia: Se llevarán a cabo controles para garantizar que los datos no presenten información contradictoria o incoherente en los registros.
- Comprobación de valores extremos: Se identificarán y verificarán los valores extremos o atípicos en los datos, para asegurar su validez.
- Control de calidad en etapas posteriores: Se realizarán verificaciones cruzadas, se revisarán muestras aleatorias de los resultados y se utilizarán métodos de validación externa siempre que sea posible.

Estas estrategias se implementarán con el fin de asegura Control de calidad en etapas posteriores: Se realizarán verificaciones cruzadas, se revisarán muestras aleatorias de los resultados y se utilizarán métodos de validación externa siempre que sea posible.

Instrumento de recolección de datos:

La médica rural y los investigadores principales serán los encargados en la plataforma institucional RedCap, donde se almacenarán de manera segura y confidencial. RedCap proporciona un entorno seguro para el almacenamiento y gestión de datos clínicos,

Pg 42

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



garantizando la privacidad y confidencialidad de la información. Esta transferencia a RedCap permitirá una mejor organización y acceso a los datos, facilitando su análisis y posterior uso en el estudio.

7.8. Calidad de datos: error y sesgos

Sesgo de asignación: Ocurre cuando hay una selección inapropiada o sesgada de los participantes para los grupos de tratamiento y control. Para minimizar este sesgo, se utiliza la asignación aleatoria para garantizar que los participantes sean asignados de manera equitativa a los diferentes grupos.

Sesgo de cegamiento (ciego): Puede ocurrir cuando los participantes, los investigadores o los evaluadores conocen la asignación del tratamiento y esto puede influir en su comportamiento o en la evaluación de los resultados. Los ECAs suelen utilizar la asignación al azar cegada, donde los participantes y/o los investigadores no conocen la asignación del tratamiento. Sin embargo, dado las características del protocolo es imposible cegar.

Sesgo de exclusión: Puede ocurrir cuando se excluyen ciertos participantes del estudio de manera selectiva, lo que puede sesgar los resultados. Este sesgo se manejará con un uso adecuado de los criterios de inclusión y exclusión.

Sesgo de pérdida de seguimiento: Ocurre cuando los participantes abandonan el estudio o se pierde el seguimiento de ellos de manera desigual entre los grupos de tratamiento y control. La pérdida desigual de participantes puede afectar la validez de los resultados. Para minimizar este sesgo, se realizarán esfuerzos para maximizar la retención de los participantes y analizar los resultados de acuerdo con el principio de "intención de tratar".

Sesgo de informe: Se produce cuando los resultados seleccionados o informados en el estudio están influenciados por la preferencia de los investigadores o por la intención de presentar los resultados de una manera favorable. Para evitar este sesgo, se registrará el protocolo del estudio

Pg 43

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



en(<https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/template/Preview.vm?popup=true&uid=U00076VN&ts=84&sid=S000DTA7&cx=30ihly>) y se publicará el protocolo en una revista indexada.

7.9. Plan de análisis estadístico

Se evaluará la normalidad en la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se presentaron de dos maneras, ya sea como la media su desviación estándar o como la mediana junto con el rango intercuartílico (percentiles 25 al 75), según correspondiera. Para comparar las variables continuas entre diferentes grupos, empleamos la prueba t de Student pareada cuando los datos muestren una distribución normal; en caso contrario, aplicamos la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney. En cuanto a las variables categóricas, utilizaremos la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fuera pertinente. Establecimos un nivel de significación estadística de $P < 0,05$ para los puntos finales principales. Dado que realizaremos tres mediciones repetidas para el análisis, implementaremos una corrección post hoc de Bonferroni, donde el umbral de significación estadística se ajustó a $P < 0,0167$ ($0,05/3$). Se realizará además una regresión Cox y un análisis de Kaplan Meier para responder a los objetivos relacionados con el tiempo.

El análisis se realizará por intención de tratar, sin embargo, se realiza un análisis de sensibilidad según el cumplimiento o no del protocolo.

El análisis estadístico será realizado por un experto en estadísticas utilizando el software R.

8. Consideraciones éticas:

Este estudio se conducirá rigurosamente de acuerdo con los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki (2013) y la legislación vigente en el Estado



Español, específicamente la Ley 14/2007 de investigación biomédica. Además, se seguirán las pautas establecidas por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre (BOE 1999; 298, 14-XII:43088-99) de Protección de Datos de Carácter Personal y la resolución 008430 de 1993 (Decreto 2164 de 1992 y la Ley 10 de 1990) que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en el territorio colombiano.

Para asegurar la integridad y transparencia de la investigación, nos comprometemos a seguir los principios fundamentales de la Declaración de Belmont, que incluyen el respeto por los participantes, la beneficencia y la justicia. Todos los participantes serán tratados con dignidad y tendrán pleno conocimiento y consentimiento informado sobre su participación en el estudio.

Además, nos comprometemos a la publicación completa y transparente de todos los resultados obtenidos, tanto positivos como negativos. Esta práctica se alinea con nuestra dedicación a la integridad científica y al avance del conocimiento en el campo médico. Cada hallazgo, sin importar su naturaleza, será documentado y compartido con la comunidad científica y el público en general, cumpliendo así con nuestro compromiso de contribuir al cuerpo global de conocimiento médico.

El personal involucrado en este estudio se adhiere a las normas de buenas prácticas clínicas, según lo estipulado en la Orden SCO 256/2007 (BOE 13-II-2007), que es una transcripción modificada de la Directiva 2005/28/CE. Estas regulaciones se seguirán de cerca para garantizar la validez y fiabilidad de los datos recopilados, así como para proteger la seguridad y el bienestar de todos los participantes en el estudio.

8.1 Definición del Riesgo del Estudio:

El riesgo en este estudio se define como la posibilidad de que ocurran eventos adversos o desviaciones del protocolo que puedan afectar la integridad de los datos o la seguridad de los pacientes. Los principales riesgos incluyen la caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg, errores en la administración de norepinefrina, y desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

Pg 45

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



Plan de Gestión de Riesgos:

1. Identificación de Riesgos:

- Caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg.
- Errores en la administración de norepinefrina.
- Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

2. Evaluación de Riesgos:

- **Probabilidad:**
 - Alta: Caída de la presión arterial.
 - Media: Errores en la administración de norepinefrina.
 - Baja: Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.
- **Impacto:**
 - Alto: Caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg.
 - Medio: Errores en la administración de norepinefrina.
 - Bajo: Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

3. Mitigación de Riesgos:

- **Para la caída de la presión arterial:**
 - Monitoreo constante de la presión arterial.
 - Establecimiento de criterios claros para la administración de fluidos y ajuste de norepinefrina.
- **Para errores en la administración de norepinefrina:**
 - Capacitación regular del personal en la administración segura y precisa de medicamentos.
 - Implementación de doble verificación por parte de dos profesionales de la salud antes de cada ajuste de dosis.
- **Para desviaciones del protocolo durante la recolección de datos:**
 - Capacitación detallada del equipo en los procedimientos de recolección de datos.
 - Supervisión regular y retroalimentación continua para garantizar el cumplimiento del protocolo.

4. Respuesta a Riesgos:

Pg 46

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



- Establecimiento de un equipo de respuesta a emergencias para manejar situaciones de caída de la presión arterial o errores en la administración de medicamentos.
- Procedimientos claros para documentar y reportar cualquier desviación del protocolo, seguido de acciones correctivas inmediatas.

5. Seguimiento y Revisión:

- Evaluación periódica de la efectividad de las medidas de mitigación de riesgos.
- Revisión regular del protocolo y del plan de gestión de riesgos en función de los incidentes o desviaciones ocurridas durante el estudio.

Los investigadores garantizan la confidencialidad de los datos de los pacientes de acuerdo con lo establecido con la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Las hojas de recogida de datos con información confidencial de los pacientes incluidos serán custodiadas por los investigadores. Todos los datos del estudio serán incorporados a una base de datos tras ser debidamente anonimizados. El objetivo de esta será garantizar la confidencialidad de los datos incluidos mediante registros codificados, así como permitir un volcado de los mismos al software de análisis estadístico para su posterior estudio. El proyecto será valorado por el Comité Ético del Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá.

8.2 Consentimiento informado

Dado que es un ensayo clínico controlado, requiere consentimiento informado que será firmado por el paciente y si su estado de sedación o estado neurológico no permite la firma por el paciente se realizará por el responsable legal del paciente. (Anexo 1).



Proceso de Implementación del Consentimiento Informado, Responsables y Momento de Obtención:

1. Responsables del Proceso:

- *Investigador Principal:* El Investigador Principal, Jorge Iván Alvarado Sánchez, y su equipo serán responsables de explicar el estudio, proporcionar la información necesaria y responder a las preguntas que tenga.
- *Personal de Investigación:* El personal de investigación debidamente capacitado y autorizado por el Investigador Principal también podrá explicar el estudio y obtener el consentimiento informado de los participantes.

2. Momento de Obtención del Consentimiento:

- *Antes de la Participación:* El consentimiento informado se obtendrá de cada participante antes de que se involucren en el estudio. Antes de cualquier procedimiento relacionado con la investigación, los participantes serán informados detalladamente sobre el estudio y se les proporcionará tiempo suficiente para hacer preguntas y considerar su participación.
- *Durante una Consulta Individual:* Idealmente, el proceso de consentimiento informado se llevará a cabo durante una consulta individual, donde el investigador o el personal de investigación explicarán el estudio en detalle y proporcionarán una copia escrita del formulario de consentimiento informado. Durante esta consulta, se alentará a los participantes a hacer preguntas y aclarar cualquier duda antes de decidir participar.

3. Contenido del Consentimiento Informado:



- Descripción del Estudio: Se proporcionará una descripción clara y completa del estudio, incluyendo el propósito, los procedimientos, los posibles beneficios y riesgos, así como cualquier alternativa disponible.
 - Confidencialidad y Privacidad: Se explicará cómo se manejará la confidencialidad de los datos del participante y cómo se protegerá su privacidad durante el estudio.
 - Derechos y Retiro: Se informará a los participantes sobre sus derechos, incluido el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias para su atención médica.
4. Documentación del Consentimiento:
- Cada participante que otorgue su consentimiento informado firmará el formulario correspondiente. Una copia firmada del formulario será proporcionada al participante para su referencia.
5. Registro y Seguimiento:
- El investigador principal, Jorge Iván Alvarado Sánchez, y el equipo de investigación mantendrán un registro detallado de todos los consentimientos informados obtenidos, incluyendo la fecha, la hora y cualquier pregunta que se haya planteado durante el proceso.
6. Almacenamiento de consentimiento informado:
- Los consentimientos informados se almacenarán de forma segura y anónima, utilizando códigos de identificación en lugar de nombres completos. Solo el personal autorizado tendrá acceso a estos documentos, utilizando sistemas electrónicos seguros con cifrado de datos y contraseñas robustas. Los consentimientos serán conservados durante el período requerido por las regulaciones locales y las políticas institucionales, y al final de este período, serán destruidos de forma segura, ya sea triturando documentos físicos o borrando archivos.



electrónicos. Se mantendrá un registros detallados que indiquen la ubicación de almacenamiento, las fechas de obtención y vencimiento del consentimiento, y cualquier modificación realizada en los formularios para garantizar la trazabilidad y facilitar futuras auditorías. Además, los participantes serán informados sobre el proceso de almacenamiento y dar su consentimiento para esta práctica durante el proceso de consentimiento. Estas prácticas garantizan la confidencialidad, integridad y privacidad de los datos de los participantes del estudio.

9. Alcances

Se espera que los resultados de esta investigación se presenten en congresos a nivel nacional e internacional, brindando la oportunidad de compartir los hallazgos con la comunidad científica y los profesionales de la salud. Esta difusión permitirá la discusión y retroalimentación de los resultados obtenidos.

Además, se buscará publicar los resultados en revistas de alto impacto, preferentemente clasificadas como Q1 o Q2. Estas revistas son reconocidas por su riguroso proceso de revisión por pares y su prestigio en el ámbito académico y científico. La publicación en este tipo de revistas proporcionará una mayor visibilidad y alcance a los resultados de la investigación, permitiendo que sean accesibles para otros investigadores y profesionales de la salud en todo el mundo.

El objetivo de compartir los resultados en congresos y publicaciones científicas es fomentar la difusión del conocimiento, contribuir al avance de la investigación en el campo y permitir que los hallazgos de este estudio sean utilizados para mejorar la atención y el tratamiento de los pacientes.

10. Trayectoria de los investigadores que participan en el proyecto de investigación



Jorge Iván Alvarado Sánchez es médico anestesiólogo con maestría en fisiología cuya tesis (relación variabilidad de presión de pulso/variabilidad de volumen sistólico en un modelo de choque por endotoxina porcina) fue Laureada por la Universidad Nacional de Colombia, actualmente está cursando su Doctorado en ciencias biomédicas en la misma universidad. Cuenta con algunos estudios publicadas en revistas médicas de alto impacto como son Critical Care, Shock, Annals of Intensive Care, Scientific Report, Journal of Intensive Care Medicine, Revista Colombiana De Anestesiología Y Acta Colombiana De Cuidado Intensivo. También ha sido revisor par de algunas revistas de anestesiología y cuidado intensivo de alto impacto como son Critical Care, Journal of Clinical Monitoring Computing, Intensive Care Medicine Experimental, BMC Anesthesiology, BMJ open, Anaesthesiology Intensive Therapy, entre otros.

La trayectoria del doctor Alvarado puede ser revisada en los siguientes enlaces:

- <https://orcid.org/0000-0003-4320-3150>.
- https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0002095674#

Yenny Cárdenas es médica especialista en medicina crítica y cuidados intensivos de la Universidad del Rosario, docente de la Universidad de Los Andes, magister en educación médica y la jefa del departamento de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. La doctora cuenta con amplia experiencia en estudios institucionales y extrainstitucionales.

Juliana Marín es médica especialista en medicina crítica y cuidados intensivos. Actualmente es la jefa de la sección de quemados y quirúrgica en la Fundación Santa Fe de Bogotá con estudios relacionados en el área.

Jorge Carrizosa es neuro intensivista y jefe de la unidad de cuidados intensivos neurológico de la Fundación Santa Fe de Bogotá, epidemiólogo y docente de la Universidad del Rosario.



Laura María Castillo es especialista en medicina crítica y cuidado intensivo de la Universidad del Rosario. Actualmente se desempeña como intensivista en el departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá como jefe de la sección de sepsis y ventilación de la UCI institucional con estudios relacionados al área.

Carlos Palomino es especialista y docente de la Universidad de los Andes y se desempeña actualmente en la sección de sepsis y ventilación de la UCI institucional.

Lorena Moreno es especialista en medicina crítica y cuidado intensivo de la Universidad del Rosario con experiencia en trabajos relacionados con el área salud pública y vigilancia epidemiológica.

Natalia Garzón es especialista en medicina crítica y cuidado intensivo y magister en Bioética y se desempeña actualmente en la sección quirúrgica de la UCI institucional.

Para ver las contribuciones de los investigadores consultar el GrupLAC: COLO124558

11. Cronograma de actividades

Actividades	Mes1	Mes2	Mes3-24	Mes25	Mes26
Planteamiento del proyecto	X				
Sometimiento Subdirección estudios clínicos		X			
Aprobación comité de Ética		X			
Registro de pacientes			X	X	



Análisis estadístico y resultados				X	
Escritura artículo científico				X	X

12. Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Honorarios Asesores	Fondos propios	\$ 5000000
Licencias de software adicional	FSFB	\$3000000
Administrativos	Fondos propios	\$2000000
Publicación	Fondos propios	\$1000000
TOTAL		\$11000000

El presupuesto será facilitado por la subdirección de estudios clínicos y el departamento de cuidado intensivo de la fundación santa fe de Bogotá.

El flujograma general de investigación puede revisarse en el **anexo 3**.

Referencias

1. Sunagawa K, Lowell Maughan W, Burkhoff D, Sagawa K. Downloaded from [www.physiology.org/journal/ajpheart](http://bmjopen.bmj.com/) by \${individualUser} [Internet]. 2018. Available from: [www.physiology.org/journal/ajpheart](http://bmjopen.bmj.com/)



2. Monge Garcia MI, Guijo González P, Saludes Orduña P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Messina A, et al. Dynamic Arterial Elastance During Experimental Endotoxic Septic Shock: A Potential Marker of Cardiovascular Efficiency. *Front Physiol.* 2020 Oct 2;11.
3. Kellum JA, Formeck CL, Kernan KF, Gómez H, Carcillo JA. Subtypes and Mimics of Sepsis. Vol. 38, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2022. p. 195–211.
4. Doi K, Estenssoro E, Ferrer R, Hodgson C, Møller MH, Jacob S, et al. Bin Du 28 Charles Gomersall 31 Mark Nunnally 47 Charles L. Sprung 57 [Internet]. Vol. 49. 2021. Available from: www.ccmjournal.org
5. Guinot Pierre-Gregoire, Huette Pierre, Bouhemad Belaid, Abou-Arab Osama. A norepinephrine weaning strategy using dynamic arterial elastance is associated with reduction of acute kidney injury in patients with vasoplegia after cardiac surgery: A post-hoc analysis of the randomized SNEAD study. *Journal of Clinical Anesthesia* . 2023;88(111124):1–6.
6. Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. Vol. 46, *Journal of International Medical Research*. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 1303–10.
7. Organización Mundial de la Salud. Llamamiento de la OMS a la acción mundial contra la septicemia, causa de una de cada cinco muertes en el mundo. 2020.
8. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Vol. 104, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 573–85.
9. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac Vasoplegia Syndrome: Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. Vol. 349, *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015.
10. Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, et al. Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017 May 1;43(5):643–51.
11. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care.* 2015 Jan 19;19(1).
12. Persona P, Tonetti T, Valeri I, Pivetta E, Zarantonello F, Pettenuzzo T, et al. Dynamic Arterial Elastance to Predict Mean Arterial Pressure Decrease after Reduction of Vasopressor in Septic Shock Patients. *Life.* 2023 Jan 1;13(1).



13. Bar S, Leviel F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2018 Sep 1;121(3):534–40.
14. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. 1997.
15. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnář P, Kasal E, Židková A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: A randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007 Feb 22;11(1).
16. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DCH, Chung F. A Prospective Randomized Double-Blinded Study of the Effect of Intravenous Fluid Therapy on Adverse Outcomes on Outpatient Surgery [Internet]. 1995. Available from: <http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia>
17. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth*. 2002;88(1):65–71.
18. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):634–42.
19. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest*. 2000;117(6):1749–54.
20. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Jul 4];31(12):1643–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193330/>
21. Chemla D, Hé Bert J louis, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. 2023.
22. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):290–5.



23. Alvarado Sánchez JI, Amaya Zúñiga WF, Monge García MI. Predictors to Intravenous Fluid Responsiveness. Vol. 33, Journal of Intensive Care Medicine. SAGE Publications Inc.; 2018. p. 227–40.
24. Nichols, Wilmer W; O'Rourke Michael F; Vlachopoulos C, Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries. Vol. 9, Shock. 2011. 456 p.
25. Monge García MI, Santos A, Diez Del Corral B, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, et al. Noradrenaline modifies arterial reflection phenomena and left ventricular efficiency in septic shock patients: A prospective observational study. J Crit Care. 2018;47:280–6.
26. Monge García MI, Jian Z, Hatib F, Settels JJ, Cecconi M, Pinsky MR. Dynamic Arterial Elastance as a Ventriculo-Arterial Coupling Index: An Experimental Animal Study. Front Physiol. 2020;11(April):1–16.
27. Sunagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle Am J Physiol. Am J Physiol. 1983;5(245):H773–80.
28. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation. 1992;86(2):513–21.
29. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N, Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N, et al. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;282:1041–6.
30. Zhou X, Pan W, Chen B, Xu Z, Pan J. Predictive performance of dynamic arterial elastance for arterial pressure response to fluid expansion in mechanically ventilated hypotensive adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Intensive Care. 2021 Dec 1;11(1).
31. Pinsky MR. Defining the boundaries of bedside pulse contour analysis: dynamic arterial elastance. Crit Care. 2011;15(1):120.
32. Bar S, Levie F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. Br J Anaesth. 2018 Sep 1;121(3):534–40.
33. Bar S, Levie F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. Br J Anaesth [Internet]. 2018;121(3):534–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.032>

Pg 56

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



34. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care*. 2015 Jan;19(1):1–7.
35. García MIMIM, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Crit Care*. 2014 Nov;18(6):626.
36. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care*. 2011;15(1):R15.
37. Seo H, Kong YG, Jin SJ, Chin JH, Kim HY, Lee YK, et al. Dynamic Arterial Elastance in Predicting Arterial Pressure Increase After Fluid Challenge During Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Prospective Observational Study. *Medicine*. 2015 Oct;94(41):e1794.
38. Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, Monge Garcia MI, Cruz Martínez LE. Unveiling the Significance of Dynamic Arterial Elastance: An Insightful Approach to Assessing Arterial Load in an Endotoxin Shock Model. *Shock*. 2023 Aug 30;
39. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gómez-Partida CA, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2023 Mar 13;27(1):110.



SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	3
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	3
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	NA
Protocol version	3	Date and version identifier	Supp. material 1
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	16
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	1
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	2
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	16
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	16

Introduction

Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	5
	6b	Explanation for choice of comparators	5
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	6
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	2

Methods: Participants, interventions, and outcomes

Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	7
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	7
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	8
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	8
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	9
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	8
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	10
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	12

1	Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	11 - 12
2				
3				
4	Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	12 - 13
5				
6				
7	Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)			
8				
9	Allocation:			
10				
11	Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	12
12				
13				
14				
15				
16	Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	12
17				
18				
19				
20				
21	Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	12
22				
23				
24	Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	12
25				
26				
27		17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	12
28				
29				
30				
31	Methods: Data collection, management, and analysis			
32				
33	Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	12 - 13
34				
35				
36				
37				
38				
39		18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	9
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

1	Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	Supp. material 1
2				
3				
4				
5	Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	13 - 14
6				
7				
8		20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	NA
9				
10		20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	Supp. material 1
11				
12				
13				
14	Methods: Monitoring			
15				
16	Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation why a DMC is not needed	14
17				
18				
19				
20				
21				
22		21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	14
23				
24				
25	Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	8
26				
27				
28	Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	13
29				
30				
31				
32	Ethics and dissemination			
33				
34	Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	14
35				
36				
37	Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	14
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

1	Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	14
2				
3				
4		26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	NA
5				
6				
7	Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	15
8				
9				
10	Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	16
11				
12				
13	Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	16
14				
15				
16	Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who may suffer harm from trial participation	NA
17				
18				
19	Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	15
20				
21				
22				
23				
24		31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	15
25				
26		31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	NA
27				
28				
29	Appendices			
30				
31	Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	Supp. material 4
32				
33				
34	Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	NA
35				
36				

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons “Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported” license.

PICO strategy

P: Patients with the following characteristics:

- ≥ 18 years of age.
- Admitted to the Intensive Care Unit
- Septic shock according to the Sepsis-3 criteria
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ≥ 4 .
- Monitored with a transpulmonary thermodilution monitor.
- Hypotension requiring vasopressor (norepinephrine exclusively) support to maintain a MAP ≥ 65 mmHg.
- Vasopressor support duration ≥ 4 hours.
- Mechanical ventilation requirement.

I: The experimental intervention is vasopressor support weaning based on dynamic arterial elastance.

C: The comparison intervention is vasopressor support weaning based on mean arterial pressure.

O: Main outcome: Duration of vasopressor support administration

Secondary outcomes:

- The cumulative dose of norepinephrine.
- The cumulative fluid dose administered during vasopressor weaning.
- The arterial lactate concentrations before and after weaning.
- The incidence of acute renal failure.
- The length of hospital stay.
- The length of ICU stay.

- Mortality.
- The need for renal replacement therapy.
- The incidence of adverse events.

Evaluation of Dynamic Arterial Elastance Efficacy and Safety during Vasopressor Support Weaning in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol: Case report form

Fundación Santa Fe de Bogotá, Department of Critical Medicine and Intensive Care

1. Identification of the patient in the study

2. Group assigned by randomization

Mark only one oval.

☐ EaDyn (intervention)

☐ MAP (control)

3. Inclusion criteria (check all those applying)

Check all that apply.

☐ Patient over 18 years old

☐ Septic shock patients defined according to the third international consensus of sepsis as patients who clinically present vasopressor support requirement to maintain a MAP $\geq$ 65 mmHg or a lactate level $\geq$ 2 mmol/L in the absence of hypovolemia

☐ SOFA score of $\geq$ 4 points

☐ Patients requiring vasopressor support for a period of 4 hours or more

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. **Exclusion criteria (check all applicable)**

Check all that apply.

- ☐ Pregnant women
- ☐ Hemodynamically unstable cardiac arrhythmias
- ☐ Treatment with another vasopressor other than noradrenaline or ionotropic support requirement
- ☐ Patients with right heart failure
- ☐ Patients diagnosed with cirrhosis of the liver
- ☐ Patients who have received renal and/or hepatic transplantation
- ☐ Patients with a high probability of mortality in 24 hours defined according to medical criteria

5. **Age (years)**

6. **Weight (Kg)**

7. **Diagnosis according to ICD-10**

8. **Intensive inpatient care unit**

Mark only one oval.

- ☐ Surgical unit
- ☐ Neurological unit
- ☐ Sepsis / respiratory unit
- ☐ Cardiovascular
- ☐ Burn unit

9. **SOFA score at start of vasopressor support**

10. **Dose of noradrenaline at study inclusion (mcg/kg/min)**

11. **Total, noradrenaline infusion duration (hours)**

12. **Total, of noradrenaline administered (mg)**

13. **Total, of liquids administered (mL/kg/h)**

14. Hypotension during weaning (MAP < 50 mmHg)

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

15. Death

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

16. Stay in ICU (time when the patient is without vasopressor and ventilatory support, days)

17. Stay in hospital (time at which doctor gives the order in the medical history of discharge, days)

Variables to be taken daily

DAY 1

18. Duration of NE (h)

19. Dose of NE (mg)

20. **Administered liquids (mL)**

21. **Diuresis (mL)**

22. **Balance of liquids (mL)**

23. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 2

24. **Duration of NE (h)**

25. **Dose of NE (mg)**

26. **Administered liquids (mL)**

27. **Diuresis (mL)**

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

28. **Balance of liquids (mL)**

29. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 3

30. **Duration of NE (h)**

31. **Dose of NE (mg)**

32. **Administered liquids (mL)**

33. **Diuresis (mL)**

34. **Balance of liquids (mL)**

35. **Blood products**

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2024-086388 on 7 August 2024. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on June 11, 2025 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES). Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

Variables to be taken daily

DAY 4

36. Duration of NE (h)

37. Dose of NE (mg)

38. Administered liquids (mL)

39. Diuresis (mL)

40. Balance of liquids (mL)

41. Blood products

Variables to be taken daily

DAY 5

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

42. **Duration of NE (h)**
-
-
-
-
-
43. **Dose of NE (mg)**
-
-
-
-
-
44. **Administered liquids (mL)**
-
-
-
-
-
45. **Diuresis (mL)**
-
-
-
-
-
46. **Balance of liquids (mL)**
-
-
-
-
-
47. **Blood products**
-
-

Variables to be taken daily

DAY 6

48. **Duration of NE (h)**
-
-
-
-
-
49. **Dose of NE (mg)**
-
-

50. **Administered liquids (mL)**

51. **Diuresis (mL)**

52. **Balance of liquids (mL)**

53. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 7

54. **Duration of NE (h)**

55. **Dose of NE (mg)**

56. **Administered liquids (mL)**

57. **Diuresis (mL)**

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

58. **Balance of liquids (mL)**

59. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 8

60. **Duration of NE (h)**

61. **Dose of NE (mg)**

62. **Administered liquids (mL)**

63. **Diuresis (mL)**

64. **Balance of liquids (mL)**

65. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 9

66. Duration of NE (h)

67. Dose of NE (mg)

68. Administered liquids (mL)

69. Diuresis (mL)

70. Balance of liquids (mL)

71. Blood products

Variables to be taken daily

DAY 10

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

72. **Duration of NE (h)**

73. **Dose of NE (mg)**

74. **Administered liquids (mL)**

75. **Diuresis (mL)**

76. **Balance of liquids (mL)**

77. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

Variables that change in the three points of measurment

At the beginning of administration of Noradrenaline

78. **SOFA score**

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2024-086388 on 7 August 2024. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on June 11, 2025 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES). Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

79. **Heart rate**

80. **MAP**

81. **Central venous pressure**

82. **Cardiac index (CI)**

83. **Saline solution administered (mL)**

84. **Albumin (mL)**

85. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

86. **Albumin (mL)**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

87. **Dose of noradrenaline (mg)**

88. **Lactate (mmol/L)**

89. **Venous saturation**

90. **Diuresis (mL)**

Variables that change in the three points of measurment

At the beginning of the weaning of vasopressor support

91. **SOFA score**

92. **Heart rate**

93. **MAP**

94. **Central venous pressure**

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2024-086388 on 7 August 2024. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on June 11, 2025 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES). Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

95. **Cardiac index (CI)**

96. **Saline solution administered (mL)**

97. **Albumin (mL)**

98. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

99. **Albumin (mL)**

100. **Dose of noradrenaline (mg)**

101. **Lactate (mmol/L)**

102. **Venous saturation**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

103. **Diuresis (mL)**

Variables that change in the three points of measurment

At the end of weaning vasopressor support

104. **SOFA score**

105. **Heart rate**

106. **MAP**

107. **Central venous pressure**

108. **Cardiac index (CI)**

109. **Saline solution administered (mL)**

110. **Albumin (mL)**

111. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

112. **Albumin (mL)**

113. **Dose of noradrenaline (mg)**

114. **Lactate (mmol/L)**

115. **Venous saturation**

116. **Diuresis (mL)**

This content is neither created nor endorsed by Google.

Google Forms



Consentimiento informado proyecto de investigación “Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá”.
Hoja informativa para pacientes y familiares

Título del estudio	Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá.
Nombre del Investigador Principal	Jorge Iván Alvarado Sánchez
Teléfono de contacto con el investigador	6030303 ext. 5889
Nombre de la Institución de Investigación	Fundación Santa Fe de Bogotá
Dirección de la Institución de Investigación	Calle 119A No.7-49, Cuarto piso torre de expansión UCI adultos
Versión y fecha del consentimiento	Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024
Número codificado del participante	

La Fundación Santa Fe de Bogotá y el Departamento de Cuidado Intensivo le extienden una cordial invitación para participar como voluntario en una investigación que se está llevando a cabo en la institución. El proyecto consta en evaluar la eficacia de una innovadora estrategia de retirada de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico. Los vasopresores son medicamentos que elevan la presión arterial en situaciones de choque y se retiran cuando el paciente logra mantener la presión arterial de manera autónoma.

Este documento de Consentimiento Informado tiene como objetivo proporcionar la información necesaria para ayudarle a tomar una decisión sobre su participación en el



Fundación
Santa Fe de Bogotá

proyecto de investigación. Por favor, lea con atención la información presentada. Si alguna parte de este documento no le resulta clara o si tiene alguna pregunta, no dude en solicitar aclaraciones en cualquier momento a los miembros del Grupo de Investigación del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, cuya información de contacto se detalla al final de este documento.

Si el candidato no se encuentra en condiciones físicas para firmar el consentimiento informado, este podrá ser diligenciado y firmado por un familiar o representante legal.

1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo se encuentra realizando un estudio que compara dos grupos de pacientes de la UCI. Estos pacientes tienen en común encontrarse padeciendo de una condición clínica denominada choque séptico (es decir, presentan una infección grave por una bacteria que requiere de medicamentos para que la persona pueda mantener la presión arterial normal del cuerpo, denominado vasopresor). La severidad de esta enfermedad se mide mediante una escala denominada SOFA (la cual le da un puntaje a cada persona dependiendo de los resultados en sus exámenes de sangre). Estas personas, van a ser inicialmente separadas en dos grupos de manera aleatoria (el azar utilizado equivale a lanzar una moneda al aire) para determinar con que estrategia se van a quitar los medicamentos especiales para mantener la presión arterial normal.

Una de las estrategias se denomina **elastancia arterial dinámica**, definida como una medida de la capacidad de las arterias de nuestro cuerpo para adaptarse y mantener la estabilidad de la presión sanguínea cuando el corazón bombea sangre. Este parámetro se utilizará en uno de los grupos para retirar paulatinamente el vasopresor.

Para el otro grupo, se utilizará la **presión arterial media**, la cual se define como un promedio de la fuerza con la que la sangre fluye por las arterias. Este valor se utilizará en el segundo grupo para retirar paulatinamente el vasopresor.

La determinación de discontinuar el medicamento vasopresor estará a cargo del equipo médico responsable de su cuidado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

2. ¿CÓMO PUEDO PARTICIPAR?

Para participar, debe ser mayor de 18 años, tener diagnóstico de choque séptico según los criterios clínicos, y tener un puntaje SOFA igual o mayor a 4. Además, el candidato debe haber estado en soporte vasopresor durante al menos 4 horas.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

3. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS VENTAJOSOS PARA EL SUJETO

No hay tratamientos alternativos específicos para el retiro del medicamento vasopresor en pacientes con choque séptico. Su participación en este estudio contribuirá al avance del conocimiento médico en este campo.

4. DURACIÓN ESPERADA DE PARTICIPACIÓN Y NÚMERO DE SUJETOS

El número total de participantes en esta investigación será de 114. La participación suya o de su familiar finalizará una vez se logre el retiro del medicamento vasopresor.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Se realizará un monitoreo continuo de los signos vitales, que incluye electrocardiogramas (un examen no invasivo que nos ayuda a mirar la actividad eléctrica de su corazón), pulsioximetría (la medición de la concentración de oxígeno en su sangre medido en el dedo con un sensor especial), toma presión arterial invasiva (consiste en insertar un catéter como los que usan para canalizar y colocar líquidos pero con la diferencia que este nos ayuda a saber con mayor exactitud la presión arterial) y medición del gasto cardíaco (medición de la función del corazón). La decisión de retirar el soporte vasopresor será tomada por el equipo médico a cargo.

6. MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS OBTENIDAS:

Las muestras que le sean tomadas serán aquellas dictadas por su medico tratante en la Unidad de Cuidado Intensivo. Para esta investigación, no se realizara la toma de muestras biológicas o su estudio de ninguna manera.

7. ¿QUÉ SE ESPERA DE SU PARTICIPACIÓN?

Se espera que participe y colabore en el desarrollo del estudio, siguiendo las instrucciones del equipo médico.

8. QUÉ PASARÁ AL FINAL DEL ESTUDIO:

Una vez sea discontinuado el medicamento vasopresor, no recopilaremos mas datos de usted puesto que hasta ahí llega nuestro interés investigativo. Seguirá recibiendo su atención médica de rutina.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



9. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

La participación suya /de su familiar no conlleva riesgo de presentar eventos adversos adicionales a la condición clínica de base (choque séptico e infección grave). En caso de presentar algún evento relacionado con la enfermedad, el paciente será atendido inmediatamente y retirado del estudio.

10. RIESGOS Y BENEFICIOS

Para usted/su familiar no hay beneficios ni riesgos para su salud asociados con esta investigación. La participación contribuye al avance médico en este campo.

11. ¿QUÉ MÁS NECESITA SABER ANTES DE DECIDIR PARTICIPAR?

Usted recibirá una copia de este formato de Consentimiento Informado, consérvela en un lugar seguro y utilícela como información y referencia durante todo el desarrollo del estudio. Esta investigación se llevará a cabo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud. Este documento fue revisado y aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá y cumple con todos los requerimientos metodológicos y éticos para ser desarrollado.

12. PUEDEN EXISTIR RAZONES POR LAS CUALES USTED NO PUEDA PARTICIPAR:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. No está obligado a participar y puede retirar su participación en cualquier momento sin que esto implique sanciones ni la pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Si decide abandonar el estudio antes de la última visita del estudio, infórmelo al médico del estudio y siga sus instrucciones.

13. COMPENSACIÓN

Usted/su familiar no recibirá ningún tipo de compensación económica por parte de la Fundación Santa Fe de Bogotá o el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Asimismo, los investigadores del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá no recibirán ninguna compensación económica por realizar esta investigación.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



14. QUÉ OCURRIRÁ SI DECIDE NO PARTICIPAR O SI CAMBIA DE IDEA

La participación en este estudio es totalmente voluntaria, usted / su familiar no está obligado a participar, puede retirarse en cualquier momento sin justificar su decisión, sin sufrir ninguna sanción o detrimento en la atención por parte de su médico ni de la Institución.

15. CRITERIOS DE RETIRO

El investigador principal podrá terminar la participación del paciente en el estudio sin necesidad de pedir su consentimiento bajo las siguientes condiciones: En primer lugar, la presencia de eventos adversos graves relacionados con la infección grave. El estudio no representa riesgo alguno adicional.

16. CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE DATOS:

El investigador asegurará la confidencialidad de su historia clínica, en la cual no se identificará al sujeto, se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, utilizando códigos según las leyes colombianas 1581 de 2012 y 1266 de 2008 lo permitan y no serán accesibles públicamente.

El centro del estudio registrará información personal básica sobre usted, como su nombre, información de contacto, sexo, estatura, peso y origen racial, así como también información sobre sus antecedentes médicos y los datos clínicos recopilados acerca de su participación en el estudio. Todo el personal de investigación con acceso a sus registros está obligado a respetar su confidencialidad en todo momento.

Para garantizar su privacidad, no se incluirá su nombre ni ninguna otra información que lo identifique directamente en los registros o las muestras entregados para los fines de la investigación. Los únicos que podrán vincular este código con su nombre son el médico del estudio y el personal autorizado, quienes podrán hacerlo mediante una lista que se conservará de forma segura en el centro de investigación.

Usted tiene derecho a revisar la información personal, a solicitar cambios. Si decide retirarse del estudio, los datos recopilados hasta ese momento podrán seguir procesándose, junto con otros datos recopilados como parte del estudio.



Fundación
Santa Fe de Bogotá

17. QUIÉNES PUEDEN CONTESTAR SUS PREGUNTAS:

En caso de presentar dudas respecto al proyecto, se puede contactar al Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá:

Investigador principal: Dr. Jorge Iván Alvarado Sánchez

Telefono: (601) 6030303 Ext. 5889

Dirección: Carrera 7 # 117 – 15, Cuarto piso torre de expansión Unidad de Cuidados Intensivos – Adultos)

Si usted tiene alguna duda o si cree que sus derechos han sido vulnerados, puede comunicarse con el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá:

Nombre del presidente: Dr. Klaus Willy Mieth Alviar

Telefono: 6030303 Ext 5402

Correo: comiteinvestigativo@fsfb.org.co

Dirección: Calle 119ª # 7 – 49

18. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:

Los resultados del estudio ya sean positivos, negativos o inconclusos, serán publicados por de acuerdo con las normativas éticas (Declaración de Helsinki Artículo 36) y resolución 1581 de 1993.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



19.DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo: _____ con tipo de documento: cédula de ciudadanía (), cédula de extranjería (), pasaporte (), No. _____ en calidad de paciente () o representante legal () de: _____ con tipo de documento: cédula de ciudadanía (), cédula de extranjería (), pasaporte () No. _____ declaró que, al firmar este consentimiento informado, certifico todos los siguientes puntos:

- He leído (o me han leído) este formulario de consentimiento informado en su totalidad y he recibido explicaciones sobre lo que me van a hacer y lo que se me pide que haga. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y entiendo que puedo hacer otras preguntas sobre este estudio en cualquier momento.
- He recibido una copia de este formulario de Informe de Consentimiento que puedo guardar como referencia.
- Acepto que mi información personal confidencial esté disponible para su revisión por el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá, cualquier autoridad de salud, institución o entidad gubernamental asignada a esta tarea en este país o en otro país donde se esté considerando la aprobación del procedimiento o tratamiento del estudio, o, en su caso, por el Comité de Revisión Institucional o el Comité de Ética correspondiente al estudio.
- Autorizo que el investigador tenga acceso a los registros médicos del hospital en cualquier momento durante el periodo del estudio.
- Autorizo al investigador a procesar mis datos del estudio.
- Entiendo que tengo la libertad de retirarme del estudio en cualquier momento, sin justificar mi decisión y sin afectar la atención médica que reciba, o que también el investigador puede retirarme por alguna razón en protección a mi seguridad.
- Entiendo que todos los datos personales serán codificados.



Fundación
Santa Fe de Bogotá

- Entiendo que los resultados cualesquiera que sean serán publicados por el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá.
- Acepto voluntariamente participar en este estudio.

Nombres y apellidos del participante: _____

Documento de identificación: _____

Firma del participante: _____

Fecha: ____/____/____, Hora: ____:____

Dirección de residencia: _____

Nombre del representante: _____

Documento identificación: _____

Firma del representante: _____

Fecha: ____/____/____, Hora: ____:____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Nombre del testigo No. 1: _____

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

Documento identificación: _____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Nombre del testigo No. 2: _____

Documento identificación: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Por la presente certifico que he informado detalladamente a esta/s persona/s sobre el proyecto.

Si alguna información adicional surge durante el proyecto, de modo que pudiera afectar al consentimiento dado por el representante, le informaré de manera oportuna.

Nombre del investigador: _____

Documento identificación: _____

Firma del investigador: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

Firma recibido copia del consentimiento informado

Nombre:

Fecha: __/__/__ Hora: __:__

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

BMJ Open

Efficacy and Safety of Dynamic Arterial Elastance for Weaning Vasopressor Support in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2024-086388.R2
Article Type:	Protocol
Date Submitted by the Author:	04-Jul-2024
Complete List of Authors:	Alvarado Sánchez , Jorge Iván ; National University of Colombia, ; Montañes-Nariño, Andrea; Fundacion Santa Fe de Bogota Cárdenas-Bolivar, Yenny; Fundacion Santa Fe de Bogota Stozitzky-Ríos, Maria; Fundacion Santa Fe de Bogota Mora Salamanca, Andrés Felipe; Hospital Universitario de la Fundacion Santa Fe de Bogota, Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Primary Subject Heading:	Intensive care
Secondary Subject Heading:	Anaesthesia
Keywords:	INTENSIVE & CRITICAL CARE, Clinical Trial, Adult intensive & critical care < INTENSIVE & CRITICAL CARE

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Efficacy and Safety of Dynamic Arterial Elastance for Weaning Vasopressor Support in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol

Jorge Iván Alvarado-Sánchez^{1, 2} (ORCID: 0000-0003-4320-3150)

Email: jjalvarados@unal.edu.co

Andrea Valentina Montañez-Nariño¹ (ORCID: 0009-0004-4214-2928)

Email: montanez.andreav@gmail.com

Yenny Rocío Cárdenas-Bolívar¹ (ORCID: 0000-0001-5498-3960)

Email: yenny.cardenas@fsfb.org.co

María Valentina Stozitzky-Ríos¹ (ORCID: 0009-0002-2182-3228)

Email: valentinastozitzky@gmail.com

Andrés Felipe Mora-Salamanca¹ (ORCID: 0000-0003-1509-0080)

Email: af.mora1963@uniandes.edu.co

1. Department of Intensive Care, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
2. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Corresponding author: Jorge Iván Alvarado-Sánchez: jjalvarados@unal.edu.co

Word count: 3736 words

Word count (abstract): 286 words

ABSTRACT

Introduction

The dynamic arterial elastance (EaDyn), calculated as pulse pressure variation divided by stroke volume variation, has been studied as a predictor of vasopressor weaning. However, its potential as a hemodynamic tool for tapering off vasopressors in septic patients remains unexplored. Therefore, our study aimed to assess whether utilizing EaDyn for weaning vasopressor support could reduce the duration of vasopressor support in septic patients.

Methods and Analysis

This pragmatic single-center controlled clinical trial will take place at Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Adult patients diagnosed with septic shock according to the Sepsis-3 criteria and a Sequential Organ Failure Assessment score ≥ 4 will be included. A total of 114 patients (57 per group) will undergo conventional critical care monitoring, and the weaning of vasopressor support will be initiated based on the EaDyn or mean arterial pressure, depending on the assigned group. EaDyn will be estimated based on the measurements obtained from a PiCCO® device connected to a PulsioFlex Monitoring Platform (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany). Our primary outcome is the difference of vasopressor support duration between the EaDyn and MAP groups.

Participants and statisticians performing the statistical analysis will be blinded to the group allocation. Dependent and independent variables will be analyzed through univariate and multivariate statistical tests. Since we will perform three repeated measurements for analysis, we will implement a Bonferroni post hoc correction.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

51 Additionally, Cox regression and Kaplan–Meier analyses will be conducted to
52 address objectives related to time.

53 **Ethics and Dissemination**

54 This study was approved by the Ethics Committee at Fundación Santa Fe de Bogotá
55 (CCEI-16026-2024). Written informed consent will be obtained from all participants.
56 The results will be disseminated through publication in peer-reviewed journals and
57 presentations at national and international events.

58 **Trial registration number**

59 NCT06118775

61 **Keywords**

62 Dynamic Arterial Elastance, Vasoconstrictor Agents, Critical Care, Hemodynamics,
63 Randomized Controlled Trial, Colombia

Strengths and limitations of this study

- This randomized controlled trial compares two vasopressor weaning strategies in septic shock patients.
- The study will use advanced hemodynamic monitoring with the transpulmonary thermodilution system for accurate EaDyn and MAP measurements.
- Blinding of clinical staff was not feasible due to the nature of the intervention.
- Since the study will be conducted in a single-center, the generalizability of the results could be limited.
- The protocol includes detailed criteria for vasopressor dose adjustments based on predefined hemodynamic targets.

INTRODUCTION

Dynamic arterial elastance (EaDyn), defined as the relationship between pulse pressure variation (PPV) and stroke volume variation (SVV), was initially considered a reflection of the patient's arterial tone [1]. However, it is now recognized as a variable that describes the dynamic interaction between changes in arterial pressure and left ventricular stroke volume related to intrathoracic pressure changes during a respiratory cycle. Thus, EaDyn evaluates the dynamic changes in arterial tone, reflecting a part of the cardiovascular function [1–3]. Furthermore, it has been shown to be a reliable predictor of increased mean arterial pressure (MAP) following the administration of intravenous fluids in preload-dependent patients [4], as well as a predictor of decreased MAP following the reduction of vasopressor support [5,6].

The use of vasopressor support to increase MAP and subsequently improve tissue perfusion is crucial in the management of septic shock [7]. However, the dose and duration of vasopressor support have been associated with poor outcomes in critically ill patients [8–10]. A recent study evaluated the efficacy of EaDyn as a tool to guide the weaning of vasopressor support in postoperative cardiovascular surgery patients with vasoplegia syndrome and revealed a lower incidence and duration of acute kidney injury, a reduction in the cumulative norepinephrine dose, and shorter ICU stays [10,11].

However, the application of EaDyn as a hemodynamic tool for weaning from vasopressor support has not been assessed in septic patients. Therefore, the objective of our study was to evaluate whether the use of EaDyn for weaning septic

patients from vasopressor support in the intensive care unit (ICU) decreases the duration of vasopressor support compared to the use of MAP for vasopressor weaning. The MAP is traditionally used as the guiding tool for vasopressor weaning in the ICU.

METHODS AND ANALYSIS

This manuscript and the protocol were elaborated in accordance with the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) [12]. The protocol and the SPIRIT 2013 checklist can be consulted as the online supplementary material 1 & 2.

Objectives

The main objective and secondary objectives were formulated according to the PICO strategy, which can be consulted as the online supplementary material 3. Our main aim is to determine whether compared with the traditional MAP approach, the use of EaDyn to wean septic patients off vasopressor support in the ICU can shorten the duration of vasopressor support administration. Additionally, we have formulated secondary objectives comparing the following outcomes among both groups:

- The cumulative dose of norepinephrine.
- The cumulative fluid dose administered during vasopressor weaning.

- The arterial lactate concentrations before and after weaning.
- The incidence of acute renal failure.
- The length of hospital stay.
- The length of ICU stay.
- Mortality.
- The need for renal replacement therapy.
- The incidence of adverse events.

Data availability

The data will be stored in our institutional Redcap platform and will be accessible upon reasonable request.

Study design and setting

A pragmatic parallel single-center (Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia) controlled clinical trial will be conducted with two groups of patients. In the first group, named the "EaDyn weaning arm," dynamic arterial elastance will be used as a tool for weaning from vasopressor support (experimental group). In the second group, named the "MAP weaning arm", the MAP will be used (control group) (Fig. 1). Patients will be randomly assigned to one of the two groups using computer-generated random numbers.

Eligibility criteria

Adult patients diagnosed with septic shock according to the Sepsis-3 criteria [13] and a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ≥ 4 . Patients must also be monitored with a transpulmonary thermodilution (TPTD) monitor. For this purpose, we will use a Pulse index Continuous Cardiac Output device (PiCCO®, PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) connected to a PulsioFlex Monitoring Platform (Reference PC4000, PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) through a PiCCO module (Reference PC4510, PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany).

Inclusion criteria

- ≥ 18 years of age.
- Admission to the ICU.
- Septic shock defined according to the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).
- Hypotension requiring vasopressor support to maintain a MAP ≥ 65 mmHg.
- SOFA score ≥ 4 .
- Vasopressor support duration ≥ 4 hours.
- Patients received invasive mechanical ventilation

Exclusion criteria

- Pregnant individuals.
- Hemodynamic instability due to cardiac arrhythmias.
- Two or more vasopressors are needed.

- Requiring inotropic drug administration.
- Hepatic cirrhosis.
- Kidney or liver transplant.
- High probability of mortality within 24 hours, according to medical judgement.
- Left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 50%.
- Right ventricular dysfunction defined as a tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measurement of less than 1.6 cm.
- Spontaneous breathing.

Interventions

Patients will be continuously monitored as usual in an ICU scenario (electrocardiograms, pulse oximetry, invasive blood pressure, and measurement of cardiac output [CO] using TPTD). We will not restrict any medical intervention that the patient requires; hence, all monitoring, surgical or drug interventions other than the study exclusion criteria do not interfere with participant recruitment or the vasopressor weaning process. All patients will undergo daily echocardiographic evaluation, measuring variables including stroke volume and CO using the Mindray TE5 Ultrasound System (Mindray North America, Mahwah, NJ, USA), following widely used formulas ([14]). All patients will be ventilated with a tidal volume of 6-8 ml/kg of predicted body weight (PBW) to maintain a plateau pressure below 30 cmH2O and a driving pressure below 15 cmH2O. The respiratory rate will be adjusted to achieve a target CO2 level of 30-35 mmHg, and PEEP and FiO2 will be adjusted to maintain SpO2 between 90-94%.

213

214 The initiation of vasopressor weaning coincides with the onset of the stabilization
215 phase, which occurs when patients achieve a mean arterial pressure (MAP) > 75
216 mmHg, a cardiac index (CI) > 2.5 L/min/m², and a lactate level < 2 mmol/L. The
217 norepinephrine dose will be gradually reduced (0.02 mcg/kg/min every 30 minutes)
218 (Figs. 2 & 3). This strategy applies to both the experimental and control groups.

219 In the experimental group, patients will be weaned according to the EaDyn value.
220 Vasopressor weaning can continue as long as EaDyn is equal to or greater than 0.90
221 [15]. However, if the value drops below 0.90, the weaning process stops, and the
222 norepinephrine dose is restored to the last dose at which the EaDyn value was ≥
223 0.90. Regardless of the EaDyn value, if any patient's MAP falls below 69 mmHg,
224 preload dependence will be assessed. In patients with a positive preload
225 dependence test, a fluid load will be administered. At this point, two outcomes are
226 possible: the MAP increases to or over 70 mmHg or the MAP remains below 70
227 mmHg. In the first scenario, vasopressor weaning will continue. If the preload
228 assessment is negative or if MAP does not reach 70 mmHg after the fluid load, the
229 norepinephrine dose will be increased to its previous value (Fig. 2).

230 In the control group, vasopressor weaning will continue as long as the MAP remains
231 above or equal to 70 mmHg. If the MAP falls below 69 mmHg, preload dependence
232 will be reassessed. If preload dependence is confirmed, a fluid load will be
233 administered. Again, two outcomes are possible: MAP ≥ 70 mmHg or MAP < 70
234 mmHg. If the former scenario, vasopressor weaning will continue. If the preload
235 assessment is negative or the MAP remains < 70 mmHg after the fluid load, the
236 norepinephrine dose will be increased to its previous value (Fig. 3)

Participant withdrawal

Study participants will be withdrawn from the study in the following scenarios:

- Serious adverse events: If a participant experiences a serious adverse event related to the vasopressor weaning process (any group), they may be withdrawn for safety reasons. Adverse events include hypotension (MAP $\leq$ 50 mmHg for more than 10 minutes that does not respond to a fluid load or increasing norepinephrine doses), cardiac arrhythmias leading to hemodynamic instability and neurological or respiratory pattern deterioration.
- Health complications: If a participant develops a health condition *de novo* that might affect the weaning process (e.g., acute myocardial infarction, pulmonary embolism, intracerebral hemorrhage, cardiac dysfunction requiring inotropic support, requiring a vasopressor other than norepinephrine), they will be withdrawn from the study.
- Revocation of informed consent: Participants and their legal representatives have the right to revoke previously given consent to participate in this trial at any time. Patient medical care will not have any repercussions.
- Early discontinuation of the trial: If early evidence indicates that EaDyn is or is not beneficial for vasopressor weaning in septic shock patients, the study

will be stopped, and the best weaning strategy will be offered to all patients.

Similarly, if early evidence suggests that EaDyn-based weaning is harmful, the study will be discontinued.

- Transference to another healthcare institution.

Adherence strategies

To improve adherence to the protocol among the clinical staff, we will use educational strategies in combination with audits, feedback, and reminders in the ICU setting. We will train nurses and physicians regarding the informed consent process, the eligibility of the study participants and both weaning strategies. We will conduct a pilot study to understand the challenges of the study protocol implementation and to verify the understanding of each process and the study forms. Based on the pilot study results, we could modify the initial forms, tools and algorithms proposed. Additionally, we will evaluate the adherence to the weaning process among the nursing staff through an electronic reporting system, where they will also record the weaning process data. We will communicate with the clinical staff to divulgate these results, provide general or personal feedback, and receive feedback from their protocol implementation experience. If necessary, we will provide personal or topic-specific training to the clinical staff and research team. Once everyone is ready to recruit the first participant, we will put study reminders in the participant's room and provide digital and paper-printed algorithms to the nursing personnel. Additionally, we will provide to the clinical staff a 24-hour available phone number if they have any questions regarding the trial. We will verify the adherence

to the weaning process using the aforementioned electronic system and, if necessary, provide additional general or personal training and feedback.

Outcomes

We will collect the following baseline (before vasopressor support weaning) variables: demographic data (e.g., age, sex), ICU admission (cardiovascular, sepsis/respiratory, neurologic, postoperative and burn), vital signs (e.g., heart rate, MAP), CO, main diagnosis, SOFA score, comorbidities, norepinephrine support duration (hours), total fluids administered, requirement of kidney replacement therapy, development of acute kidney injury (AKI), staging of AKI, lactate, creatinine and diuresis.

Primary outcome

The difference in the duration of vasopressor support, defined as the time (time to event; hours) from initiation to complete withdrawal from vasopressor support, between the experimental and control group is our main outcome. We selected this outcome because it directly compares the efficacy of EaDyn to that of MAP for weaning from vasopressor support.

Secondary outcome

We will also measure differences between the experimental and control groups regarding the following outcomes (at the end of the vasopressor weaning or hospital stay):

- Vasopressor dose (cumulative dose)
- Fluid therapy (cumulative amount of isotonic crystalloid administered)
- SOFA score (change from baseline)

- 308 ➤ MAP (value at each time point)
- 309 ➤ Diuresis (Cumulative amount)
- 310 ➤ Length of ICU stay (final value, days)
- 311 ➤ Length of hospital stay (final value, days)
- 312 ➤ Hospital mortality (time until the event)
- 313 ➤ Adverse effects (cumulative amount of severe hypotension [MAP $\leq$ 50
- 314 mmHg], target organ damage [brain, heart])

315 *Exploratory outcomes*

316 We will explore the following outcomes related to weaning from vasopressor support:

- 317 ➤ CO (value at each time point)
- 318 ➤ Arterial blood lactate (change from baseline)
- 319 ➤ Incidence of acute renal failure (final value)
- 320 ➤ Incidence of kidney replacement therapy (final value)

321 *Safety outcomes*

322 Safety outcomes will be assessed by comparing the experimental and control groups
323 in terms of the following parameters, as previously outlined (refer to the Participant
324 withdrawal section):

- 325 ➤ Hypotension: Defined as MAP $\leq$ 50 mmHg sustained for more than 10
- 326 minutes that does not respond to a fluid load or increasing norepinephrine
- 327 doses.
- 328 ➤ Cardiac arrhythmias resulting in hemodynamic instability.
- 329 ➤ Deterioration in neurological or respiratory patterns.

330

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Participant timeline

Clinical variables will be collected at four specific time points: four hours after initiating vasopressor support, at the beginning of vasopressor weaning, upon completion of vasopressor weaning and at hospital discharge. Hospital-related outcomes will be recorded upon patient discharge or death (Fig. 1 & Table 1).

TPTD calibration equipment

The CO measuring equipment will be calibrated using TPTD by administering three boluses of 15 ml of isotonic crystalloid solution to patients weighing less than 100 kg. In patients weighing 100 kg or more, three boluses of 20 ml each will be administered. This calibration will be carried out every 4 hours or after three successful adjustments in the dose of norepinephrine (either increasing or decreasing the dose). The cardiac index (CI) will be calculated as the CO divided by the total body surface area. The EaDyn is defined as the ratio between PPV and SVV (PPV/SVV) and will be averaged from three successive values obtained over a 2-minute period.

Sample size

The sample size estimation was based on the results published by Ibarra-Estrada and colleagues [16]. They found that the mean duration of vasopressor support in septic shock patients was 97 (± 69) hours. Considering a 24-hour reduction as clinically important, given an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.8, we estimated the sample size according to the following formula:

$$n_0 = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 * S^2}{d^2}$$

where n_0 is the sample size, $Z\alpha$ is the z value for a one-tailed alpha error of 0.05 (1.64), $Z\beta$ is the z value for a beta error of 0.80 (0.842), S is the standard deviation (69 hours), and d is the desired difference to detect (24 hours). By replacing these values in the formula, a total of 103 patients are required to answer the main objective. Considering a 10% loss, 114 patients will be recruited, for a total of 57 patients per group.

Table 1. Measurements per follow-up points.

	After initiating VS (T1)	Beginning of VS weaning (T2)	Data collection after weaning VS (T3)	After hospital discharge (T4)
Demographic characteristics	X			
Clinical characteristics	X			
SOFA score	X	X	X	
Vital signs	X	X	X	
Cardiac output	X	X	X	
VS duration (hours)	X	X	X	

total NE administered (mg)				X
VS dose (cumulative dose)	X	X	X	
Fluids administered	X	X	X	
NE dose (mcg/kg/min)	X	X	X	
EaDyn	x	X	X	
MAP	X	X	X	
Lactate	X	X	X	
Diuresis	X	X	x	
Renal-related outcomes	X	X	X	X
ICU stay				X
Hospital stay				X
Mortality				X
Adverse events		X	X	X
EaDyn: Dynamic arterial elastance; ICU: intensive care unit; MAP: Mean arterial pressure; NE; Norepinephrine; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VS: Vasopressor support.				

Recruitment and allocation

During 2023, our ICU admitted 105 septic shock patients according to the ICD-10 codes registered in the electronic medical records system. However, we expect to recruit approximately 40 patients per year, given that some patients are not eligible

(patients who do not meet the inclusion or exclusion criteria and patients or legal representatives who do not give or revoke previously given consent to participate in the study).

Study participants will be randomly allocated to each group. The allocation sequence, through unrestricted randomization, will be generated into computer-generated random numbers, which will be recorded in sequentially numbered, opaque, sealed envelopes by a central randomization office. These envelopes will be opened exclusively after an eligible participant has been recruited. Once opened, the envelope will be irreversibly assigned to the participant, with their details written on it. The process will be monitored and recorded by at least two individuals (ICU staff or study researchers). Due to the nature of our study, which involves real-time evaluation of hemodynamic variables, it is not feasible to blind medical staff to the patient's allocated group. However, a rigorous blinding process has been established for the statistical analysis, which will be carried out by an independent researcher who is blinded to each participant's group assignment. Additionally, the study participants will also be blinded.

Data collection and management

The data will be collected at four time points (Table 1). The case report form (CRF) will not include any personal data, and every study participant will be given a randomized identification number to anonymize the data. The CRF included demographic and clinical variables (information from T1) and information already registered in the institutional electronic medical records system. Information from time points 1 and 2 will be recorded electronically in Microsoft Forms since

1
2
3 395 hemodynamic data must be recorded every 15 minutes for as long as the weaning
4
5 396 of the vasopressor support lasts. Data from the last time point (T4), such as T1, will
6
7 397 be extracted from the medical records system.
8
9

10 398 Both teams (clinical and research team) will be trained regarding the proper filling
11
12 399 out of the CRF and other study documents, which can be consulted as the online
13
14 400 supplementary material 4. Similarly, clear collection procedures will be established
15
16 401 to ensure consistency in data collection among the teams. For instance, we will
17
18 402 implement the following strategies:
19

- 20
21 403 • Data verification: Two clinical team members will verify extreme or outlier
22
23 404 values during the vasopressor weaning process.
24
25 405 • Electronic CRF: Using an electronic CRF and other study forms, we will
26
27 406 capture the hours and dates related to each specific study time point,
28
29 407 allowing monitoring of adherence to the study protocol.
30
31
32

33 408 If patients revoke their informed consent, we will ask them about the reason for not
34
35 409 continuing the study. Similarly, if the patient is retired or deviates from the study
36
37 410 protocol for any other reason, we summarize that information and publish it in the
38
39 411 final report and scientific paper. Nonetheless, we will perform an intention-to-treat
40
41 412 analysis and a sensitivity analysis that includes patient data until the patient revokes
42
43 413 consent or deviates from the protocol. Finally, all patients who experienced serious
44
45 414 adverse events will be included in the analysis.
46
47
48

49 415

50
51 416 **Data management**
52

53
54 417 Data collected in the CRF will be recorded in an electronic CRF in REDCap using
55
56 418 the randomized identification number given to each study participant. Information on
57
58
59

interest registered in the institutional electronic medical records system will be extracted and inserted into the electronic case report form in REDCap. Information registered in Microsoft Forms will also be stored in REDCap.

We will implement the following strategies to guarantee data quality and reliability:

- Data entry checking: Verification of the consistency, incongruity, reliability, outliers and missing CRF data at the time of data entry in REDCap.
- Double data entry: Two independent researchers will enter the data. We compared the resulting databases to identify discrepancies.

Statistical analysis

Individuals performing the statistical analysis will be blinded to the group allocation. The normality of the quantitative variables will be assessed by the Shapiro–Wilk test. Normally distributed variables will be presented as the means (standard deviations), and nonnormally distributed variables will be presented as medians (interquartile ranges). Qualitative variables will be reported as frequencies and proportions. Dependent and independent variables will be analysed through univariate and multivariate statistical tests. Variables associated with the intervention or the outcome (univariate analysis $p \leq 0.2$) will be included in the multivariate analysis. Univariate analysis will be performed using Student's t test or the Mann–Whitney U test for quantitative variables and the chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables. We established a statistical significance level of $P < 0.05$ for the primary endpoints. Since we will perform three repeated measurements for analysis, we will implement a Bonferroni post hoc correction, where the threshold for statistical significance will be adjusted to $P < 0.0167$ ($0.05/3$).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

443 Additionally, Cox regression and Kaplan–Meier analyses will be conducted to
444 address objectives related to time. The statistical analysis will be performed by a
445 statistician using R software.

447 **Patient and public involvement:** Patients or the public were not involved in the
448 design, conduct, reporting, or dissemination of the research.

452 **ETHICS AND DISSEMINATION**

454 **Ethics**

455 This study was approved by the Ethics Committee at the Fundación Santa Fe de
456 Bogotá on February 8, 2024 (CCEI-16026-2024). Protocols and amendments will be
457 submitted to the Ethics Committee. Once approved, we will update the
458 clinicaltrials.org registration (NCT06118775) and submit the amendments to this
459 journal. Likewise, amendments will be communicated to researchers, clinical staff,
460 and study participants.

461 The Ethics Committee audits the study twice a year, with progress reports submitted
462 every three months. The interim analyses will be performed by the Institutional
463 Clinical Studies Office (Subdirección de Estudios Clínicos in Spanish). This office
464 will provide a report to be submitted to the Ethics Committee. Based on the Ethics
465 Committee's analysis, the trial may be suspended or terminated, considering
466 protocol deviations and adverse events. Nonserious adverse events will be reported

every month, and serious adverse events will be immediately reported by the main investigator to the Ethics Committee (no more than 24 hours after identifying the event).

We designed and will conduct this study in accordance with the Helsinki Declaration [17] and Colombian legislation (Resolución No. 8430 de 1993) [18]. Similarly, we are committed to following the fundamental principles of the Belmont Report [19], which include respect for study participants, beneficence, and justice.

ICU physicians will be trained to obtain informed consent from eligible study participants or legal representatives. Written informed consent which will be obtained after the ICU physician checked the inclusion and exclusion criteria and explained the purpose, intervention, duration, benefits, risks, confidentiality measures, and contact information of the study to the study participants or their legal representatives. The ICU physician will also explain that participation is voluntary and without any detriment regarding the quality of medical care in case of not participating or withdrawing their consent at any time during the study. No compensation will be given to the study participants. Nonetheless, patients with adverse events or medical complications in any group will receive complete medical assistance. Written informed consent (in Spanish) can be found in online supplementary material 5.

Personal data collected from study participants will be protected under confidentiality and personal data processing clauses stated in the Colombian legislation (Ley No. 1581 de 2012) [20]. As mentioned above, the collected data will be recorded and stored in REDCap. The study researchers have exclusive access to the information maintained in REDCap. Additionally, the data will be anonymized, preventing the

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

491 identification of individuals. Third parties (data analysts, outcome assessors, and
492 research auditors, among others) will only have access to anonymized datasets.
493 However, the final trial dataset will be exclusively available for the research team.
494 After trial completion, the datasets and all documentation related to the study will be
495 stored for 20 years as stated in the Colombian legislation (Resolución No. 2378 de
496 2008) [21].

Dissemination

501 We are committed to the complete and transparent publication of any study results,
502 either positive or negative. Once the data are analysed, the results will be published
503 in a peer-review journal and will be presented at Colombian and international events.
504 We will include as authors every individual who fulfil the criteria and
505 recommendations proposed by McNutt and colleagues [22]. Once the manuscript is
506 prepared, we will submit it to American Journal Experts for grammar, style and spell
507 checking. No other services will be used for manuscript enhancement.

Trial status

510 We are currently training the ICU staff on the process of weaning patients from
511 vasopressor support. Additionally, we are divulgating the study among the ICU
512 clinical staff. We have not yet recruited the first patient. We plan to start in July 2024
513 and expect to finish in July 2026.

Footnotes

Contributors: JIAS, AVMN, YRCB, MVSR, and AFMS contributed to the conception and design of the study. JIAS, AVMN, and AFMS will be responsible for enrolling study participants and ensuring adherence to protocol guidelines. During the implementation phase, all authors will collaboratively conduct randomization and allocation procedures to maintain impartiality and accuracy. Throughout the follow-up period, AVMN and AFMS will actively engage in patient monitoring and data collection to ensure the integrity of the study. JIAS will lead the drafting of the final manuscript, synthesizing findings and interpretations. JIAS, AVMN, YRCB, MVSR, and AFMS played pivotal roles in the critical revision of the manuscript, offering valuable insights and enhancements.

JIAS (Jorge Ivan Alvarado Sanchez) is responsible for the overall content as guarantor.

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests: None declared.

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

539 **References**

540 1 Pinsky MR. Defining the boundaries of bedside pulse contour analysis:
541 dynamic arterial elastance. *Crit Care*. 2011;15:120. doi: 10.1186/cc9986

542 2 Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, et al.
543 Unveiling the Significance of Dynamic Arterial Elastance: An Insightful
544 Approach to Assessing Arterial Load in an Endotoxin Shock Model. *Shock*.
545 Published Online First: 30 August 2023. doi:
546 10.1097/shk.0000000000002213

547 3 Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, et al. Effects of
548 arterial load variations on dynamic arterial elastance: An experimental study.
549 *Br J Anaesth*. 2017;118:938–46. doi: 10.1093/bja/aex070

550 4 García MIMIM, Romero MG, Cano AG, et al. Dynamic arterial elastance as a
551 predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation
552 study. *Crit Care*. 2014;18:626. doi: 10.1186/s13054-014-0626-6

553 5 Guinot P-G, Bernard E, Levrard M, et al. Dynamic arterial elastance predicts
554 mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine
555 dosage in septic shock. *Crit Care*. 2015;19:1–7. doi: 10.1186/s13054-014-
556 0732-5

557 6 Bar S, Levie F, Abou Arab O, et al. Dynamic arterial elastance measured by
558 uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a
559 decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2018;121:534–40. doi:
560 10.1016/j.bja.2018.01.032

561 7 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit*
562 *Care Med*. 2017;43:304–77. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255

563 8 Roberts RJ, Miano TA, Hammond DA, et al. Evaluation of Vasopressor
564 Exposure and Mortality in Patients With Septic Shock*. *Crit Care Med*.
565 2020;48:1445–53. doi: 10.1097/CCM.0000000000004476

566 9 Dargent A, Nguyen M, Fournel I, et al. Vasopressor Cumulative Dose
567 Requirement and Risk of Early Death During Septic Shock: An Analysis
568 From The EPISS Cohort. *Shock*. 2018;49:625–30. doi:
569 10.1097/SHK.0000000000001022

570 10 Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, et al. Monitoring dynamic arterial
571 elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment
572 in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized
573 trial. *Intensive Care Med*. 2017;43:643–51. doi: 10.1007/s00134-016-4666-z

574 11 Guinot P-G, Huette P, Bouhemad B, et al. A norepinephrine weaning
575 strategy using dynamic arterial elastance is associated with reduction of
576 acute kidney injury in patients with vasoplegia after cardiac surgery: A post-
577 hoc analysis of the randomized SNEAD study. *J Clin Anesth*.
578 2023;88:111124. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111124

579 12 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining
580 Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2013;158:200.
581 doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583

582 13 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International
583 Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*.
584 2016;315:801. doi: 10.1001/jama.2016.0287

- 14 Boyd JH, Sirounis D, Maizel J, et al. Echocardiography as a guide for fluid management. *Crit Care*. 2016;20:274. doi: 10.1186/s13054-016-1407-1
- 15 Zhou X, Hu C, Pan J, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to norepinephrine weaning in mechanically ventilated patients with vasoplegic syndrome—a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11. doi: 10.3389/fcvm.2024.1350847
- 16 Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2023;27:110. doi: 10.1186/s13054-023-04397-7
- 17 World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310:2191. doi: 10.1001/jama.2013.281053
- 18 Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Bogotá: Ministerio de Salud 1993.
- 19 Eckstein S. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *Manual for Research Ethics Committees*. Cambridge University Press 2003:126–32.
- 20 Congreso de la República. Ley 1581 de 2012. Bogotá: Congreso de Colombia 2012.
- 21 Ministerio de Protección Social. Resolución No. 2378 de 2008. 2008.
- 22 McNutt MK, Bradford M, Drazen JM, et al. Transparency in authors' contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115:2557–60. doi: 10.1073/pnas.1715374115

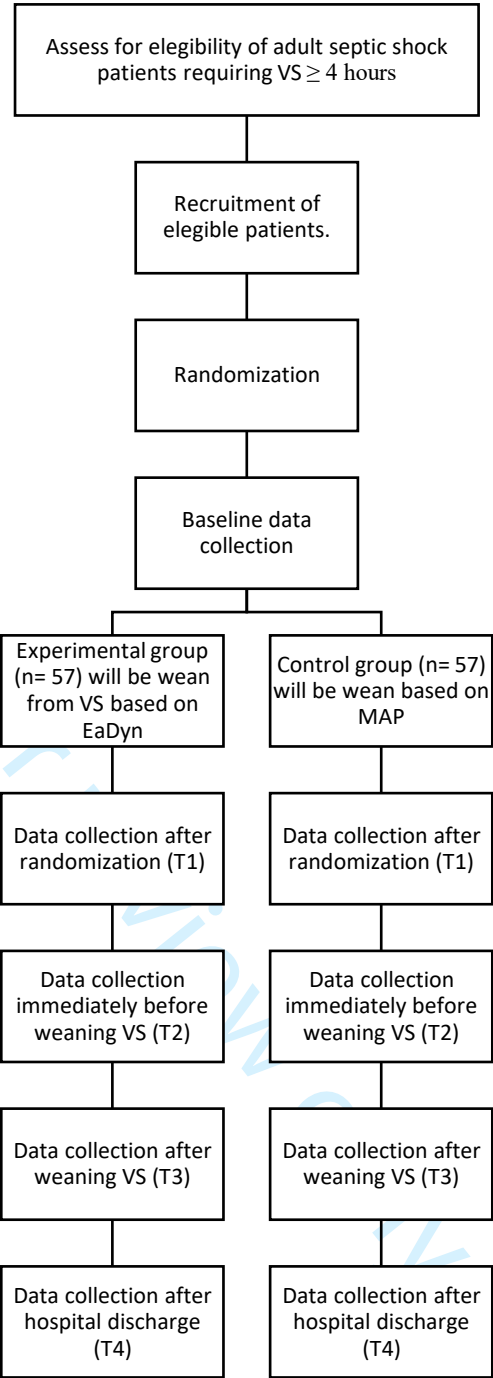
Figure Legend:

Figure 1. Flow diagram of the study. EaDyn: Dynamic arterial elastance; MAP:

Mean arterial pressure; T: Time point; VS: Vasopressor support.

Figure 2. Clinical algorithm for the experimental group (dynamic Arterial Elastance weaning arm).

Figure 3. Clinical algorithm for the control group (mean arterial pressure weaning arm).



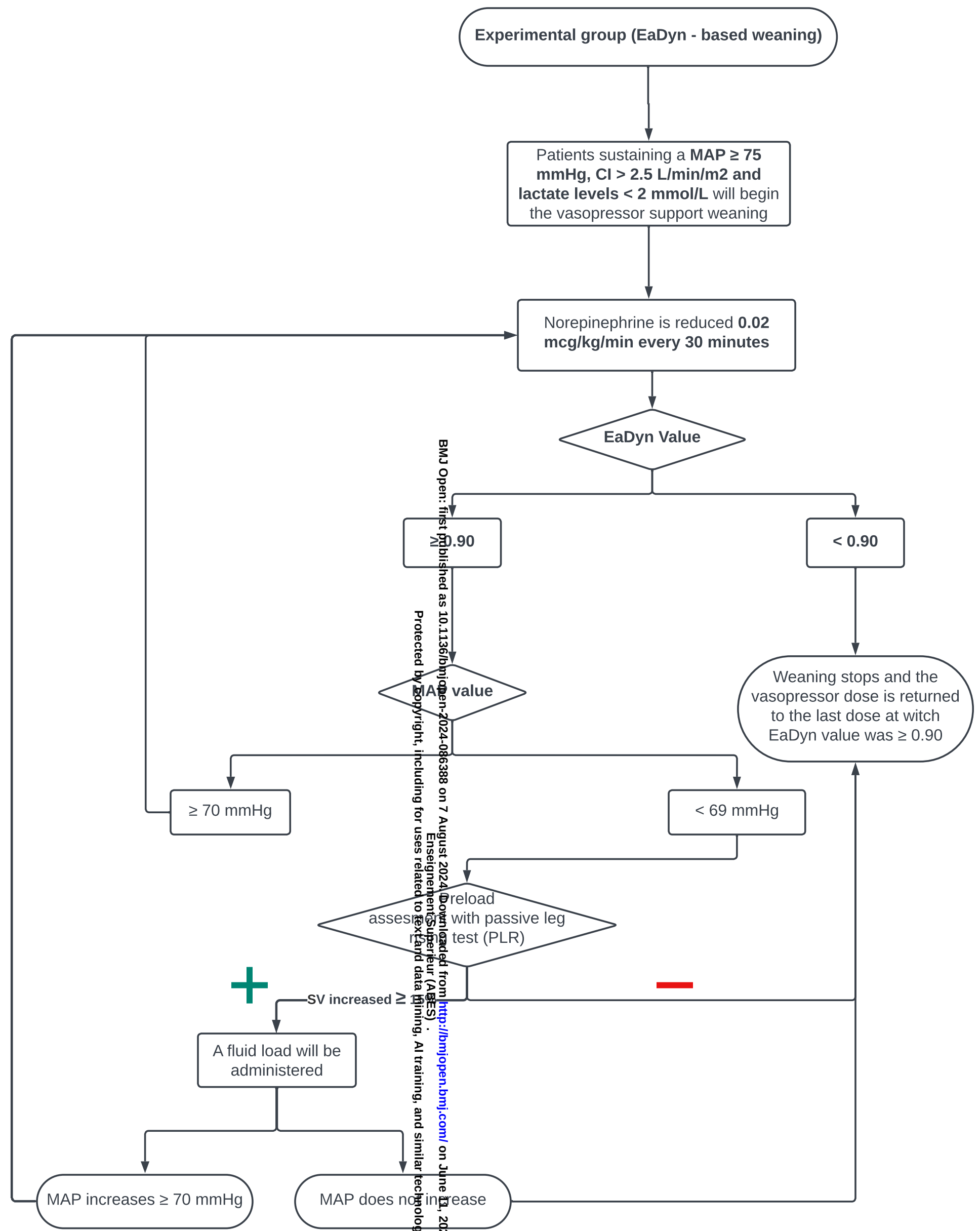


Figure 2

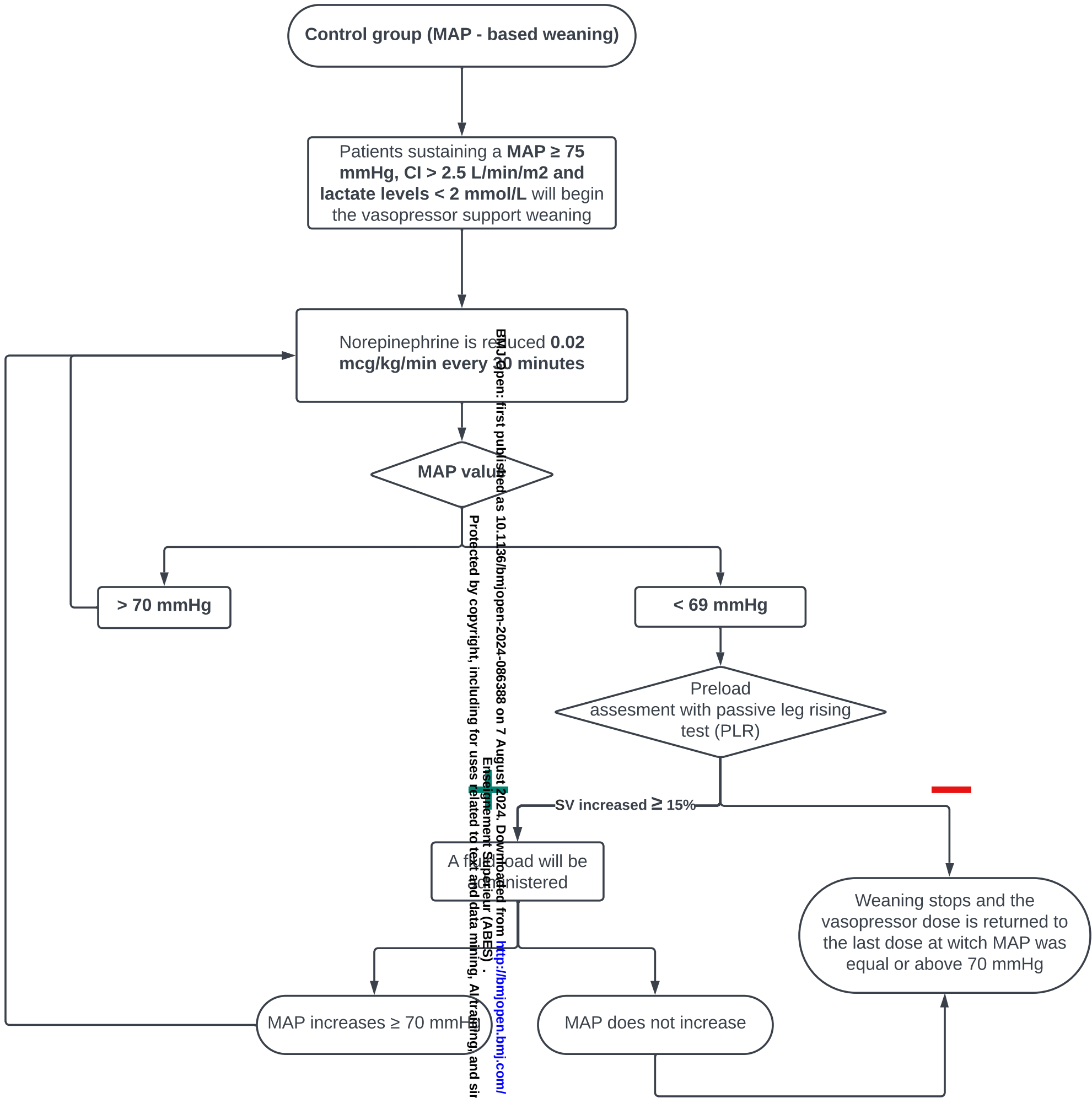


Figure 3



Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.

Investigador principal / Universidad Nacional:

Jorge Iván Alvarado Sánchez

Médico anestesiólogo

Universidad Nacional

Correo: jjalvarados@unal.edu.co

Investigador principal / FSFB:

Yenny Rocío Cárdenas Bolívar

Médico intensivista

Departamento Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: yenny.cardenas@fsfb.org.co

Asistentes de investigación:

María Valentina Stozitzky Ríos

Magister en epidemiología

Departamento Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Fundación Santa Fe de Bogotá

Correo: valentinastoziztky@gmail.com



Andrea Valentina Montañez Nariño
Médico general
Departamento de Medicina Crítica y Cuidado intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: Montanez.andreav@gmail.com

Andrés Felipe Mora Salamanca
Magister en epidemiología
Departamento de Medicina Crítica y
Cuidado intensivo
Fundación Santa Fe de Bogotá
Correo: andresmora2520@gmail.com



Tabla de contenido

1. Resumen del proyecto.....	pg 5
2. Planteamiento del problema y justificación.....	pg 8
3. Marco teórico y estado del arte	pg 9
4. Pregunta de investigación.....	pg 17
5. Objetivos.....	pg 18
6. Metodología.....	pg 18
7. Consideraciones éticas.....	pg 39
8. Trayectoria de los investigadores.....	pg 44
9. Presupuesto.....	pg 46
10. Cronograma de actividades.....	pg 46
11. Referencias bibliográficas.....	pg 47



1. Resumen del proyecto

TÍTULO	Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá
PATROCINADOR	Ninguno
ORGANIZACIÓN DE FINANCIACIÓN	No aplica
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	La pregunta de investigación se realizó siguiendo los criterios PICO: • P: Pacientes mayores de 18 años en destete de soporte vasopresor, con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 y SOFA $\geq$ 4, que tienen TDTP (termodilución transpulmonar). • I: Uso de elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina. • C: Uso de la presión arterial media como herramienta para el destete de norepinefrina. • O: Reducción en los días de soporte vasopresor.
OBJETIVO GENERAL	Evaluar la efectividad y seguridad del uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, en comparación con un grupo de control.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la duración de soporte vasopresor en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la dosis acumulada de norepinefrina en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Determinar el rendimiento operativo de la EaDyn para predecir el éxito del destete de norepinefrina en pacientes con choque séptico.
- Comparar la concentración de lactato arterial antes y después de destete en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la proporción de falla renal aguda, días de estancia hospitalaria, días estancia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad de los pacientes con choque séptico, y terapia de reemplazo renal en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como



		herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor. • Realizar la caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes.
NÚMERO DE SUJETOS		57 pacientes por cada grupo.
CRITERIO DE SELECCIÓN DE SUJETOS		• Pacientes mayores de 18 años • Pacientes con choque séptico definidos según el tercer consenso internacional de sepsis como los pacientes que clínicamente presentan requerimiento de soporte vasopresor para mantener una PAM $\geq$ 70 mmHg o un nivel de lactato mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. • Pacientes que tengan soporte vasopresor durante un tiempo mayor o igual a 4 horas. • Uso de termodilución transpulmonar.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN		• Mujeres embarazadas. • Arritmias cardíacas que provoquen inestabilidad hemodinámica. • Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico. • Falla cardíaca derecha. • Pacientes con cirrosis hepática • Pacientes que hayan recibido trasplante renal y/o hepático • Paciente con alta probabilidad de mortalidad en 24 horas según criterio médico



DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DEL SUJETO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO	• Cada paciente durará en el estudio hasta que allá sido dado de alta completamente. • Duración del estudio a tres años o completar el tamaño de la muestra.
ESTADÍSTICA, PLAN PRIMARIO DE ANÁLISIS	El análisis se realizará por intención de tratar. Las variables cuantitativas serán presentadas como medias o medianas con desviación estándar o rango intercuartílico según sea lo adecuado. Las variables categóricas serán presentadas como proporciones o porcentajes. Se realizará una regresión Cox y un análisis de Kaplan Meier para responder a los objetivos relacionados con el tiempo.

2. Planteamiento del problema y justificación

La elastancia se define como los cambios de presión secundarios a los cambios de volumen (1). La elastancia arterial dinámica (EaDyn) es una variabilidad que inicialmente se consideraba una representación del tono arterial del paciente. Actualmente, se considera que la EaDyn no es solo una variable del tono arterial, sino un índice que refleja el funcionamiento en conjunto del sistema cardiovascular (2). Adicionalmente, ha demostrado ser un adecuado predictor de aumento de la PAM posterior a la administración de líquidos endovenosos a pacientes dependientes del volumen de precarga.

Existen diversos estudios que evalúan el uso de EaDyn como predictor de eficacia del destete de soporte vasopresor en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular con síndrome vasopléjico, en donde se ha encontrado una menor tasa de presentación de lesión renal aguda dada una mayor efectividad al determinar el retorno de la



vasoreactividad del paciente. Asimismo, el uso de la EaDyn como variable hemodinámica en la UCI para destete de soporte vasopresor se asoció con menor duración de este, una menor dosis acumulada de norepinefrina y menos días de estancia en la UCI en pacientes con postoperatorio de cirugía cardiovascular. Se infiere que la corta duración del tratamiento con vasopresor no presentó una asociación en empeoramiento de los parámetros de perfusión (diuresis, concentración sérica de lactato, ScvO₂ y el puntaje SOFA) o un mayor volumen de líquidos suministrados. Cabe resaltar que, el estudio realizado por Guinot y colaboradores en 2017 es el primero en validar el uso de EaDyn como parámetro hemodinámico capaz de optimizar el tratamiento con norepinefrina en pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular. Si bien se comprobó la utilidad de la EaDyn en estos casos, los valores y el uso de este parámetro en situaciones como choque séptico o sepsis carecen de estudios clínicos hoy en día, por lo que los desenlaces mencionados anteriormente no son extrapolables en su totalidad a los pacientes con choque séptico.

3. Pregunta de investigación

En pacientes mayores de 18 años que estén en destete de soporte vasopresor que tenga TDTP (termodilución transpulmonar) con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 con SOFA ≥ 4 , el uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina en comparación al uso de la presión arterial media ¿Reduce los días de soporte vasopresor?

4. Marco teórico y estado del arte

Introducción

El tercer consenso internacional para Sepsis y Shock séptico define a la sepsis como una condición que amenaza la vida por disfunción orgánica múltiple secundaria a la disregulación de la respuesta inmune del paciente ante una infección (3). En cuanto al shock séptico, se define como una manifestación celular de la sepsis dada por hipoperfusión con consecuente hiperlactatemia e hipotensión refractaria (4). Dentro



de las diversas manifestaciones de la sepsis, se encuentran los fenómenos vasculares como la disfunción cardiaca en diversos grados de severidad y vasoplejia profunda (3,5).

La EaDyn es un parámetro que representa el tono arterial del paciente fácilmente aplicable en las unidades de cuidados intensivos dado su cálculo relativamente sencillo, lo cual ejerce utilidad a la hora de evaluar la respuesta efectiva al destete de norepinefrina en las unidades de cuidados intensivos y para prevenir desenlaces adversos tales como hipoperfusión secundaria, lesión renal aguda y estancia hospitalaria prolongada.

Epidemiología

La sepsis representa aproximadamente 49 millones de casos a nivel mundial por año con una mortalidad estimada de 11 millones de muertes anuales, representa una tasa de mortalidad del 50% y se estima que produce aproximadamente 1400 muertes diarias atribuidas a la falta de un tratamiento adecuado por opciones terapéuticas escasas y limitadas (6,7). Adicionalmente, afecta principalmente a población vulnerable tales como neonatos, embarazadas y personas en extrema pobreza. Estos grupos en estado de vulnerabilidad representan el 85% de los casos de sepsis en el mundo, cuya mayor prevalencia se observa en los niños, representando 2.9 millones de muertes infantiles al año; en cuanto a las maternas se estima por cada 1000 mujeres que dan a luz, 11 de ellas llegan a fallecer por sepsis (6,7). Se estima que la incidencia de la sepsis aumenta hasta un 9% cada año, lo cual representa un aumento proporcional de la tasa de mortalidad. Asimismo, aquellos que presentan shock séptico tienen un aumento de la mortalidad de hasta el 40% (6).

De los pacientes con sepsis admitidos en las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial, se ha demostrado que los focos infecciosos más comúnmente identificados son los pulmones (64%), el abdomen (20%), bacteremia (15%) y las infecciones del tracto urinario (14%). En cuanto a la principal causa de sepsis en niños, esta proviene principalmente sistema respiratorio y digestivo (7,8). El 62% de los microorganismos aislados son las bacterias gram negativas; el 47% consiste en bacterias gram positivas



y el 19% de los casos son causados por hongos. Los factores de riesgo asociados que implican un riesgo de mortalidad mayor en comparación a aquellos que no los presentan son la cirugía de emergencia, el trauma, el cambio en la ubicación del paciente dentro del hospital, la presencia de enfermedades como el EPOC, el cáncer, la falla cardiaca, la inmunosupresión, la cirrosis hepática, pacientes en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis y aquellos con antecedente de ventilación mecánica (8).

Antecedentes históricos

William Harvey (1578-1657) fue el primero en describir el corazón como una bomba que impulsa la sangre a través de las arterias y la devuelve al corazón a través de las venas. También describió la circulación pulmonar. Harvey se inspiró en Andreass Vesalio (1514-1564) y Galileo Galilei (1564-1642). Isaac Newton (1642-1727) estudió la viscosidad sanguínea mediante sus diversos estudios de fluidos. Stephen Hales (1677-1761) publica en 1733 "Haemasticks" en donde publica la realización de la primera medición arterial invasiva y describió la presión arterial media y el modelo de "cámara de aire". Daniel Bernoulli (1700-1782) a través de su tratado "Hidrodinámica" describió la relación inversamente proporcional entre la presión y la velocidad del flujo. Posteriormente, Leonhard Euler (1707-1783) derivó la ecuación de Bernoulli a la forma que conocemos desde 1752.

Jean Leonard Marie Poiseuille (1797-1869) estableció la relación entre el gradiente de presión, flujo y dimensiones del capilar mediante el concepto de resistencia, siendo una relación entre presión y flujo. Thomas Young (1773-1829) describió la elasticidad arterial y su relación con la velocidad de propagación del pulso lo cual permitió desarrollar la fórmula de Moens y Korteweg. Jean-Baptiste Joseph Fourier (1768-1830) se basaron en la transmisión de calor, sus análisis permitieron descomponer ondas a través de relaciones trigonométricas conocidas como transformada de Fourier. Weber, Moens y Korteweg estudiaron la propagación y reflexión de ondas. Etienne Jules Marey (1830 - 1904) inventó el esfigmógrafo como instrumento para medir la presión arterial y Adolf Fick (1829 - 1901) describió manómetros para medir la presión arterial



sistólica y diastólica. Adicionalmente, describió el método que permite el cálculo del gasto cardiaco (GV).

Carl Ludwig (1816 - 1895) desarrolló instrumentos para mediciones fisiológicas como el quimiógrafo y el flujómetro sanguíneo. Werner Forssmann (1904 - 1979) realizó el primer cateterismo cardíaco en 1929, el cual fue popularizado por André Frédéric Cournand (1895 - 1988) y Dickinson W. Richards (1895 - 1973) en 1940, lo cual les otorgó el premio nobel de medicina y fisiología en 1956. Otto Frank describió la relación entre presión y volumen intraventricular al final de la sístole a través de modelos de corazón aislado en ranas, además, describió la relación entre la precarga y el GC. Ernest Starling (1866-1927) estableció la "Ley de Frank-Starling" la cual describe la relación directamente proporcional entre el volumen de precarga el volumen sistólico. Bramwell y Hill describieron el tono y la rigidez arterial (acople ventrículo - arterial). McDonald y Womersley analizaron la relación presión-flujo arterial en el dominio de la frecuencia, lo cual se conoce como curva de impedancia arterial. Estos avances contribuyeron a comprender la fisiología cardiovascular.

Fisiopatología de la sepsis

Se han descrito dos pasos terapéuticos fundamentales para abordar a los pacientes los cuales son el uso del antibiótico o procedimiento quirúrgico para tratar el foco infeccioso y el manejo de la hipotensión, puesto que esta última es un factor de riesgo clave que causa la muerte de los pacientes. La hipotensión ocurre por distintas causas una de ellas es la disminución del volumen intravascular, el cual se trata fácilmente con terapia hídrica. No obstante, los pacientes que manifiestan hipotensión que no mejora a pesar de la adecuada resucitación hídrica sugiere que el mecanismo fisiopatológico involucrado es por una causa distinta (6).

Si bien se desconoce el por qué algunos pacientes producen una respuesta inmune exacerbada e hiperreactiva contra una infección, se cree que la fisiopatología de la sepsis es un conjunto de eventos que se amplifican a sí mismos una vez ocurre una primera reacción inadecuada (3). En condiciones normales, la respuesta fisiológica a



una disminución de la presión arterial media (PAM) es la vasoconstricción periférica basada en la activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona para lograr un aumento de las catecolaminas séricas. En los pacientes con sepsis se ha demostrado una deficiencia en el mecanismo fisiológico, lo cual se cree que esto ocurre por el factor de necrosis tumoral (TNF- α) la interleucina 1 y el aumento endógeno de las concentraciones de óxido nítrico (ON). La presencia de estos mediadores se ha descrito que produce disfunción cardíaca y vascular dado por depresión central de la actividad miocárdica y el fallo en la función del músculo liso. El mecanismo mediante el cual se producen los mediadores proinflamatorios es, inicialmente, el aumento de la transcripción del factor nuclear kappa B (NF κ B) dado por el reconocimiento de las células inmunes de los Toll-like receptors (TLR). Una vez se inicia la respuesta inmune mencionada, esta se continúa amplificando por retroalimentación positiva de los mediadores proinflamatorios (6,9). Adicionalmente, la expresión de NF κ B induce un aumento en las quimiocinas, moléculas de adhesión celular y precursores como el óxido nítrico sintasa (iNOS) y ciclooxigenasa – 2 (COX-2); la producción de iNOS y COX-2 también se encuentra mediada por el aumento en la producción de TNF- α (6). Ahora bien, la activación inmune secundaria a la sepsis aumenta la producción de ON quien, asimismo, induce una relajación miocárdica. Es decir, la vasoplejía es un déficit cardiovascular en la sepsis que produce hipotensión refractaria al manejo con líquidos endovenosos y que requiere soporte vasopresor debido a que las catecolaminas producidas fisiológicamente no serán efectivas para producir vasoconstricción, llevando a una consecuente disminución de la resistencia vascular periférica con un gasto cardíaco normal o aumentado (6,9,10).

Tratamiento actual en pacientes sépticos y con choque

El tratamiento de la vasoplejía se basa en el uso de vasopresores, siendo la norepinefrina el medicamento de primera línea. En el estudio SOAP, se demostró que la norepinefrina es el vasopresor más utilizado en la UCI; la combinación con dobutamina se encuentra en segundo lugar en sepsis, y esta se agrega en casos de disfunción miocárdica concomitante (4). Se considera que la norepinefrina es el medicamento



ideal debido a sus propiedades simpaticomiméticas sobre los receptores $\alpha 1$ y $\beta 1$ adrenérgicos, produciendo vasoconstricción venosa y arterial permitiendo aumentar rápidamente la PAM y mantenerla (4,11). En cuanto a las metas de PAM para los pacientes con shock séptico o sepsis, se recomienda mantenerlo mayor o igual a 65 mmHg para asegurar un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos y optimizar la función renal (12).

En la fase de recuperación del shock, en donde ocurre el regreso de la vasoreactividad, existe un riesgo relativo de hipoperfusión por exceso de vasoconstricción secundaria al uso de norepinefrina el cual aumenta si el paciente se encuentra con un déficit hídrico debido a una inadecuada resucitación; en algunos casos, se ha visto que por el efecto sobre los receptores $\beta 1$ adrenérgicos se pueden desencadenar taquiarritmias (11,12). En un estudio retrospectivo se analizó que la prevención y el manejo de la hipotensión por vasoplejía con soporte vasopresor a expensas de la administración de líquidos endovenosos resulta en un riesgo aumentado de lesión renal aguda por disminución de la perfusión renal dosis dependiente (5). No obstante, la suspensión del soporte vasopresor antes de tiempo puede resultar en hipoperfusión severa a los órganos, lo cual aumenta la mortalidad del paciente. Durante muchos años, el de escalonamiento del soporte vasopresor ha dependido enteramente del criterio médico, por lo que la necesidad de objetivar y predecir efectivamente que el retiro será exitoso llevo a descubrir marcadores como la elastancia arterial dinámica (EaDyn), parámetro que ha disminuido la mortalidad y las complicaciones de los pacientes (10–13).

Si bien el manejo de primera línea para el tratamiento de la vasoplejía es el uso de vasopresores como la norepinefrina, la resucitación con líquidos endovenosos (LEV) es clave para el manejo de los pacientes con choque de cualquier etiología. Actualmente no hay suficiente evidencia para realizar una recomendación sobre el uso restrictivo de líquidos versus el uso liberal en las primeras 24 horas de resucitación en pacientes con sepsis y shock séptico que presenten hipoperfusión (4,14–21). Los efectos deletéreos de la administración de LEV incluyen edema y una mayor incidencia de complicaciones relacionadas a la sobrecarga hídrica. No obstante, también presenta efectos

Pg 13

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



beneficiosos como la disminución de la estancia hospitalaria, morbilidad, días de ventilación mecánica invasiva y mejora en los niveles de lactato sérico (4,14–20). Los ensayos clínicos más representativos en resucitación en pacientes con sepsis y choque séptico utilizan volúmenes moderados a altos de LEV en las primeras 72 horas (Rivers > 13 L de LEV, ProCess, ARISE y ProMISE de 7 a 8 L de LEV) quienes reportan disminución de la mortalidad en los grupos intervenidos con altos volúmenes. Sin embargo, datos recientes demuestran que la resucitación agresiva con altos volúmenes efectivamente aumenta la perfusión tisular a expensas de daño vascular y pueden eventualmente llevar a disfunción orgánica (4).

Existen varios predictoras disponibles para ayudar al médico a determinar con más precisión cuales son los pacientes que se benefician de manejo con LEV. El “reto de líquidos” es una de ellas el cual consiste en administrar LEV y evaluar posteriormente la respuesta a nivel cardiaco en términos de gasto cardiaco (22). Usualmente un aumento del 10% al 15% del gasto cardiaco o el volumen sistólico representa una respuesta positiva. Si al realizar esta prueba no hay un aumento representativo se interpreta como un riesgo aumentado de sobrecarga hídrica para ese paciente (22,23).

Elastancia arterial dinámica en sepsis

La poscarga se refiere a la resistencia que encuentra el corazón durante la eyección de la sangre. La medición global de la poscarga abarca tanto componentes constantes como pulsátiles y se denomina carga arterial. El componente constante está relacionado con parámetros como la presión arterial media (PAM) y la resistencia vascular sistémica (RVS), mientras que el componente pulsátil involucra factores como la compliance arterial (Cart), la impedancia característica (Zc) y la reflexión de ondas (24). Cualquier alteración en estos componentes puede afectar el consumo de oxígeno del miocardio y el rendimiento cardíaco (25,26).

La elastancia arterial efectiva (Ea) sirve como una variable hemodinámica integral para evaluar la carga arterial. Ea combina factores de los componentes pulsátiles y



constantes, incluyendo Cart, RVS y Zc, en su cálculo (27). Kelly et al. han propuesto una fórmula para Ea, que implica dividir el 90% de la presión arterial sistólica (PAS) por el volumen eyectado (VE) (28). Sin embargo, una limitación de Ea es que diferentes valores de Cart y RVS pueden conducir a valores similares de Ea (29). Esta limitación dificulta identificar qué componentes específicos de la carga arterial cambiaron cuando Ea aumentó o disminuyó.

La elastancia arterial dinámica (EaDyn) es un parámetro funcional utilizado para evaluar la carga arterial y se calcula dividiendo la variación de la presión del pulso (VPP) por la variación del volumen eyectado (VVE). EaDyn es ampliamente reconocida como un indicador funcional de la carga arterial (30–37).

Dos estudios publicados han valorado la asociación entre la EaDyn y algunos desenlaces en cuidado intensivo. Guinot y colaboradores en 2017 a través de un ensayo clínico controlado valoraron si el uso de la EaDyn como variable hemodinámica disminuye duración del soporte vasopresor comparado con el uso del abordaje tradicional (PAM). El estudio incluyó a 118 pacientes, divididos en un grupo de control y un grupo de intervención (EaDyn). Los resultados principales incluyeron la duración del tratamiento con norepinefrina, la dosis acumulada de norepinefrina, la producción de orina, la cantidad total de fluidos administrados, los niveles de lactato en sangre, ScvO₂, la incidencia de arritmias, las muertes y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Guinot y su equipo observaron que el uso de EaDyn como monitor hemodinámico en la UCI se asoció con una menor duración del tratamiento con norepinefrina, una menor dosis acumulada de norepinefrina y una estancia más corta en la UCI. Además, reducir la duración del tratamiento con vasopresor no se relacionó con un empeoramiento de los parámetros de perfusión ni un aumento en la cantidad de líquidos administrados. Importante destacar que este estudio validó la utilidad de EaDyn como parámetro hemodinámico para optimizar el tratamiento con norepinefrina de manera individualizada. Sin embargo, se señaló que los valores y el uso de este parámetro podrían variar en situaciones como la sepsis y el síndrome vasopléjico en la sepsis debido a diferencias fisiopatológicas.

Pg 15

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



El mismo grupo de investigadores realizado un análisis post-hoc del mismo estudio. Valorando la asociación entre falla renal aguda y el uso de EaDyn como indicador de destete de soporte vasopresor.. Los resultados se detallan en las tablas 1 y 2 (5).

	Grupo control (n=59)	Grupo intervención (n=59)
Lesión renal aguda, n (%)	30 (51%)	16 (27%)
KDIGO 1	20 (34%)	10 (17%)
KDIGO 2	5 (9%)	3 (5%)
KDIGO 3	5 (9%)	3 (5%)

Tabla 1. Desenlaces de LRA en ambas cohortes. El valor de P para la lesión renal aguda es de 0.012 con un OR (CI 95%) de 0.36 (0.16-0.76). Adaptado de Guinot et al., Huette et al. (5)

	Grupo control (n=59)	Grupo intervención (n=59)	OR (CI 95%)	Valor de P
Eventos adversos cardiacos postoperatorios, n (%)	31 (53%)	17 (28%)	0.36 (0.17 – 0.77)	0.012
Síndrome de gasto cardiaco disminuido	19 (32%)	11 (18%)		
Arritmias	16 (27%)	8 (13%)		
Muerte	2 (3%)	2 (3%)		
Delirium	11 (19%)	7 (12%)		



Ataque cerebrovascular agudo	1 (2%)	0	0.58 (0.20;1.62)	0.304
Número de días de estancia en la UCI (días)	3 (2 – 5)	2 (2 – 3)	0.94 (0.87;1.02)	0.021
Número de días de estancia hospitalaria (días)	14.0 (10 – 20)	13 (9 – 19)	0.99 (0.96;1.02)	0.449

Tabla 2. Desenlaces secundarios en ambas cohortes. Adaptado de Guinot et al., Huette et al. (5)

El estudio mostro que una estrategia de destete gradual de la norepinefrina, basada en la elastancia arterial dinámica (EaDyn), estaba relacionada con una menor incidencia de lesión renal aguda (LRA) en pacientes con vasoplejía. Se encontró que la gravedad de la LRA se relacionaba directamente con la dosis y la duración del tratamiento con vasopresores (5).

Nuestro grupo de investigación valoro la asociación de la EaDyn con variables del componente pulsátil (Cart) y con variable del componente continuo (RVS) del tono arterial en un modelo de choque por endotoxina. Encontramos una asociación entre Cart y la EaDyn que podrían estar en línea con los resultados de los estudios clínicos, ya que la noradrenalina modifica el componente pulsátil de la poscarga arterial (38) .

5. Pregunta de investigación:

La pregunta de investigación se realizó siguiendo los criterios PICO:

- P: Pacientes mayores de 18 años en destete de soporte vasopresor, con diagnóstico de choque séptico por definición de sepsis 3 y SOFA $\geq$ 4, que tienen TDTP (termodilución transpulmonar).
- I: Uso de elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina.

Pg 17

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



- C: Uso de la presión arterial media como herramienta para el destete de norepinefrina.
- O: Reducción en los días de soporte vasopresor.

6. Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar la efectividad y seguridad del uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico, en comparación con un grupo de control.

Objetivos específicos:

- Comparar la duración de soporte vasopresor en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la dosis acumulada de norepinefrina en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Determinar el rendimiento operativo de la EaDyn para predecir el éxito del destete de norepinefrina en pacientes con choque séptico.
- Comparar la concentración de lactato arterial antes y después de destete en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.
- Comparar la proporción de falla renal aguda, días de hospitalización, días estancia en la unidad de cuidados intensivos, mortalidad de los pacientes con



choque séptico, y terapia de reemplazo renal en el grupo de paciente que uso la elastancia arterial dinámica versus el grupo de paciente que uso la presión arterial media como herramienta hemodinámica para guiar el destete del soporte vasopresor.

- Realizar la caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes.

7. Metodología

Hipótesis de estudio:

Hipótesis Nula (H0): En pacientes con choque séptico, no hay diferencia significativa en la efectividad y seguridad del destete de soporte vasopresor entre el grupo tratado con elastancia arterial dinámica y el grupo de control que sigue los métodos estándar de destete de soporte vasopresor.

Hipótesis Alternativa (H1): En pacientes con choque séptico, el uso de la elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de soporte vasopresor es más efectivo y seguro en comparación con el destete estándar, evidenciando una diferencia significativa en la tasa de éxito del destete y una menor incidencia de eventos adversos en el grupo tratado con elastancia arterial dinámica.

Diseño del estudio: Se llevará a cabo un ensayo clínico controlado paralelo pragmático con dos grupos de pacientes, nuestra hipótesis es que el uso de EaDyn como herramienta hemodinámica para guiar el destete vasopresor puede disminuir reducir el tiempo de soporte vasopresor.

Aleatorización y asignación a intervención: Los participantes del estudio serán asignados aleatoriamente a cada grupo. La secuencia de asignación, a través de la aleatorización simple, se generará en números aleatorios por computadora realizado por un tercero externo al grupo de investigación, que se registrarán en sobres numerados secuencialmente, opacos y sellados por la subdirección de estudios clínicos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Estos sobres se abrirán exclusivamente después de que se haya identificado a un participante elegible y este haya aceptado participar en el

Pg 19

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



estudio y el sobre se haya asignado irreversiblemente al participante del estudio (los detalles del participante se escribirán en el sobre). El proceso será monitoreado y registrado por al menos dos individuos del equipo clínico (personal de la UCI o investigadores del estudio). Debido a la naturaleza de nuestro estudio, que implica la evaluación en tiempo real de las variables hemodinámicas, no es factible para el personal médico cegarse a la intervención a la cual haya sido aleatorizado el sujeto. Sin embargo, se ha establecido un riguroso proceso de cegamiento para el análisis estadístico, que será llevado a cabo por un analista independiente de la Subdirección de Estudios Clínicos de la Fundación Santa Fe de Bogotá que se encontrará ciego a la asignación de grupo de cada participante. Además, los participantes del estudio también serán cegados.

- 7.1. **Población:** Todos los pacientes mayores de 18 años con choque séptico definido según el tercer consenso internacional de sepsis que tengan monitor de TDTP y con $SOFA \geq 4$, que estén en plan de destete y/o retiro del soporte vasopresor con norepinefrina después de la aprobación por el comité de ética.
- 7.2. **Tamaño de muestra:** Tomando en cuenta el estudio publicado por el grupo de Ibarra-estrada y colaboradores donde encontraron que la media de soporte en pacientes con choque séptico fue 97 ± 69 horas y considerando una disminución de 24 horas como clínicamente importante (39), para un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.8 se considera la siguiente formula:

$$n_0 = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2 / d^2$$

Donde n_0 es el tamaño de la muestra, Z_{α} el valor z para un error alfa a una cola de 0.05(1.64), Z_{β} es Z para un error beta de 0.80 (0.842), S es la desviación estándar (69 horas) y d la diferencia deseada a detectar (24 horas):



$$n_0 = 2(1.64 + 0.842)^2 \cdot 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(1.64 + 0.842)^2 \cdot 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(2.48)^2 \cdot 69^2 / 24^2$$

$$n_0 = 2(6.16) \cdot 4761 / 576$$

$$n_0 = 12.3 \cdot 4761 / 576$$

$$n_0 = 102.3$$

103 paciente en total, para una pérdida del 10% necesitamos un total de 114 pacientes, 57 pacientes en cada grupo.

7.3. Intervención:

Se realizará un monitoreo continuo de los pacientes, que incluye sus electrocardiogramas, pulsioximetría, presión arterial invasiva y medición del GC a través de termodilución transpulmonar (TDTP, de su sigla en inglés). A todos los pacientes se les realizará una evaluación ecocardiográfica diaria. La decisión de retirar a un paciente del soporte vasopresor con norepinefrina será tomada por el médico a cargo y la enfermera de turno.

Se implementará una disminución paulatina de la dosis de norepinefrina de 0.02 mcg/kg/min cada 30 minutos en ambos grupos. En el grupo control, se mantendrá esta disminución hasta que la PAM se mantenga por encima o igual a 70 mmHg. El destete se detendrá si la PAM cae a valores menores de 70 mmHg, y se procederá en este caso a evaluar el estado de precarga del paciente a través de una prueba de elevación de piernas pasiva (PLR, de su sigla en inglés). Si el paciente se encuentra con dependencia a la precarga, definido como aumento de volumen sistólico mayor al 15% posterior al PLR medido por TDTP, se realizará una expansión hídrica infundiendo 250 ml de lactato de Ringer; en los casos donde el paciente cuente con una adecuada precarga, no se

Pg 21

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



administrarán líquidos y se aumentará la dosis de norepinefrina a la establecida en la dosis anterior a la caída de la PAM.

En el grupo de intervención, es decir, aquellos en quienes se utilice la estrategia de EaDyn para el destete, se disminuirá la dosis cada 30 minutos hasta que el valor de EaDyn medido por medio del TDTP se encuentre superior o igual a 0.90. El destete se detendrá si la EaDyn es menor a 0.90. Como parámetro de seguridad en este grupo se tomará la medida de la presión arterial media, si la PAM del paciente se encuentra entre 69 y 50 mmHg, pero el valor de EaDyn es superior o igual a 0.90, se realizará una infusión de 250 ml de cristaloides y posterior a esto, se continuará el destete de vasopresor. Si el paciente presenta una PAM menor a 50 mmHg, este automáticamente sale del estudio y se detiene completamente el destete. Lo ideal es que el valor de EaDyn este superior a 0.90 y la PAM se encuentre mayor a 70 mmHg para continuar el destete.

Parámetro de Destete	Grupo Control	Grupo de Intervención (EaDyn)
Reducción de Dosis	0.02 mcg/kg/min cada 30 minutos	
Criterio de PAM	Mantener PAM $\geq$ 70 mmHg	Mantener PAM $\geq$ 70 mmHg (en grupo de intervención, es un parámetro de seguridad)
Criterio de EaDyn	No aplica	EaDyn $\geq$ 0.90; detener si EaDyn $<$ 0.90 y aumentar la dosis de vasopresor
Acciones Adicionales	Infusión de 250 ml de cristaloides si hay dependencia a la precarga.	- Infusión de 250 ml de cristaloides si PAM $<$ 70 mmHg hasta 51 mmHg y EaDyn $>$ 0.90 o dependencia a la precarga.



7.4. **Ocultamiento:** El presente estudio utiliza un diseño de asignación aleatoria para garantizar la imparcialidad en la asignación de participantes a los grupos de intervención y control. Debido a la naturaleza del estudio, que implica una evaluación en tiempo real de la respuesta hemodinámica, se considera impracticable implementar un ocultamiento durante la asignación al grupo de tratamiento. No obstante, se ha establecido un riguroso proceso de ocultamiento durante la fase de evaluación de resultados. Durante esta etapa, el equipo encargado de la evaluación estará completamente cegado con respecto a la asignación de los participantes a los grupos. Este enfoque se llevará a cabo mediante la revisión independiente de los datos recopilados y la evaluación de los desenlaces sin conocimiento previo de la asignación del participante. Creemos que esta estrategia equilibrada garantizará la validez y la objetividad en la interpretación de los resultados del estudio.

Para fortalecer la validez metodológica del estudio, se implementarán medidas adicionales para garantizar la imparcialidad y la fiabilidad en la evaluación de resultados. Estas incluirán la revisión independiente de los datos por parte de un comité evaluador ciego y la conducción de evaluaciones de desenlaces sin conocimiento de la asignación del participante. Estas prácticas, diseñadas para preservar la ceguera y minimizar el potencial de sesgo, son esenciales para asegurar la integridad de los resultados y la validez interna del estudio.

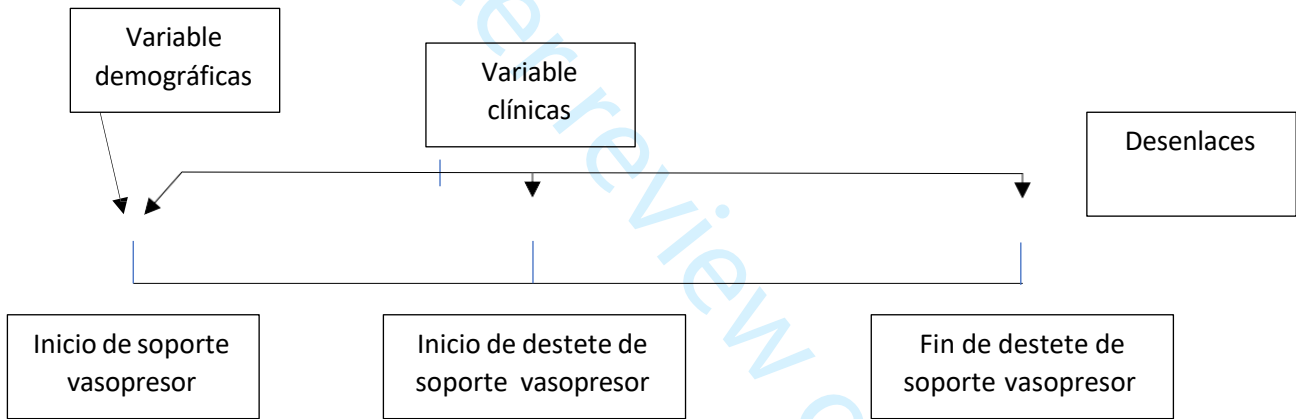
7.5. **Desenlaces:**

- **Desenlace principal:** duración del soporte vasopresor, definido como el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.
- **Desenlaces secundarios:** dosis acumulada de vasopresor, días de estancia hospitalaria general, días de estancia en UCI, falla renal aguda y mortalidad.

7.6. **Mediciones:**



Se llevará a cabo la medición de **variables demográficas** en el momento en que se inicie el soporte vasopresor con noradrenalina en el paciente con choque séptico. Se recopilarán las **variables clínicas** en tres momentos específicos: al inicio del soporte vasopresor, al inicio del proceso de destete del soporte vasopresor y al finalizar el destete del soporte vasopresor datos. Estas variables clínicas incluyen SOFA, la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial media (PAM), el índice cardíaco, la cantidad de cristaloides administrados, la cantidad de coloides administrados, los hemoderivados administrados, la dosis acumulada de noradrenalina, la concentración de lactato arterial y la diuresis acumulada. Los **desenlaces** se registrarán cuando el paciente sea dado de alta o fallezca (ver grafica).



La calibración del equipo que mide el gasto cardíaco (GC) mediante termodilución transpulmonar (TDTP) se realizará administrando 3 bolos de 15 ml de lactato de Ringer en pacientes cuyo peso sea inferior a 100 kg. En pacientes que pesen 100 kg o más, se administrarán 3 bolos de 20 ml cada uno. Esta calibración se llevará a cabo cada 4 horas o después de 3 ajustes exitosos en la dosis de norepinefrina (ya sea aumentando o disminuyendo la dosis). El índice cardíaco (IC) se calculará como el GC dividido por el área de superficie corporal total. La EaDyn (dinámica de la elastancia arterial) se



definirá como la diferencia entre la presión de pulso arterial (PPA) y la variabilidad del volumen sistólico (VS) ($PPA/\Delta VS$) y se promediará a partir de tres valores sucesivos obtenidos durante un período de 2 minutos.

7.7. Población de estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con choque séptico definidos según el tercer consenso internacional de sepsis como los pacientes que clínicamente presentan requerimiento de soporte vasopresor para mantener una PAM ≥ 65 mmHg o un nivel de lactato mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.
- SOFA ≥ 4 .

Pacientes que tengan soporte vasopresor durante un tiempo mayor o igual a 4 horas.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas.
- Arritmias cardíacas que provoquen inestabilidad hemodinámica.
- Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico.
- Falla cardíaca derecha.
- Pacientes con cirrosis hepática
- Pacientes que hayan recibido trasplante renal y/o hepático
- Paciente con alta probabilidad de mortalidad en 24 horas según criterio médico.

Criterio de evaluación y retiro del paciente:

Pg 25

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



1. **Eventos adversos graves:** Si un participante experimenta un evento adverso grave relacionado con el destete de soporte vasopresor protocolizado en cualquiera de los dos grupos, puede ser retirado para su seguridad, estos son: hipotensión (PAM menor de 50 mmHg por más de 10 minutos), arritmias cardíacas, deterioro neurológico o deterioro en patrón respiratorio.
2. **Cambios en el Estado de Salud del Participante:** Si un participante desarrolla condiciones de salud que podrían afectar la validez de los resultados, como infartos agudos de miocardio, tromboembolismo pulmonar, hemorragia intracerebrales, disfunción cardíaca (necesidad soporte inotrópico), necesidad de otro vasopresor diferente a la noradrenalina, que interfieren con la administración adecuada de las intervenciones.
3. **Falta de cumplimiento:** Si un participante no cumple con los requisitos del estudio o no sigue las pautas del protocolo, podría ser retirado para mantener la integridad de los datos.
4. **Decisiones del participante:** Un participante tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier razón, sin penalización.
5. **Resultados intermedios:** Si se descubren resultados significativos durante el estudio que hacen que sea éticamente necesario detener el estudio para proteger a los participantes.
6. **Criterios de finalización del estudio:** Una vez que se han recopilado suficientes datos para responder a las preguntas de investigación, los participantes restantes pueden ser retirados.



7.8 Pérdidas y Manejo de Datos Perdidos:

- **Frecuencia y Distribución:**

- Se registraron pérdidas durante el seguimiento de los participantes en ambos grupos del estudio. De [número total de participantes] inicialmente asignados, [número de participantes perdidos] se perdieron durante el periodo de estudio.

- **Razones para las Pérdidas:**

- Retiro voluntario del consentimiento por parte del participante.
- Eventos adversos no relacionados con el tratamiento en estudio.
- Incumplimiento con el protocolo del estudio.
- Transferencia a otras instalaciones médicas.

- **Comparación entre Grupos:**

Se llevará a cabo un análisis comparativo entre el grupo control y de intervención, con el objetivo de valorar la distribución equitativa de pérdidas.

- **Características de los Participantes Perdidos:**

Se compararán las características demográficas y clínicas iniciales de los participantes que completaron el estudio con aquellos que se perdieron durante el seguimiento, con el objetivo de valorar si las pérdidas introdujeron sesgos sustanciales.

- **Impacto en el Análisis:**

Se realizará un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto potencial de las pérdidas en los resultados del estudio. Se presentarán resultados tanto con la inclusión como con la exclusión de los participantes perdidos.

- **Manejo Estadístico:**



En el análisis estadístico principal, se utilizará el enfoque de intención de tratar, incluyendo a todos los participantes según su asignación original, independientemente de su cumplimiento o pérdida de seguimiento.

• **Reemplazo de Participantes Perdidos:**

1. **Consideración Ética:**

Antes de considerar el reemplazo de participantes perdidos, se realizará una evaluación ética de la justificación para tal acción. Se considerará si el reemplazo es éticamente aceptable y si su implementación respeta los derechos y bienestar de los participantes.

2. **Métodos de Imputación:**

En caso de considerar el reemplazo de participantes perdidos, se utilizarán métodos de imputación estadísticamente sólidos y bien fundamentados. Se explorarán opciones como la imputación por la media, LOCF u otros métodos más avanzados como la imputación múltiple.

3. **Transparencia y Documentación:**

Se proporcionará una descripción detallada de los métodos de imputación utilizados, incluyendo las razones para la elección de un método específico. Esto se incluirá en los informes finales y en la comunicación con el Comité de Ética.

4. **Informe al Comité de Ética:**

En el informe al Comité de Ética, se describirán detalladamente las pérdidas de participantes y cualquier decisión relacionada con el reemplazo de datos faltantes. Se subrayará la transparencia en el manejo de pérdidas y la consistencia con el protocolo original del estudio.

5. **Consideración de Expertos:**



Se buscará la opinión de expertos en estadísticas y ética en investigación para asegurar que cualquier decisión relacionada con el manejo de pérdidas y el reemplazo de participantes perdidos sea fundamentada y ética.

- **Auditoria del estudio:** la subdirección de estudios de la Fundación Santa Fe de Bogotá auditará el estudio dos veces al año y el progreso será reportado cada 3 meses al mismo. El análisis interino será realizado por la misma subdirección en investigación de la institución, quienes se encargarán de determinar si el ensayo debe ser suspendido o terminado completamente, teniendo en cuenta los eventos adversos.

En cuanto al reporte de eventos adversos, aquellos que no sean graves serán reportados de manera mensual al comité, mientras que los eventos adversos graves se reportaran en un lapso de máximo 24 horas después del evento.

Descripción de variables:

- **Desenlace principal:** duración del soporte vasopresor, definido como el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.
- **Desenlaces secundarios:** dosis acumulada de vasopresor, dosis media de soporte vasopresor, proporción de arritmias desarrolladas durante el destete vasopresor, días de estancia hospitalaria general, días de estancia en UCI, falla renal aguda y mortalidad.

Variable	Definición	Tipo de variable	Definición
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Años



Peso	Peso	Cuantitativa continua	Peso en kilogramos (kg)
Género	Género	Categoría binomial	Femenino o masculino
Grupo	Grupo al que fue asignado el paciente	Categoría binomial	1: EaDyn 2: PAM
Diagnóstico	Diagnóstico principal	Categoría	Código diagnostico CIE-10
Duración del soporte vasopresor,	el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.	Cuantitativa discreta	Horas
Dosis acumulada total de noradrenalina	Dosis total de noradrenalina administrada desde el inicio del soporte vasopresor hasta su retiro.	Cuantitativa continua	mg.
Dosis acumulada de noradrenalina al inicio del destete del soporte vasopresor	Dosis total de noradrenalina administrada desde el inicio del soporte vasopresor hasta	Cuantitativa continua	mg.



	el inicio del destete.		
Dosis total de noradrenalina durante el destete del soporte vasopresor	Dosis total de noradrenalina administrada durante el destete.	Cuantitativa continua	mg.
Días de estancia hospitalaria	Días de hospitalización general	Cuantitativa discreta	Días
Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos	Días de estancia en la unidad	Cuantitativa discreta	Días
Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)	Escala de estadificación de la lesión renal aguda máxima durante observación	Cuantitativa discreta	Número
Creatinina máxima	Máxima creatinina durante observación.	Cuantitativa continua	mg/dL
Terapia de reemplazo renal (TRR)	Soporte de la vida en pacientes con falla renal aguda	Categórica binomial	Si o No
Mortalidad	Muerte	Categórica binomial	Si o No



Unidad internada	Sección de la unidad de cuidados intensivos donde está internado el paciente	Categórica	1: Quirúrgica 2: Neurológica 3: Séptica y respiratoria 4: Cardiovascular 5: Quemados
Duración de norepinefrina al momento de la inclusión.	Duración de norepinefrina al momento de la inclusión.	Cuantitativa discreta	Horas
Dosis de noradrenalina al momento de la inclusión	Dosis de noradrenalina al momento de la inclusión	Cuantitativa continua	mcg/kg/min
Total de noradrenalina administrada	Total de noradrenalina administrada desde el inicio hasta el destete	Cuantitativa continua	mg
Total, de líquidos administrados	Total, de líquidos administrados	Cuantitativa continua	ml/kg/h
Arritmias	Presencia de cualquier tipo de arritmia durante el proceso de destete	Categórica Binominal	Si/no
Deterioro neurológico	Algún signo de focalización neurológica	Categórica Binominal	Si/no



Deterioro en patrón respiratorio.	Aumento de frecuencia respiratoria por encima 30 veces por minuto y/o uso de musculos accesorios	Catégorica Binominal	Si/no
Elastancia arterial dinámica	la diferencia entre la presión de pulso arterial (PPA) y la variabilidad del volumen sistólico (VS) (PPA/ Δ VS)	Cuantitativa continua	
SOFA al inicio del soporte vasopresor	SOFA cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa discreta	Unidades
SOFA en la inclusión del estudio.	SOFA cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa discreta	Unidades
SOFA al finalizar destete de soporte vasopresor	SOFA cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa discreta	Unidades
Frecuencia cardiaca (FC) al inicio del soporte vasopresor	FC cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.



FC en la inclusión del estudio.	FC cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.
FC al finalizar destete de soporte vasopresor	FC cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	Latidos por minuto.
Presión arterial media (PAM) al inicio del soporte vasopresor	PAM cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	mmHg.
PAM en la inclusión del estudio.	PAM cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmHg.
PAM al finalizar destete de soporte vasopresor	PAM cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmHg.
Índice cardiaco (IC) al inicio del soporte vasopresor	IC cuando se inicia el soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	L/min.
IC en la inclusión del estudio.	IC cuando inicia el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	L/min.



IC al finalizar destete de soporte vasopresor	IC cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	L/min.
Cristaloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cristaloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Cristaloides administrados hasta la inclusión del estudio.	Cristaloides administrados hasta inicio el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Cristaloides administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Cristaloides administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Coloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Coloides administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Coloides administrados	Coloides administrados hasta inicio el	Cuantitativa continúa.	ml.



hasta la inclusión del estudio.	destete del soporte vasopresor.		
Coloides administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Coloides administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Hemoderivados administrados hasta el inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta la inclusión del estudio.	Hemoderivados administrados hasta inicio el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Hemoderivados administrados hasta finalizar destete de soporte vasopresor	Hemoderivados administrados hasta cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	ml.
Lactato al inicio del soporte vasopresor	Lactato al inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	mmol/l.



Lactato en inclusión del estudio.	Lactato al inicio del destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmol/l.
Lactato al finalizar destete de soporte vasopresor	Lactato cuando finaliza el destete del soporte vasopresor.	Cuantitativa continúa.	mmol/l.
Diuresis acumulada al inicio del soporte vasopresor	Diuresis acumulada al inicio del soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.
Diuresis acumulada en el momento de inclusión del estudio.	Diuresis acumulada en el momento de inclusión del estudio.	Cuantitativa continúa.	ml.
Diuresis acumulada el momento de destete de soporte vasopresor	Diuresis acumulada el momento de destete de soporte vasopresor	Cuantitativa continúa.	ml.

Procedimientos para la recolección de la información:

Previamente para el entrenamiento de nuestro equipo de investigación en el estudio, realizará un entrenamiento para el adecuado desarrollo del estudio y la recolección de datos:

Pg 37

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



1. **Comprensión del Protocolo:**

- **Detalles del Estudio:** todo el equipo comprenderá a fondo el diseño del estudio, los objetivos y los procedimientos a seguir. El conocimiento del protocolo será evaluado a través de pruebas antes y durante el desarrollo del protocolo.
- **Roles y Responsabilidades:** se definirá claramente los roles de cada miembro del equipo para evitar confusiones durante la ejecución del estudio.

2. **Ética y Cumplimiento:**

- **Ética en la Investigación:** se educará a nuestro personal sobre los principios éticos de la investigación y la importancia del consentimiento informado.
- **Cumplimiento Regulatorio:** nos aseguraremos de que todos estén al tanto de las regulaciones y normativas locales e internacionales relacionadas con la investigación clínica.

3. **Capacitación en Técnicas de Recolección de Datos:**

- **Uso de Dispositivos y Herramientas:** nuestro personal estará familiarizado con el uso de la monitoria hemodinámico necesaria para el adecuado desarrollo del protocolo y conocerá de forma adecuada el uso de RedCap para la recolección de datos.
- **Consistencia en la Recolección:** se establecerán procedimientos claros para garantizar la consistencia en la recolección de datos entre diferentes investigadores.

4. **Gestión de Datos:**

- **Entrada de Datos:** nuestro equipo se capacitará en cómo ingresar datos de manera precisa y coherente en las bases de datos.
- **Control de Calidad:** se implementará medidas de control de calidad para garantizar la precisión y la integridad de los datos recolectados.



5. Comunicación y Coordinación:

- Reuniones Regulares: se organizarán reuniones regulares para asegurarnos de que todos estén en la misma página y para abordar preguntas y preocupaciones.
- Comunicación Clara: se establecerán canales de comunicación claros para informar sobre problemas, cambios en el protocolo o cualquier otro asunto relevante.

6. Simulacros y Prácticas:

- Simulacros de Estudio: realizaremos simulacros para practicar los procedimientos del estudio antes de iniciar el ECA oficial.
- Retroalimentación Constructiva: Proporcionaremos retroalimentación constructiva después de los simulacros para mejorar el desempeño del equipo.

7. Supervisión Continua:

- Monitoreo: Estableceremos un sistema de monitoreo para supervisar el progreso del estudio y abordar cualquier problema de manera oportuna.
- Soporte Técnico: Proporcionaremos soporte técnico continuo para resolver problemas relacionados con la recolección de datos y otros aspectos del estudio.

8. Documentación:

- Registros Detallados: nos aseguraremos de que se mantengan registros detallados de todas las etapas del estudio y de la recolección de datos.
- Informe de Problemas: se implementará un sistema para informar rápidamente sobre problemas o desviaciones del protocolo.

9. Evaluación Continua:

- Retroalimentación y Mejora: Realizaremos sesiones regulares de retroalimentación para evaluar el desempeño del equipo y hacer mejoras continuas en el proceso.

Pg 39



Los datos serán recolectados por la médica rural y/o médicos de investigación de la unidad de cuidado intensivo, quien está familiarizada con el estudio y la definición de las variables previamente establecidas. El plan de trabajo esta resumido en el anexo 2. Para garantizar la calidad de los datos, se implementarán las siguientes estrategias:

- Validación de datos durante la entrada: Se realizará una verificación de los formatos, rangos y coherencia lógica de los datos al momento de ingresarlos.
- Doble entrada de datos: Dos investigadores ingresarán de manera independiente los mismos datos, y luego se compararán para identificar discrepancias. Cualquier discrepancia encontrada será investigada y corregida.
- Verificación de consistencia y coherencia: Se llevarán a cabo controles para garantizar que los datos no presenten información contradictoria o incoherente en los registros.
- Comprobación de valores extremos: Se identificarán y verificarán los valores extremos o atípicos en los datos, para asegurar su validez.
- Control de calidad en etapas posteriores: Se realizarán verificaciones cruzadas, se revisarán muestras aleatorias de los resultados y se utilizarán métodos de validación externa siempre que sea posible.

Estas estrategias se implementarán con el fin de asegura Control de calidad en etapas posteriores: Se realizarán verificaciones cruzadas, se revisarán muestras aleatorias de los resultados y se utilizarán métodos de validación externa siempre que sea posible.

Instrumento de recolección de datos:

La médica rural y los investigadores principales serán los encargados en la plataforma institucional RedCap, donde se almacenarán de manera segura y confidencial. RedCap proporciona un entorno seguro para el almacenamiento y gestión de datos clínicos,



garantizando la privacidad y confidencialidad de la información. Esta transferencia a RedCap permitirá una mejor organización y acceso a los datos, facilitando su análisis y posterior uso en el estudio.

7.8. Calidad de datos: error y sesgos

Sesgo de asignación: Ocurre cuando hay una selección inapropiada o sesgada de los participantes para los grupos de tratamiento y control. Para minimizar este sesgo, se utiliza la asignación aleatoria para garantizar que los participantes sean asignados de manera equitativa a los diferentes grupos.

Sesgo de cegamiento (ciego): Puede ocurrir cuando los participantes, los investigadores o los evaluadores conocen la asignación del tratamiento y esto puede influir en su comportamiento o en la evaluación de los resultados. Los ECAs suelen utilizar la asignación al azar cegada, donde los participantes y/o los investigadores no conocen la asignación del tratamiento. Sin embargo, dado las características del protocolo es imposible cegar.

Sesgo de exclusión: Puede ocurrir cuando se excluyen ciertos participantes del estudio de manera selectiva, lo que puede sesgar los resultados. Este sesgo se manejará con un uso adecuado de los criterios de inclusión y exclusión.

Sesgo de pérdida de seguimiento: Ocurre cuando los participantes abandonan el estudio o se pierde el seguimiento de ellos de manera desigual entre los grupos de tratamiento y control. La pérdida desigual de participantes puede afectar la validez de los resultados. Para minimizar este sesgo, se realizarán esfuerzos para maximizar la retención de los participantes y analizar los resultados de acuerdo con el principio de "intención de tratar".

Sesgo de informe: Se produce cuando los resultados seleccionados o informados en el estudio están influenciados por la preferencia de los investigadores o por la intención de presentar los resultados de una manera favorable. Para evitar este sesgo, se registrará el protocolo del estudio

Pg 41

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



en(<https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/template/Preview.vm?popup=true&uid=U00076VN&ts=84&sid=S000DTA7&cx=30ihly>) y se publicará el protocolo en una revista indexada.

7.9. Plan de análisis estadístico

Se evaluará la normalidad en la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se presentaron de dos maneras, ya sea como la media su desviación estándar o como la mediana junto con el rango intercuartílico (percentiles 25 al 75), según correspondiera. Para comparar las variables continuas entre diferentes grupos, empleamos la prueba t de Student pareada cuando los datos muestren una distribución normal; en caso contrario, aplicamos la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney. En cuanto a las variables categóricas, utilizaremos la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según fuera pertinente. Establecimos un nivel de significación estadística de $P < 0,05$ para los puntos finales principales. Dado que realizaremos tres mediciones repetidas para el análisis, implementaremos una corrección post hoc de Bonferroni, donde el umbral de significación estadística se ajustó a $P < 0,0167$ ($0,05/3$). Se realizará además una regresión Cox y un análisis de Kaplan Meier para responder a los objetivos relacionados con el tiempo.

El análisis se realizará por intención de tratar, sin embargo, se realiza un análisis de sensibilidad según el cumplimiento o no del protocolo.

El análisis estadístico será realizado por un experto en estadísticas utilizando el software R.

8. Consideraciones éticas:

Este estudio se conducirá rigurosamente de acuerdo con los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki (2013) y la legislación vigente en el Estado



Español, específicamente la Ley 14/2007 de investigación biomédica. Además, se seguirán las pautas establecidas por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre (BOE 1999; 298, 14-XII:43088-99) de Protección de Datos de Carácter Personal y la resolución 008430 de 1993 (Decreto 2164 de 1992 y la Ley 10 de 1990) que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en el territorio colombiano.

Para asegurar la integridad y transparencia de la investigación, nos comprometemos a seguir los principios fundamentales de la Declaración de Belmont, que incluyen el respeto por los participantes, la beneficencia y la justicia. Todos los participantes serán tratados con dignidad y tendrán pleno conocimiento y consentimiento informado sobre su participación en el estudio.

Además, nos comprometemos a la publicación completa y transparente de todos los resultados obtenidos, tanto positivos como negativos. Esta práctica se alinea con nuestra dedicación a la integridad científica y al avance del conocimiento en el campo médico. Cada hallazgo, sin importar su naturaleza, será documentado y compartido con la comunidad científica y el público en general, cumpliendo así con nuestro compromiso de contribuir al cuerpo global de conocimiento médico.

El personal involucrado en este estudio se adhiere a las normas de buenas prácticas clínicas, según lo estipulado en la Orden SCO 256/2007 (BOE 13-II-2007), que es una transcripción modificada de la Directiva 2005/28/CE. Estas regulaciones se seguirán de cerca para garantizar la validez y fiabilidad de los datos recopilados, así como para proteger la seguridad y el bienestar de todos los participantes en el estudio.

8.1 Definición del Riesgo del Estudio:

El riesgo en este estudio se define como la posibilidad de que ocurran eventos adversos o desviaciones del protocolo que puedan afectar la integridad de los datos o la seguridad de los pacientes. Los principales riesgos incluyen la caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg, errores en la administración de norepinefrina, y desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

Pg 43

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



Plan de Gestión de Riesgos:

1. Identificación de Riesgos:

- Caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg.
- Errores en la administración de norepinefrina.
- Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

2. Evaluación de Riesgos:

- **Probabilidad:**
 - Alta: Caída de la presión arterial.
 - Media: Errores en la administración de norepinefrina.
 - Baja: Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.
- **Impacto:**
 - Alto: Caída de la presión arterial por debajo de 70 mmHg.
 - Medio: Errores en la administración de norepinefrina.
 - Bajo: Desviaciones del protocolo durante la recolección de datos.

3. Mitigación de Riesgos:

- **Para la caída de la presión arterial:**
 - Monitoreo constante de la presión arterial.
 - Establecimiento de criterios claros para la administración de fluidos y ajuste de norepinefrina.
- **Para errores en la administración de norepinefrina:**
 - Capacitación regular del personal en la administración segura y precisa de medicamentos.
 - Implementación de doble verificación por parte de dos profesionales de la salud antes de cada ajuste de dosis.
- **Para desviaciones del protocolo durante la recolección de datos:**
 - Capacitación detallada del equipo en los procedimientos de recolección de datos.
 - Supervisión regular y retroalimentación continua para garantizar el cumplimiento del protocolo.

4. Respuesta a Riesgos:

Pg 44

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024



- Establecimiento de un equipo de respuesta a emergencias para manejar situaciones de caída de la presión arterial o errores en la administración de medicamentos.
- Procedimientos claros para documentar y reportar cualquier desviación del protocolo, seguido de acciones correctivas inmediatas.

5. Seguimiento y Revisión:

- Evaluación periódica de la efectividad de las medidas de mitigación de riesgos.
- Revisión regular del protocolo y del plan de gestión de riesgos en función de los incidentes o desviaciones ocurridas durante el estudio.

Los investigadores garantizan la confidencialidad de los datos de los pacientes de acuerdo con lo establecido con la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Las hojas de recogida de datos con información confidencial de los pacientes incluidos serán custodiadas por los investigadores. Todos los datos del estudio serán incorporados a una base de datos tras ser debidamente anonimizados. El objetivo de esta será garantizar la confidencialidad de los datos incluidos mediante registros codificados, así como permitir un volcado de los mismos al software de análisis estadístico para su posterior estudio. El proyecto será valorado por el Comité Ético del Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá.

8.2 Consentimiento informado

Dado que es un ensayo clínico controlado, requiere consentimiento informado que será firmado por el paciente y si su estado de sedación o estado neurológico no permite la firma por el paciente se realizará por el responsable legal del paciente. (Anexo 1).



Proceso de Implementación del Consentimiento Informado, Responsables y Momento de Obtención:

1. Responsables del Proceso:

- *Investigador Principal:* El Investigador Principal, Jorge Iván Alvarado Sánchez, y su equipo serán responsables de explicar el estudio, proporcionar la información necesaria y responder a las preguntas que tenga.
- *Personal de Investigación:* El personal de investigación debidamente capacitado y autorizado por el Investigador Principal también podrá explicar el estudio y obtener el consentimiento informado de los participantes.

2. Momento de Obtención del Consentimiento:

- *Antes de la Participación:* El consentimiento informado se obtendrá de cada participante antes de que se involucren en el estudio. Antes de cualquier procedimiento relacionado con la investigación, los participantes serán informados detalladamente sobre el estudio y se les proporcionará tiempo suficiente para hacer preguntas y considerar su participación.
- *Durante una Consulta Individual:* Idealmente, el proceso de consentimiento informado se llevará a cabo durante una consulta individual, donde el investigador o el personal de investigación explicarán el estudio en detalle y proporcionarán una copia escrita del formulario de consentimiento informado. Durante esta consulta, se alentará a los participantes a hacer preguntas y aclarar cualquier duda antes de decidir participar.

3. Contenido del Consentimiento Informado:



- Descripción del Estudio: Se proporcionará una descripción clara y completa del estudio, incluyendo el propósito, los procedimientos, los posibles beneficios y riesgos, así como cualquier alternativa disponible.
 - Confidencialidad y Privacidad: Se explicará cómo se manejará la confidencialidad de los datos del participante y cómo se protegerá su privacidad durante el estudio.
 - Derechos y Retiro: Se informará a los participantes sobre sus derechos, incluido el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias para su atención médica.
4. Documentación del Consentimiento:
- Cada participante que otorgue su consentimiento informado firmará el formulario correspondiente. Una copia firmada del formulario será proporcionada al participante para su referencia.
5. Registro y Seguimiento:
- El investigador principal, Jorge Iván Alvarado Sánchez, y el equipo de investigación mantendrán un registro detallado de todos los consentimientos informados obtenidos, incluyendo la fecha, la hora y cualquier pregunta que se haya planteado durante el proceso.
6. Almacenamiento de consentimiento informado:
- Los consentimientos informados se almacenarán de forma segura y anónima, utilizando códigos de identificación en lugar de nombres completos. Solo el personal autorizado tendrá acceso a estos documentos, utilizando sistemas electrónicos seguros con cifrado de datos y contraseñas robustas. Los consentimientos serán conservados durante el período requerido por las regulaciones locales y las políticas institucionales, y al final de este período, serán destruidos de forma segura, ya sea triturando documentos físicos o borrando archivos.



electrónicos. Se mantendrá un registros detallados que indiquen la ubicación de almacenamiento, las fechas de obtención y vencimiento del consentimiento, y cualquier modificación realizada en los formularios para garantizar la trazabilidad y facilitar futuras auditorías. Además, los participantes serán informados sobre el proceso de almacenamiento y dar su consentimiento para esta práctica durante el proceso de consentimiento. Estas prácticas garantizan la confidencialidad, integridad y privacidad de los datos de los participantes del estudio.

9. Alcances

Se espera que los resultados de esta investigación se presenten en congresos a nivel nacional e internacional, brindando la oportunidad de compartir los hallazgos con la comunidad científica y los profesionales de la salud. Esta difusión permitirá la discusión y retroalimentación de los resultados obtenidos.

Además, se buscará publicar los resultados en revistas de alto impacto, preferentemente clasificadas como Q1 o Q2. Estas revistas son reconocidas por su riguroso proceso de revisión por pares y su prestigio en el ámbito académico y científico. La publicación en este tipo de revistas proporcionará una mayor visibilidad y alcance a los resultados de la investigación, permitiendo que sean accesibles para otros investigadores y profesionales de la salud en todo el mundo.

El objetivo de compartir los resultados en congresos y publicaciones científicas es fomentar la difusión del conocimiento, contribuir al avance de la investigación en el campo y permitir que los hallazgos de este estudio sean utilizados para mejorar la atención y el tratamiento de los pacientes.

10. Trayectoria de los investigadores que participan en el proyecto de investigación



Jorge Iván Alvarado Sánchez es médico anestesiólogo con maestría en fisiología cuya tesis (relación variabilidad de presión de pulso/variabilidad de volumen sistólico en un modelo de choque por endotoxina porcina) fue Laureada por la Universidad Nacional de Colombia, actualmente está cursando su Doctorado en ciencias biomédicas en la misma universidad. Cuenta con algunos estudios publicados en revistas médicas de alto impacto como son Critical Care, Shock, Annals of Intensive Care, Scientific Report, Journal of Intensive Care Medicine, Revista Colombiana De Anestesiología Y Acta Colombiana De Cuidado Intensivo. También ha sido revisor par de algunas revistas de anestesiología y cuidado intensivo de alto impacto como son Critical Care, Journal of Clinical Monitoring Computing, Intensive Care Medicine Experimental, BMC Anesthesiology, BMJ open, Anaesthesiology Intensive Therapy, entre otros.

La trayectoria del doctor Alvarado puede ser revisada en los siguientes enlaces:

- <https://orcid.org/0000-0003-4320-3150>.
- https://scienti.minciencias.gov.co/cylac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0002095674#

Yenny Cárdenas es médica especialista en medicina crítica y cuidados intensivos de la Universidad del Rosario, docente de la Universidad de Los Andes, magister en educación médica y la jefa del departamento de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos de la Fundación Santa Fe de Bogotá. La doctora cuenta con amplia experiencia en estudios institucionales y extrainstitucionales.

Para ver las contribuciones de los investigadores consultar el GrupLAC: COLO124558



11. Cronograma de actividades

Actividades	Mes1	Mes2	Mes3-24	Mes25	Mes26
Planteamiento del proyecto	X				
Sometimiento Subdirección estudios clínicos		X			
Aprobación comité de Ética		X			
Registro de pacientes			X	X	
Análisis estadístico y resultados				X	
Escritura artículo científico				X	X

12. Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Honorarios Asesores	Fondos propios	\$ 5000000
Licencias de software adicional	FSFB	\$3000000
Administrativos	Fondos propios	\$2000000
Publicación	Fondos propios	\$1000000
TOTAL		\$11000000



El presupuesto será facilitado por la subdirección de estudios clínicos y el departamento de cuidado intensivo de la fundación santa fe de Bogotá.

El flujograma general de investigación puede revisarse en el **anexo 3**.

Referencias

1. Sunagawa K, Lowell Maughan W, Burkhoff D, Sagawa K. Downloaded from www.physiology.org/journal/ajpheart by $\text{\$}\{\text{individualUser}$ [Internet]. 2018. Available from: www.physiology.org/journal/ajpheart



2. Monge Garcia MI, Guijo González P, Saludes Orduña P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Messina A, et al. Dynamic Arterial Elastance During Experimental Endotoxic Septic Shock: A Potential Marker of Cardiovascular Efficiency. *Front Physiol.* 2020 Oct 2;11.
3. Kellum JA, Formeck CL, Kernan KF, Gómez H, Carcillo JA. Subtypes and Mimics of Sepsis. Vol. 38, *Critical Care Clinics*. W.B. Saunders; 2022. p. 195–211.
4. Doi K, Estenssoro E, Ferrer R, Hodgson C, Møller MH, Jacob S, et al. Bin Du 28 Charles Gomersall 31 Mark Nunnally 47 Charles L. Sprung 57 [Internet]. Vol. 49. 2021. Available from: www.ccmjournal.org
5. Guinot Pierre-Gregoire, Huette Pierre, Bouhemad Belaid, Abou-Arab Osama. A norepinephrine weaning strategy using dynamic arterial elastance is associated with reduction of acute kidney injury in patients with vasoplegia after cardiac surgery: A post-hoc analysis of the randomized SNEAD study. *Journal of Clinical Anesthesia* . 2023;88(111124):1–6.
6. Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. Vol. 46, *Journal of International Medical Research*. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 1303–10.
7. Organización Mundial de la Salud. Llamamiento de la OMS a la acción mundial contra la septicemia, causa de una de cada cinco muertes en el mundo. 2020.
8. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Vol. 104, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 573–85.
9. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac Vasoplegia Syndrome: Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. Vol. 349, *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015.
10. Guinot PG, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, et al. Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017 May 1;43(5):643–51.
11. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care.* 2015 Jan 19;19(1).
12. Persona P, Tonetti T, Valeri I, Pivetta E, Zarantonello F, Pettenuzzo T, et al. Dynamic Arterial Elastance to Predict Mean Arterial Pressure Decrease after Reduction of Vasopressor in Septic Shock Patients. *Life.* 2023 Jan 1;13(1).



13. Bar S, Levie F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2018 Sep 1;121(3):534–40.
14. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. 1997.
15. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnář P, Kasal E, Židková A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: A randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007 Feb 22;11(1).
16. Yogendran S, Asokumar B, Cheng DCH, Chung F. A Prospective Randomized Double-Blinded Study of the Effect of Intravenous Fluid Therapy on Adverse Outcomes on Outpatient Surgery [Internet]. 1995. Available from: <http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia>
17. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth*. 2002;88(1):65–71.
18. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):634–42.
19. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest*. 2000;117(6):1749–54.
20. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Jul 4];31(12):1643–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193330/>
21. Chemla D, Hé Bert J louis, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. 2023.
22. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):290–5.



23. Alvarado Sánchez JI, Amaya Zúñiga WF, Monge García MI. Predictors to Intravenous Fluid Responsiveness. Vol. 33, *Journal of Intensive Care Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2018. p. 227–40.
24. Nichols, Wilmer W; O'Rourke Michael F; Vlachopoulos C, Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries. Vol. 9, *Shock*. 2011. 456 p.
25. Monge García MI, Santos A, Diez Del Corral B, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, et al. Noradrenaline modifies arterial reflection phenomena and left ventricular efficiency in septic shock patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2018;47:280–6.
26. Monge García MI, Jian Z, Hatib F, Settels JJ, Cecconi M, Pinsky MR. Dynamic Arterial Elastance as a Ventriculo-Arterial Coupling Index: An Experimental Animal Study. *Front Physiol*. 2020;11(April):1–16.
27. Sunagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle *Am J Physiol*. 1983;5(245):H773–80.
28. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86(2):513–21.
29. Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N, Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N, et al. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;282:1041–6.
30. Zhou X, Pan W, Chen B, Xu Z, Pan J. Predictive performance of dynamic arterial elastance for arterial pressure response to fluid expansion in mechanically ventilated hypotensive adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 1;11(1).
31. Pinsky MR. Defining the boundaries of bedside pulse contour analysis: dynamic arterial elastance. *Crit Care*. 2011;15(1):120.
32. Bar S, Levie F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2018 Sep 1;121(3):534–40.
33. Bar S, Levie F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, et al. Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth* [Internet]. 2018;121(3):534–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.032>

Pg 54

Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fé de Bogotá.
Versión 4.1 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



34. Guinot PG, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care*. 2015 Jan;19(1):1–7.
35. García MIMIM, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Crit Care*. 2014 Nov;18(6):626.
36. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care*. 2011;15(1):R15.
37. Seo H, Kong YG, Jin SJ, Chin JH, Kim HY, Lee YK, et al. Dynamic Arterial Elastance in Predicting Arterial Pressure Increase After Fluid Challenge During Robot- Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Prospective Observational Study. *Medicine*. 2015 Oct;94(41):e1794.
38. Alvarado Sánchez JJ, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, Monge Garcia MI, Cruz Martínez LE. Unveiling the Significance of Dynamic Arterial Elastance: An Insightful Approach to Assessing Arterial Load in an Endotoxin Shock Model. *Shock*. 2023 Aug 30;
39. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gómez-Partida CA, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2023 Mar 13;27(1):110.



SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	3
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	3
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	NA
Protocol version	3	Date and version identifier	Supp. material 1
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	16
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	1
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	2
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	16
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	16

Introduction

Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	5
	6b	Explanation for choice of comparators	5
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	6
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	2

Methods: Participants, interventions, and outcomes

Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	7
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	7
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	8
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	8
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	9
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	8
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	10
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	12

1	Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	11 - 12
2				
3				
4	Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	12 - 13
5				
6				
7	Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)			
8				
9	Allocation:			
10				
11	Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	12
12				
13				
14				
15				
16	Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	12
17				
18				
19				
20				
21	Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	12
22				
23				
24	Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	12
25				
26				
27		17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	12
28				
29				
30				
31	Methods: Data collection, management, and analysis			
32				
33	Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	12 - 13
34				
35				
36				
37				
38				
39		18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	9
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

1	Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	Supp. material 1
2				
3				
4				
5	Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	13 - 14
6				
7				
8		20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	NA
9				
10		20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	Supp. material 1
11				
12				
13				
14	Methods: Monitoring			
15				
16	Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation why a DMC is not needed	14
17				
18				
19				
20				
21				
22		21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	14
23				
24				
25	Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	8
26				
27				
28	Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	13
29				
30				
31				
32	Ethics and dissemination			
33				
34	Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	14
35				
36				
37	Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	14
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				

1	Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	14
2				
3				
4		26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	NA
5				
6				
7	Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	15
8				
9				
10	Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	16
11				
12				
13	Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	16
14				
15				
16				
17	Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who may suffer harm from trial participation	NA
18				
19				
20	Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	15
21				
22				
23				
24				
25		31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	15
26				
27		31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	NA
28				
29	Appendices			
30				
31	Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	Supp. material 4
32				
33				
34	Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	NA
35				
36				

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons “Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported” license.

PICO strategy

P: Patients with the following characteristics:

- ≥ 18 years of age.
- Admitted to the Intensive Care Unit
- Septic shock according to the Sepsis-3 criteria
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ≥ 4 .
- Monitored with a transpulmonary thermodilution monitor.
- Hypotension requiring vasopressor (norepinephrine exclusively) support to maintain a MAP ≥ 65 mmHg.
- Vasopressor support duration ≥ 4 hours.
- Mechanical ventilation requirement.

I: The experimental intervention is vasopressor support weaning based on dynamic arterial elastance.

C: The comparison intervention is vasopressor support weaning based on mean arterial pressure.

O: Main outcome: Duration of vasopressor support administration

Secondary outcomes:

- The cumulative dose of norepinephrine.
- The cumulative fluid dose administered during vasopressor weaning.
- The arterial lactate concentrations before and after weaning.
- The incidence of acute renal failure.
- The length of hospital stay.
- The length of ICU stay.

- Mortality.
- The need for renal replacement therapy.
- The incidence of adverse events.

Evaluation of Dynamic Arterial Elastance Efficacy and Safety during Vasopressor Support Weaning in Septic Shock Patients: A Randomized Controlled Trial Protocol: Case report form

Fundación Santa Fe de Bogotá, Department of Critical Medicine and Intensive Care

1. Identification of the patient in the study

2. Group assigned by randomization

Mark only one oval.

☐ EaDyn (intervention)

☐ MAP (control)

3. Inclusion criteria (check all those applying)

Check all that apply.

☐ Patient over 18 years old

☐ Septic shock patients defined according to the third international consensus of sepsis as patients who clinically present vasopressor support requirement to maintain a MAP $\geq$ 65 mmHg or a lactate level $\geq$ 2 mmol/L in the absence of hypovolemia

☐ SOFA score of $\geq$ 4 points

☐ Patients requiring vasopressor support for a period of 4 hours or more

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

4. Exclusion criteria (check all applicable)

Check all that apply.

- ☐ Pregnant women
- ☐ Hemodynamically unstable cardiac arrhythmias
- ☐ Treatment with another vasopressor other than noradrenaline or inotropic support requirement
- ☐ Patients with right heart failure
- ☐ Patients diagnosed with cirrhosis of the liver
- ☐ Patients who have received renal and/or hepatic transplantation
- ☐ Patients with a high probability of mortality in 24 hours defined according to medical criteria

5. Age (years)

6. Weight (Kg)

7. Diagnosis according to ICD-10

8. **Intensive inpatient care unit**

Mark only one oval.

- ☐ Surgical unit
- ☐ Neurological unit
- ☐ Sepsis / respiratory unit
- ☐ Cardiovascular
- ☐ Burn unit

9. **SOFA score at start of vasopressor support**

10. **Dose of noradrenaline at study inclusion (mcg/kg/min)**

11. **Total, noradrenaline infusion duration (hours)**

12. **Total, of noradrenaline administered (mg)**

13. **Total, of liquids administered (mL/kg/h)**

14. Hypotension during weaning (MAP < 50 mmHg)

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

15. Death

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

16. Stay in ICU (time when the patient is without vasopressor and ventilatory support, days)

17. Stay in hospital (time at which doctor gives the order in the medical history of discharge, days)

Variables to be taken daily

DAY 1

18. Duration of NE (h)

19. Dose of NE (mg)

20. **Administered liquids (mL)**

21. **Diuresis (mL)**

22. **Balance of liquids (mL)**

23. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 2

24. **Duration of NE (h)**

25. **Dose of NE (mg)**

26. **Administered liquids (mL)**

27. **Diuresis (mL)**

28. **Balance of liquids (mL)**

29. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 3

30. **Duration of NE (h)**

31. **Dose of NE (mg)**

32. **Administered liquids (mL)**

33. **Diuresis (mL)**

34. **Balance of liquids (mL)**

35. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 4

36. Duration of NE (h)

37. Dose of NE (mg)

38. Administered liquids (mL)

39. Diuresis (mL)

40. Balance of liquids (mL)

41. Blood products

Variables to be taken daily

DAY 5

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

42. **Duration of NE (h)**
-
-
-
-
-
43. **Dose of NE (mg)**
-
-
-
-
-
44. **Administered liquids (mL)**
-
-
-
-
-
45. **Diuresis (mL)**
-
-
-
-
-
46. **Balance of liquids (mL)**
-
-
-
-
-
47. **Blood products**
-
-
-

Variables to be taken daily

DAY 6

48. **Duration of NE (h)**
-
-
-
-
-
49. **Dose of NE (mg)**
-
-
-
-
-

50. **Administered liquids (mL)**

51. **Diuresis (mL)**

52. **Balance of liquids (mL)**

53. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 7

54. **Duration of NE (h)**

55. **Dose of NE (mg)**

56. **Administered liquids (mL)**

57. **Diuresis (mL)**

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

58. **Balance of liquids (mL)**

59. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 8

60. **Duration of NE (h)**

61. **Dose of NE (mg)**

62. **Administered liquids (mL)**

63. **Diuresis (mL)**

64. **Balance of liquids (mL)**

65. **Blood products**

Variables to be taken daily

DAY 9

66. Duration of NE (h)

67. Dose of NE (mg)

68. Administered liquids (mL)

69. Diuresis (mL)

70. Balance of liquids (mL)

71. Blood products

Variables to be taken daily

DAY 10

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

72. **Duration of NE (h)**

73. **Dose of NE (mg)**

74. **Administered liquids (mL)**

75. **Diuresis (mL)**

76. **Balance of liquids (mL)**

77. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

Variables that change in the three points of measurment

At the beginning of administration of Noradrenaline

78. **SOFA score**

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2024-086388 on 7 August 2024. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on June 11, 2025 at Agence Bibliographique de l'Enseignement Supérieur (ABES). Protected by copyright, including for uses related to text and data mining, AI training, and similar technologies.

79. **Heart rate**

80. **MAP**

81. **Central venous pressure**

82. **Cardiac index (CI)**

83. **Saline solution administered (mL)**

84. **Albumin (mL)**

85. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

86. **Albumin (mL)**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

87. **Dose of noradrenaline (mg)**

88. **Lactate (mmol/L)**

89. **Venous saturation**

90. **Diuresis (mL)**

Variables that change in the three points of measurment

At the beginning of the weaning of vasopressor support

91. **SOFA score**

92. **Heart rate**

93. **MAP**

94. **Central venous pressure**

95. **Cardiac index (CI)**

96. **Saline solution administered (mL)**

97. **Albumin (mL)**

98. **Blood products**

Mark only one oval.

☐ Yes

☐ No

99. **Albumin (mL)**

100. **Dose of noradrenaline (mg)**

101. **Lactate (mmol/L)**

102. **Venous saturation**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

103. **Diuresis (mL)**

Variables that change in the three points of measurment

At the end of weaning vasopressor support

104. **SOFA score**

105. **Heart rate**

106. **MAP**

107. **Central venous pressure**

108. **Cardiac index (CI)**

109. **Saline solution administered (mL)**

110. **Albumin (mL)**

111. **Blood products***Mark only one oval.*☐ Yes☐ No112. **Albumin (mL)**

113. **Dose of noradrenaline (mg)**

114. **Lactate (mmol/L)**

115. **Venous saturation**

116. **Diuresis (mL)**

This content is neither created nor endorsed by Google.

Google Forms



Consentimiento informado proyecto de investigación “Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá”.
Hoja informativa para pacientes y familiares

Título del estudio	Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá.
Nombre del Investigador Principal	Jorge Iván Alvarado-Sánchez
Teléfono de contacto con el investigador	6030303 ext. 5889
Nombre de la Institución de Investigación	Fundación Santa Fe de Bogotá
Dirección de la Institución de Investigación	Calle 119A No.7-49, Cuarto piso torre de expansión UCI adultos
Versión y fecha del consentimiento	Versión 3.0 del 29 de enero de 2024
Número codificado del participante	

La Fundación Santa Fe de Bogotá y el Departamento de Cuidado Intensivo le extienden una cordial invitación para participar como voluntario en una investigación que se está llevando a cabo en la institución. El proyecto consta en evaluar la eficacia de una innovadora estrategia de retirada de soporte vasopresor en pacientes con choque séptico. Los vasopresores son medicamentos que elevan la presión arterial en situaciones de choque y se retiran cuando el paciente logra mantener la presión arterial de manera autónoma.

Este documento de Consentimiento Informado tiene como objetivo proporcionar la información necesaria para ayudarle a tomar una decisión sobre su participación en el



Fundación
Santa Fe de Bogotá

proyecto de investigación. Por favor, lea con atención la información presentada. Si alguna parte de este documento no le resulta clara o si tiene alguna pregunta, no dude en solicitar aclaraciones en cualquier momento a los miembros del Grupo de Investigación del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, cuya información de contacto se detalla al final de este documento.

Si el candidato no se encuentra en condiciones físicas para firmar el consentimiento informado, este podrá ser diligenciado y firmado por un familiar o representante legal.

1. NATURALEZA Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo se encuentra realizando un estudio que compara dos grupos de pacientes de la UCI. Estos pacientes tienen en común encontrarse padeciendo de una condición clínica denominada choque séptico (es decir, presentan una infección grave por una bacteria que requiere de medicamentos para que la persona pueda mantener la presión arterial normal del cuerpo, denominado vasopresor). La severidad de esta enfermedad se mide mediante una escala denominada SOFA (la cual le da un puntaje a cada persona dependiendo de los resultados en sus exámenes de sangre). Estas personas, van a ser inicialmente separadas en dos grupos de manera aleatoria (el azar utilizado equivale a lanzar una moneda al aire) para determinar con que estrategia se van a quitar los medicamentos especiales para mantener la presión arterial normal.

Una de las estrategias se denomina **elastancia arterial dinámica**, definida como una medida de la capacidad de las arterias de nuestro cuerpo para adaptarse y mantener la estabilidad de la presión sanguínea cuando el corazón bombea sangre. Este parámetro se utilizará en uno de los grupos para retirar paulatinamente el vasopresor.

Para el otro grupo, se utilizará la **presión arterial media**, la cual se define como un promedio de la fuerza con la que la sangre fluye por las arterias. Este valor se utilizará en el segundo grupo para retirar paulatinamente el vasopresor.

La determinación de discontinuar el medicamento vasopresor estará a cargo del equipo médico responsable de su cuidado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

2. ¿CÓMO PUEDO PARTICIPAR?

Para participar, debe ser mayor de 18 años, tener diagnóstico de choque séptico según los criterios clínicos, y tener un puntaje SOFA igual o mayor a 4. Además, el candidato debe haber estado en soporte vasopresor durante al menos 4 horas.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

3. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS VENTAJOSOS PARA EL SUJETO

No hay tratamientos alternativos específicos para el retiro del medicamento vasopresor en pacientes con choque séptico. Su participación en este estudio contribuirá al avance del conocimiento médico en este campo.

4. DURACIÓN ESPERADA DE PARTICIPACIÓN Y NÚMERO DE SUJETOS

El número total de participantes en esta investigación será de 114. La participación suya o de su familiar finalizará una vez se logre el retiro del medicamento vasopresor.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Se realizará un monitoreo continuo de los signos vitales, que incluye electrocardiogramas (un examen no invasivo que nos ayuda a mirar la actividad eléctrica de su corazón), pulsioximetría (la medición de la concentración de oxígeno en su sangre medido en el dedo con un sensor especial), toma presión arterial invasiva (consiste en insertar un catéter como los que usan para canalizar y colocar líquidos pero con la diferencia que este nos ayuda a saber con mayor exactitud la presión arterial) y medición del gasto cardíaco (medición de la función del corazón). La decisión de retirar el soporte vasopresor será tomada por el equipo médico a cargo.

6. MANEJO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS OBTENIDAS:

Las muestras que le sean tomadas serán aquellas dictadas por su medico tratante en la Unidad de Cuidado Intensivo. Para esta investigación, no se realizara la toma de muestras biológicas o su estudio de ninguna manera.

7. ¿QUÉ SE ESPERA DE SU PARTICIPACIÓN?

Se espera que participe y colabore en el desarrollo del estudio, siguiendo las instrucciones del equipo médico.

8. QUÉ PASARÁ AL FINAL DEL ESTUDIO:

Una vez sea descontinuado el medicamento vasopresor, no recopilaremos mas datos de usted puesto que hasta ahí llega nuestro interés investigativo. Seguirá recibiendo su atención médica de rutina.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



9. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

La participación suya /de su familiar no conlleva riesgo de presentar eventos adversos adicionales a la condición clínica de base (choque séptico e infección grave). En caso de presentar algún evento relacionado con la enfermedad, el paciente será atendido inmediatamente y retirado del estudio.

10. RIESGOS Y BENEFICIOS

Para usted/su familiar no hay beneficios ni riesgos para su salud asociados con esta investigación. La participación contribuye al avance médico en este campo.

11. ¿QUÉ MÁS NECESITA SABER ANTES DE DECIDIR PARTICIPAR?

Usted recibirá una copia de este formato de Consentimiento Informado, consérvela en un lugar seguro y utilícela como información y referencia durante todo el desarrollo del estudio. Esta investigación se llevará a cabo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud. Este documento fue revisado y aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá y cumple con todos los requerimientos metodológicos y éticos para ser desarrollado.

12. PUEDEN EXISTIR RAZONES POR LAS CUALES USTED NO PUEDA PARTICIPAR:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. No está obligado a participar y puede retirar su participación en cualquier momento sin que esto implique sanciones ni la pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Si decide abandonar el estudio antes de la última visita del estudio, infórmelo al médico del estudio y siga sus instrucciones.

13. COMPENSACIÓN

Usted/su familiar no recibirá ningún tipo de compensación económica por parte de la Fundación Santa Fe de Bogotá o el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Asimismo, los investigadores del Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá no recibirán ninguna compensación económica por realizar esta investigación.

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



14. QUÉ OCURRIRÁ SI DECIDE NO PARTICIPAR O SI CAMBIA DE IDEA

La participación en este estudio es totalmente voluntaria, usted / su familiar no está obligado a participar, puede retirarse en cualquier momento sin justificar su decisión, sin sufrir ninguna sanción o detrimento en la atención por parte de su médico ni de la Institución.

15. CRITERIOS DE RETIRO

El investigador principal podrá terminar la participación del paciente en el estudio sin necesidad de pedir su consentimiento bajo las siguientes condiciones: En primer lugar, la presencia de eventos adversos graves relacionados con la infección grave. El estudio no representa riesgo alguno adicional.

16. CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE DATOS:

El investigador asegurará la confidencialidad de su historia clínica, en la cual no se identificará al sujeto, se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, utilizando códigos según las leyes colombianas 1581 de 2012 y 1266 de 2008 lo permitan y no serán accesibles públicamente.

El centro del estudio registrará información personal básica sobre usted, como su nombre, información de contacto, sexo, estatura, peso y origen racial, así como también información sobre sus antecedentes médicos y los datos clínicos recopilados acerca de su participación en el estudio. Todo el personal de investigación con acceso a sus registros está obligado a respetar su confidencialidad en todo momento.

Para garantizar su privacidad, no se incluirá su nombre ni ninguna otra información que lo identifique directamente en los registros o las muestras entregados para los fines de la investigación. Los únicos que podrán vincular este código con su nombre son el médico del estudio y el personal autorizado, quienes podrán hacerlo mediante una lista que se conservará de forma segura en el centro de investigación.

Usted tiene derecho a revisar la información personal, a solicitar cambios. Si decide retirarse del estudio, los datos recopilados hasta ese momento podrán seguir procesándose, junto con otros datos recopilados como parte del estudio.



Fundación
Santa Fe de Bogotá

17. QUIÉNES PUEDEN CONTESTAR SUS PREGUNTAS:

En caso de presentar dudas respecto al proyecto, se puede contactar al Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá:

Investigador principal: Dr. Jorge Iván Alvarado Sánchez

Telefono: (601) 6030303 Ext. 5889

Dirección: Carrera 7 # 117 – 15, Cuarto piso torre de expansión Unidad de Cuidados Intensivos – Adultos)

Si usted tiene alguna duda o si cree que sus derechos han sido vulnerados, puede comunicarse con el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá:

Telefono: 6030303 Ext 5402

Correo: comiteinvestigativo@fsfb.org.co

Dirección: Calle 119ª # 7 – 49

18. PUBLICACIÓN DE RESULTADOS:

Los resultados del estudio ya sean positivos, negativos o inconclusos, serán publicados por de acuerdo con las normativas éticas (Declaración de Helsinki Artículo 36) y resolución 1581 de 1993.

Consentimiento informado estudio “Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá”.

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

19.DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo: _____ con tipo de documento: cédula de ciudadanía (), cédula de extranjería (), pasaporte (), No. _____ en calidad de paciente () o representante legal () de: _____ con tipo de documento: cédula de ciudadanía (), cédula de extranjería (), pasaporte () No. _____ declaró que, al firmar este consentimiento informado, certifico todos los siguientes puntos:

- He leído (o me han leído) este formulario de consentimiento informado en su totalidad y he recibido explicaciones sobre lo que me van a hacer y lo que se me pide que haga. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y entiendo que puedo hacer otras preguntas sobre este estudio en cualquier momento.
- He recibido una copia de este formulario de Informe de Consentimiento que puedo guardar como referencia.
- Acepto que mi información personal confidencial esté disponible para su revisión por el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá, cualquier autoridad de salud, institución o entidad gubernamental asignada a esta tarea en este país o en otro país donde se esté considerando la aprobación del procedimiento o tratamiento del estudio, o, en su caso, por el Comité de Revisión Institucional o el Comité de Ética correspondiente al estudio.
- Autorizo que el investigador tenga acceso a los registros médicos del hospital en cualquier momento durante el periodo del estudio.
- Autorizo al investigador a procesar mis datos del estudio.
- Entiendo que tengo la libertad de retirarme del estudio en cualquier momento, sin justificar mi decisión y sin afectar la atención médica que reciba, o que también el investigador puede retirarme por alguna razón en protección a mi seguridad.
- Entiendo que todos los datos personales serán codificados.



Fundación
Santa Fe de Bogotá

- Entiendo que los resultados cualesquiera que sean serán publicados por el Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Fundación Santa Fe de Bogotá.
- Acepto voluntariamente participar en este estudio.

Nombres y apellidos del participante: _____

Documento de identificación: _____

Firma del participante: _____

Fecha: ____/____/____, Hora: ____:____

Dirección de residencia: _____

Nombre del representante: _____

Documento identificación: _____

Firma del representante: _____

Fecha: ____/____/____, Hora: ____:____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Nombre del testigo No. 1: _____

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

Documento identificación: _____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Nombre del testigo No. 2: _____

Documento identificación: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

Firma: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Por la presente certifico que he informado detalladamente a esta/s persona/s sobre el proyecto.

Si alguna información adicional surge durante el proyecto, de modo que pudiera afectar al consentimiento dado por el representante, le informaré de manera oportuna.

Nombre del investigador: _____

Documento identificación: _____

Firma del investigador: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: ____:____

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>



Fundación
Santa Fe de Bogotá

Firma recibido copia del consentimiento informado

Nombre:

Fecha: __/__/__ Hora: __:__

Consentimiento informado estudio "Evaluación de la Efectividad y Seguridad de la Elastancia Arterial Dinámica en el Destete de Soporte Vasopresor en Pacientes con Choque Séptico: Un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado en la Fundación Santa Fe de Bogotá".

Fundación Santa Fe de Bogotá

Versión 3.0 del 11 de marzo de 2024

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>