BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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: jialvarados@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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

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 ≥ 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.

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

	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 ≥ 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 cardiacas que provoquen inestabilidad hemodinámica. • Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico. • Falla cardiaca 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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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 presento una asociación en empeoramiento de los parámetros de perfusión (diuresis, concentración sérica de lactato, $ScvO_2$ 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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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 "Haemastricks" 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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

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 Fréderic Cournand (1895 - 1988= y Dickinson W. Richards (1895 - 1973) en 1940, lo cual les otorgó el permio 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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

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 cardiaca y vascular dado por depresión central de la actividad miocárdica y el fallo en la función del musculo liso. El mecanismo mediante el cual se producen los mediadores proinflamatorios es, inicialmente, el aumento de la transcripción del factor nuclear kappa B (NFκB) 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 NFκB 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 cardiaco 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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

ideal debido a sus propiedades simpaticomiméticas sobre los receptores α1 y β1 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 β1 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

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 una 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.

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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 ≥ 4, que tienen TDTP (termodilución transpulmonar).
- I: Uso de elastancia arterial dinámica como herramienta para el destete de norepinefrina.

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

- 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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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

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 $\pm$ 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):

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

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

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

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

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

$$n_0 = 12.3 * 4761/576$$

$$n_0 = 102.3$$

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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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 ≥ 70 mmHg	Mantener PAM ≥ 70 mmHg (en grupo de intervención, es un parámetro de seguridad)
Criterio de EaDyn	No aplica	EaDyn ≥ 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:**

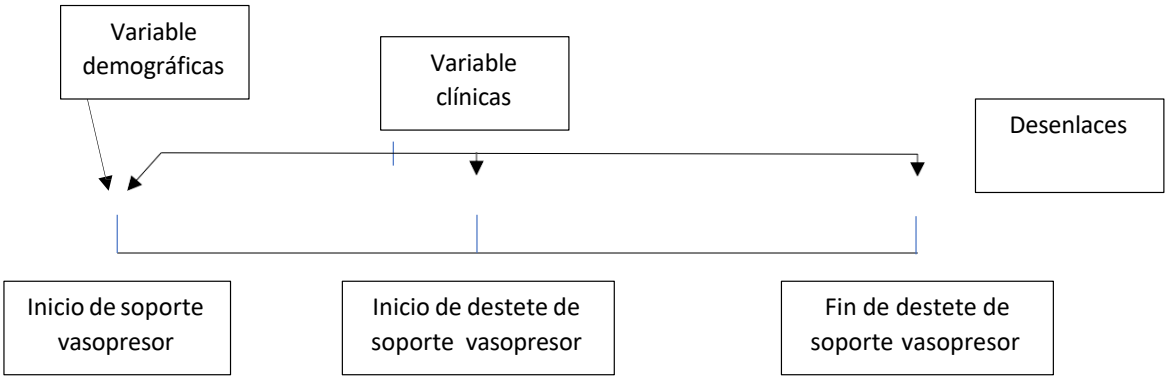
- ***Desenlace principal:*** duración del soporte vasopresor, definido como el intervalo de tiempo en horas desde el inicio del soporte vasopresor y su retiro.
- ***Desenlaces secundarios:*** dosis acumulada de vasopresor, días de estancia hospitalaria general, días de estancia en UCI, falla renal aguda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

7.6. **Mediciones:**

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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 cardiaco, 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 cardiaco (IC) se calculará como el GC dividido por el área de superficie corporal total. La EaDyn (dinámica de la elastancia arterial) se

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

definirá como la diferencia entre la presión de pulso arterial (PPA) y la variabilidad del volumen sistólico (VS) (PPA/ΔVS) 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 cardiacas que provoquen insetabilidad hemodinámica.
- Tratamiento con otro vasopresor o inotrópico.
- Falla cardiaca 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:

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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 cardiacas, 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 cardiaca (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 perdidas 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:**

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

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:**

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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.

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

	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 maxima	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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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/ΔVS)	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.

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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 el 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:

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.

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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

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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

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.

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:**

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

- 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 almacenaran 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

Alvarado Sánchez JI, *et al. BMJ Open* 2024; 14:e086388. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086388

BMJ Publishing Group Limited (BMJ) disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on this supplemental material which has been supplied by the author(s)

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.

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, 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; Vlachlopoulos 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, 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.

33. 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 [Internet]. 2018;121(3):534–40. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.032

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.