

FLUIDOTERAPIA GUIADA CON PICCO EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO

**Trabajo de Investigación para optar a los 12 créditos del
programa de Doctorado del Departamento de Cirugía**



Autora: Adriana Bataller Bassols

Directora: Dra. Míriam de Nadal Clanchet

Co-Director: Dr. Manel Armengol Carrasco



Barcelona, Junio del 2010

Hospital Vall d'Hebron

Agradecimientos:

- Quiero agradecer muy especialmente a la Dra. Miriam de Nadal, por su gran dedicación, su experiencia, paciencia y sus innumerables consejos que han hecho posible la realización de este trabajo y que sin su ayuda no hubiera sido posible.
- Al Dr. Marcos de Miguel, por la gran ayuda recibida en los aspectos estadísticos del trabajo.
- A la Dra. Maria Antonia Poca, por la ayuda recibida en la elaboración de los gráficos.
- A la Dra. Àngels Camps, Dra. Pilar Tormos, Dra. Mª Rosa Sala, Dra. Ana Rodríguez Tesouro y Dr. Alfons Gómez y a todos los residentes del servicio de Anestesiología por su inestimable colaboración en la recogida de datos.
- Agradecer especialmente al personal de enfermería de la Unidad de Reanimación Postquirúrgica (URPQ) del Área General del Hospital Vall d'Hebron. El trabajo realizado cada día de forma meticulosa y profesional ha sido básico en la obtención posterior de los datos en los que se ha basado este estudio.
- A todos los pacientes que confiaron su bienestar en nosotros y que sin ellos no seríamos capaces de seguir mejorando.
- Finalmente me gustaría agradecer a mi familia y especialmente a mi pareja por el apoyo recibido en todos estos meses de trabajo.

ÍNDICE:

	Página
Abreviaturas	
1. <u>Introducción</u>	2
2. <u>Revisión y Actualización bibliográfica</u>	4
2.1. Sepsis, Shock séptico y fallo multiorgánico	
2.2. Fisiopatología de la Sepsis	
2.3. Tratamiento del Shock séptico	
2.4. Sistema PICCO®	
2.5. Fluidoterapia en el Shock séptico	
2.6. Síndrome distres respiratorio agudo (SDRA) en el paciente con Shock séptico. Influencia de la fluidoterapia	
2.7. Agua extravascular pulmonar (EVLW) y Síndrome distres respiratorio agudo (SDRA)	
3. <u>Objetivos del trabajo</u>	23
4. <u>Material y métodos</u>	24
4.1. Diseño, población y muestra	
4.2. Protocolo de tratamiento	
4.3. Protocolo de ventilación mecánica	
4.4. Monitorización y determinaciones analíticas	
4.5. Monitorización con el Sistema PICCO®	
4.6. Protocolo de estudio	
4.7. Recogida de datos	
4.8. Variables a estudio	
4.9. Análisis estadístico	
5. <u>Resultados</u>	37
5.1. Variables demográficas y clínicas	
5.2. Variables hemodinámicas	
5.3. Relación del agua extravascular pulmonar (EVLWI) con la precarga (GEDI) y la oxigenación (PaFi)	
5.4. Resultados de la aplicación del algoritmo	
5.5. Relación del agua extravascular pulmonar (EVLWI) con la precarga (GEDI) y la oxigenación (PaFi)	
5.6. Días de estancia y mortalidad: relación con el agua xtravascular pulmonar (EVLWI)	
6. <u>Discusión</u>	45
7. <u>Conclusiones</u>	50
8. <u>Bibliografía</u>	51

ABREVIATURAS:

- **PICCO:** pulse contour cardiac output.
- **PVC:** presión venosa central.
- **TAM:** tensión arterial media.
- **TAS:** tensión arterial sistólica.
- **CO:** gasto cardíaco. **CI:** gasto cardíaco indexado por superficie corporal.
- **GEDV:** volumen global telediastólico. **GEPI:** GEDV indexado por superficie corporal.
- **ITBV:** volumen de sangre intratorácica. **ITBVI:** ITBV indexado por superficie corporal.
- **EVLW:** agua extravascular pulmonar. **EVLWI:** EVLW indexado por superficie corporal.
- **ITBV:** volumen de sangre intratorácica.
- **SOFA:** sequencial organ failure assessment.
- **SvcO₂:** saturación venosa central de oxígeno.
- **SSC:** surviving sepsis campaign.
- **EGDT:** Early goal direct therapy.
- **VO₂:** consumo de oxígeno.
- **DO₂:** aporte de oxígeno.
- **SDRA:** síndrome distres respiratorio agudo.
- **LPA:** lesión pulmonar aguda.
- **VVS:** variabilidad del volumen sistólico.
- **VPP:** variabilidad del pulso de presión.
- **RVS:** resistencias vasculares sistémicas.
- **PaO₂:** presión arterial de oxígeno.
- **FiO₂:** fracción inspirada de oxígeno.
- **PAFI:** índice de oxigenación. PAFI: PaO₂/FiO₂.
- **FMO:** fallo multiorgánico.
- **APACHE II:** acute physiology and chronic health evaluation.
- **PEEP:** presión positiva al final de la espiración.

1. INTRODUCCIÓN:

La Sepsis es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo y la causa más frecuente de muerte en pacientes en Unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias.¹ En España la incidencia de Sepsis severa es de 104 casos por 100.000 habitantes por año con una mortalidad del 20,7% y la incidencia de Shock séptico es de 31 casos por 100.000 habitantes por año con una mortalidad del 45,7%.^{2,3}

La Sepsis severa y el Shock séptico presentan una primera fase (primeras seis horas) caracterizada por una profunda hipovolemia, causada entre otros factores por la fiebre, la vasodilatación, la trasudación de fluidos del espacio intravascular a los tejidos y la reducción de la ingesta. El tratamiento de la hipovolemia es uno de los principios de la resucitación inicial de la sepsis severa y su tratamiento inicial es mediante la infusión de líquidos endovenosos, los cuales aumentaran el volumen intravascular, la perfusión tisular, evitando el fallo multiorgánico y aumentando la supervivencia.⁴⁻⁷ La segunda fase del Shock séptico se conoce con el nombre de sepsis reanimada;⁷ la fluidoterapia en esta fase puede seguir resultando beneficiosa pero a menudo resulta inefectiva en términos de aumentar la perfusión tisular. Si seguimos insistiendo, no solo será inefectiva sino que puede provocar edema en distintos órganos e incrementar el agua extravascular pulmonar (EVLW) favoreciendo la aparición del síndrome distres respiratorio agudo (SDRA). Varios estudios han demostrado correlación entre un balance positivo de líquidos y un aumento de mortalidad en el SDRA asociado a la Sepsis y se recomienda ajustar la fluidoterapia en la fase de sepsis reanimada para minimizar la aparición y la gravedad de este fallo respiratorio.⁷⁻⁹

La monitorización hemodinámica no invasiva con el sistema PICCO® (*Pulse cardiac contour output*) permite determinar parámetros volumétricos por termodilución transpulmonar simple, entre ellos el EVLW a pié de cama del paciente. Los parámetros derivados del sistema PICCO® se han demostrado mejores indicadores de la precarga y del estado intravascular que los

parámetros de presión, permitiendo optimizar el tratamiento y la reposición volémica de los pacientes con Shock séptico.^{5,10-13} Además el EVLW se ha relacionado directamente con los días de ventilación mecánica y la mortalidad de estos pacientes.^{8,9}

A pesar que existen en la literatura guías de tratamiento basado en objetivos para la resucitación en la primera fase de la sepsis,⁴ en la actualidad no existen estudios sobre el manejo guiado para la administración de fluidos en la segunda fase. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de los parámetros del PICCO (Volumétricos y el EVLW) como guía para la administración de fluidos en las primeras 48 horas del Shock séptico en pacientes postoperados con Shock séptico.

2. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA:

2.1 Sepsis, Shock séptico y fallo multiorgánico

La incidencia de Sepsis está aumentando, a un ritmo de 8,7% anual en Europa y EUA y se espera que lo siga haciendo.^{2,14,15} Este aumento en la incidencia de la Sepsis se ha relacionado con el aumento de edad en la población, la generalización de procedimientos invasivos, fármacos quimioterápicos e inmunosupresores y enfermedades que causan inmunosupresión como la diabetes o la insuficiencia renal. A pesar que los avances terapéuticos en los últimos años han reducido la letalidad de la sepsis, su cada vez mayor incidencia hace que el número de muertos por esta enfermedad esté aumentando.^{2,15} Aproximadamente 150.000 personas mueren al año en Europa y más de 200.000 mueren al año en Estados Unidos (EUA).¹

De acuerdo a la Conferencia de Consenso celebrada en el 2001, se definió la sepsis como un espectro continuo de gravedad en el que el enfermo infectado puede evolucionar por las siguientes fases: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)- Sepsis- Sepsis Severa y Shock séptico, teniendo cada uno una morbilidad y mortalidad superior a la anterior. Las definiciones propuestas para las diferentes fases de la sepsis fueron las siguientes¹⁶:

- **SIRS:** es una respuesta inflamatoria del organismo en respuesta a la infección. La infección es el proceso patológico secundario a la invasión del tejido, líquido o cavidad normalmente estéril por microorganismos patógenos. Los criterios diagnósticos de SIRS son cuando un paciente tiene dos o más de los siguientes signos¹⁶:

- Temperatura corporal > 38 °C o < 36 °C.
- Frecuencia cardíaca > 90 x'.
- Frecuencia respiratoria > 20 x' o PaCO₂ < 32 mmHg.
- Leucocitos > 12.000 cel/μl o < 4000 cel/ o bandas > 10%.

- **SEPSIS**: es un SIRS debido a una infección documentada, clínica y/o microbiológicamente. Los criterios diagnósticos de la sepsis son¹⁶:
 - Infección documentada o sospechada
 - Parámetros generales: fiebre, hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración del estado mental, aparición de edemas e hiperglucemia.
 - Parámetros inflamatorios: leucocitosis, leucopenia, desviación izquierda y elevación proteína C activa.
 - Parámetros hemodinámicos: hipotensión arterial, desaturación venosa central de oxígeno, índice cardíaco elevado y parámetros de disfunción de órganos (PAFFI < 300, oliguria, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, prolongación tiempos de la coagulación...).
 - Parámetros de perfusión tisular: hiperlactacidemia, relleno capilar lento y livideces.
- **SEPSIS SEVERA**: sepsis con disfunción de los órganos asociado a la sepsis.¹⁶
- **SHOCK SÉPTICO**: hipotensión debida a la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia), disfunción de órganos o la necesidad de drogas vasoactivas para el mantenimiento de la tensión arterial. Los criterios diagnósticos de hipotensión en sepsis son: tensión arterial sistólica (TAS) menor de 90 mmHg, tensión arterial media (TAM) menor a 60 mmHg o una reducción de la TAS mayor 40 mmHg de su basal a pesar de la administración de un volumen adecuado para la resucitación, sin existir otras causas de hipotensión¹⁶.

Además de estos estadios de la sepsis, existe un sistema de valoración de la disfunción de órganos: el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Es un sistema sencillo, diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo. En él se valoran la

función de seis órganos: cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico y neurológico con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4 (Ver Tabla 1). La máxima puntuación es 24 y la mínima 0. La aplicación evolutiva del SOFA, permite hacer un seguimiento de la afectación orgánica del paciente y valorar las medidas terapéuticas aplicadas.^{17,18}

Tabla 1: Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaFi (mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creat(mg/dl)/diuresis	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ó <500ml/día	≥5 ó <200ml/día
Hepático: Bilirrubina(mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	≥12
Cardiovascular	No hipotensión	TAM <70	DPM≤5µg/kg/l ó DBT	DPM>5µg/kg/l ó NAD≤0,1µg/kg/l	DPM>15µg/Kg/l ó NAD>0,1µg/kg/l
Hematológico: Plaquetas (x10E ⁹ /L)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

PaFi: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; Creat: creatinina; TAM: presión arterial media; NAD: Noradrenalina; DPM: Dopamina

2.2 Fisiopatología de la Sepsis

La sepsis es una reacción defensiva del organismo a la invasión sanguínea de microorganismos o de sus toxinas. Dicha invasión del torrente circulatorio determina una lesión endotelial diseminada a través de una respuesta inflamatoria sistémica desencadenada y perpetuada por los mediadores biológicos liberados (Teoría de Thomas Lewis).¹

Las endotoxinas y otras moléculas bacterianas desencadenan una respuesta generalizada que involucra la inmunidad innata y los sistemas humoral y celular, con la generación subsiguiente de múltiples mediadores proinflamatorios. Estos mediadores proinflamatorios estimulan la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y en los neutrófilos,

facilitando la adherencia de neutrófilos al endotelio vascular con la consiguiente disfunción endotelial provocando hipoperfusión e hipoxemia tisular, la disfunción de múltiples órganos (FMO) y la muerte.^{1,4,19}

El Shock séptico no se trata solo de un shock distributivo, sino que también existe hipovolemia y disfunción miocárdica:

- La hipovolemia. Varios factores explican la hipovolemia en el Shock séptico: el déficit de volumen previo por falta de ingesta, por fiebre, por vómitos etc.; la vasodilatación del territorio asplácnico y vasodilatación periférica produciendo una reducción del retorno venoso; la pérdida de volemia por la aumentada permeabilidad microvascular y el secuestro extravascular de líquido.
- La disfunción miocárdica. Aparece en la fase inicial y afecta a los dos ventrículos. Está provocada por diferentes mediadores humorales, especialmente la sustancia depresora del miocardio (SDM). Inicialmente se observa una disminución de la compliance diastólica, posteriormente dilatación biventricular y disminución de la fracción de eyección. Esta disfunción ventricular se soluciona en 7-10 días.¹⁹

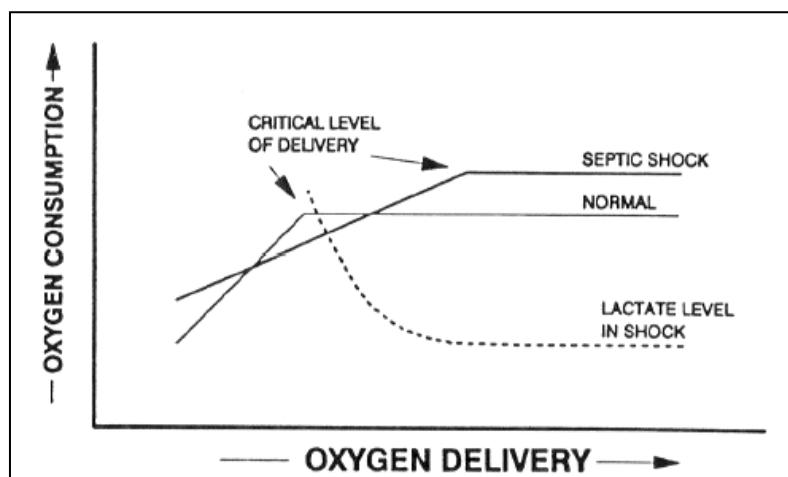
A pesar del elevado gasto cardíaco, aparecerá hipoxia tisular (hiperlactacidémia, acidosis metabólica, saturación venosa central de oxígeno (SvO_2) baja) favorecida por:

- Alteraciones en la microcirculación: por microtrombosis, edema tisular, pérdida de la regulación vascular etc.
- Alteración de la oferta/demanda de oxígeno. En condiciones normales el aporte de oxígeno (DO_2) supera ampliamente al consumo de oxígeno (VO_2). Pero si la DO_2 cae por debajo de un punto crítico, el oxígeno no llega a las células y el VO_2 cae y aparece acidosis metabólica como consecuencia del metabolismo anaerobio (hiperlactacidémia). En el Shock séptico

existe un VO_2 aumentado ya sea por la fiebre, el hipercatabolismo etc. y una disminución de la DO_2 debido a los problemas de la microcirculación, de manera que necesitan un elevado VO_2 para mantener la perfusión tisular y evitar el metabolismo anaerobio (Ver Figura 1).^{1,4,19}

En resumen, a la vasodilatación generalizada, la microtrombosis y a la disfunción miocárdica, todos ellos producidos por la endotoxemia, debemos añadirle en las primeras horas de las sepsis severa, la fiebre, la sudoración profusa, la reducción de la ingesta oral y un aumento generalizado de las pérdidas insensibles lo que nos conducirá a una profunda hipovolemia con una hipoperfusión global que pondrá en peligro la función de órganos vitales. Así pues, en la fase inicial de la sepsis nos encontraremos un gasto cardíaco (CO) alto, una presión venosa central (PVC) baja y una SvCO_2 baja.

Figura 1: Curva de relación entre oferta (DO_2) y demanda de oxígeno (VO_2) en estado basal y en el Shock séptico.



2.3 Tratamiento del Shock séptico

La elevada incidencia, morbilidad y mortalidad de la sepsis la convierten en un importante problema sanitario que requieren la adopción de pautas de actuación de acuerdo a los conocimientos más actuales y facilitar su puesta en práctica en la rutina asistencial. En el 2002, se inició en Barcelona, la campaña

“Sobrevivir a la sepsis” (*Surviving Sepsis Campaign*: SSC), en la que participan tres sociedades científicas, la European Society of Intensive Care Medicine, el International Sepsis fórum y la Society of Critical Care Medicine. El objetivo inicial de la SSC fue conseguir una reducción de la mortalidad en un 25% en el año 2009. Como iniciativa de la campaña, en el 2004 se publicaron las primeras guías²⁰ para el manejo del paciente con sepsis grave y Shock séptico, posteriormente revisadas en el 2008⁵. Estas guías son recomendaciones basadas en la evidencia científica (Ver Tabla 2), valorando el riesgo y el coste-beneficio de cada una de las intervenciones y se han posicionado como el estándar de tratamiento de estos pacientes.

Tabla 2: Clasificación de recomendaciones y grados de evidencia

Grados de Recomendaciones:

- A: Basadas en al menos dos estudios de nivel I
- B: Basada en un solo estudio de nivel I
- C: Basada en estudios de nivel II
- D: Basada en estudios de nivel III
- E: Basada en estudios de nivel IV o V

Grados de evidencia:

- 1: Ensayos aleatorizados de tamaño grande con resultados concluyentes (riesgo bajo de falsos positivos y de falsos negativos)
- 2: Ensayos aleatorizados de tamaño pequeño con resultados inciertos (riesgo moderado o alto de falsos positivos o falsos negativos)
- 3: Estudios no aleatorizados con controles concurrentes
- 4: Estudios no aleatorizados con controles históricos, y opinión de expertos
- 5: Series de casos, estudios no controlados, y opinión de expertos

En la actualización de estas guías, y a modo de resumen, se recomendaron las siguientes medidas:

- **Resucitación inicial de la sepsis:**⁵

En esta fase inicial de la sepsis se recomienda un tratamiento guiado por objetivos, basándose en un estudio de Rivers et al, donde la resucitación precoz (primeras seis horas o *golden hours*) guiada por objetivos en pacientes con Shock séptico redujo la mortalidad de un 46,5% a un 30,5%.⁴

Esta terapia dirigida por objetivos, debe aplicarse en las seis primeras horas de ingreso al hospital o del diagnóstico de sepsis, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos y por médicos intensivistas o con experiencia.

- Terapia temprana guiada por objetivos (Grado 1C)

- ✓ Presión Venosa Central (PVC): 8-12 mmHg (si ventilación mecánica: PVC: 12-15 mmHg).
- ✓ Tensión Arterial Media (TAM): ≥ 65 mmHg
- ✓ Diuresis $\geq 0,5$ ml/kg/h
- ✓ Saturación Venosa Central (SvCO_2): ≥ 70 o mixta ≥ 65 .

- **Diagnóstico de la infección (simultáneamente a la resucitación):**⁵

- Obtención de dos muestras de hemocultivos antes de la antibioterapia, salvo que ello retrase significativamente el tratamiento antibiótico (una percutánea y otra a través de la vía). (Grado 1C)
- Localización de la infección. Muestras para cultivo de posibles focos y estudios de imagen. (Grado 1C)
- Inicio precoz del tratamiento antibiótico empírico adecuado según el foco de infección y casi siempre de amplio espectro por vía endovenosa. Si se puede en el intervalo de la primera hora. (Grado 1B)

• **Resucitación. Soporte hemodinámico y terapia adyacente:**⁵

- Fluidoterapia:
 - ✓ Resucitación con coloides o cristaloides. (Grado 1C)
 - ✓ Dosis de 1000ml de cristaloides o 500ml de coloides en 30 minutos. (Grado 1D)
 - ✓ Infusión rápida de coloides o cristaloides hasta alcanzar una PVC ≥ 8 (≥ 12 si ventilación mecánica). (Grado 1C)
 - ✓ Si no mejora la SvcO₂ y el hematocrito (Hcrito) < 30%, transfundir sangre y/o añadir Dobutamina. (Grado 2C)
- Hemoderivados:
 - ✓ Administrar concentrado de hematíes cuando Hemoglobina (Hb) < 7g/dl, excepto en pacientes con enfermedad coronaria, presencia de hemorragia activa o ante determinaciones de lactato sérico > 3mmol/l. (Grado 1B)
 - ✓ Administrar plaquetas cuando Plaquetas (Plaq) < 5x10E⁹/L y cuando Plaq 5-30x10E⁹/L existiendo riesgo de sangrado. En caso de cirugía o procedimientos invasivos, mantener Plaquetas por encima de 50x10E⁹/L. (Grado 2D)
 - ✓ No se recomienda la administración de plasma fresco congelado para corregir los valores anormales de laboratorio sin la existencia de sangrado o de procedimientos invasivos. (Grado 2D)
- Drogas Vasopresoras:
 - ✓ Noradrenalina o Dopamina como drogas vasopresoras iniciales de elección en el Shock séptico hasta alcanzar TAM ≥ 65 mmHg. (Grado 1C)
 - ✓ Idealmente la tensión arterial debe medirse con catéter arterial. (Grado 1D)
 - ✓ La Dopamina no debe usarse como protector renal. (Grado 1A)
- Corticoides:
 - ✓ Considerar Hidrocortisona endovenosa en el Shock séptico del adulto cuando hay una pobre respuesta a la hipotensión a los fármacos vasopresores y a la fluidoterapia. (Grado 2C)

- ✓ No usar dosis superiores de Hidrocortisona a 300 mg/día.
(Grado 1A)
- Proteína C Activada recombinante humana (rhAPC):
 - ✓ Considerar rhAPC, en adultos con fallo multiorgánico inducido por sepsis y con un alto riesgo de muerte (APACHE II ≥ 25 o FMO) sin contraindicaciones. (Grado 2B, 2C en pacientes post-operados)
- Bicarbonato:
 - ✓ No se debe administrar bicarbonato en pacientes con pH > 7,15. (Grado 1B)
- Control glucemia:
 - ✓ Mantener niveles de glucosa por debajo de 150 mg/dl. (Grado 2C)
- Profilaxis de la trombosis venosa profunda y de la úlcera gástrica.
 - ✓ Administrar heparina de bajo peso molecular (HBPM) si no hay contraindicaciones. (Grado 1A)
 - ✓ Administrar profilaxis inhibidores de la bomba de protones (Estadio 1B) o antihistamínicos H2 (Grado 1A).
- Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular:
 - ✓ Usar protocolos de sedación. (Grado 1B)
 - ✓ Usar sedación en bolus intermitente o en perfusión continua con interrupciones diarias. (Grado 1B)
 - ✓ Si es posible evitar relajantes musculares. (Grado 1B)

Durante el proceso de aplicación práctica de estas pautas, se concluyó que los resultados eran mejores cuando éstas se aplicaban en conjunto (*bundles* o paquetes de medidas) que cuando se hacía de manera individual. Las bundles o paquetes de medidas son una serie de intervenciones obtenidas de guías basadas en evidencia científica que cuando son aplicadas en conjunto, mejoran la calidad de la atención y evolución de los enfermos. Existen dos paquetes de medidas de la SSC, uno para aplicar en las primeras 6 horas y el otro para aplicar en las primeras 24 horas, que incluyen las principales intervenciones consideradas clave para reducir la mortalidad de la sepsis grave ^{2,21,22}.

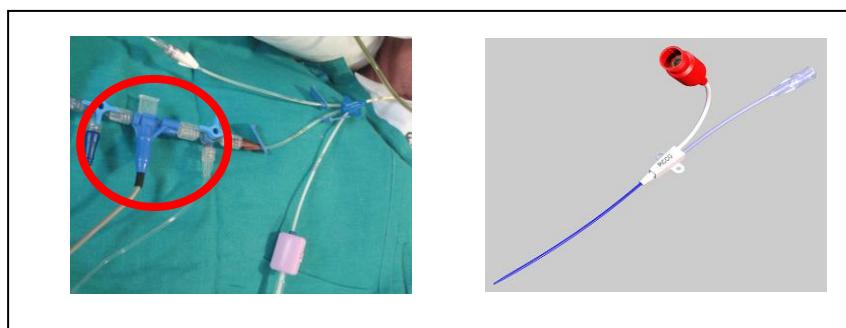
- Paquete de Medidas en las seis primeras horas:
 - Medición de lactato sérico.
 - Obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico
 - Inicio precoz del tratamiento antibiótico
 - ✓ En las tres primeras horas si el paciente es atendido en urgencias.
 - ✓ En la primera hora si es atendido en UCI y no procede de urgencias.
 - En presencia de hipotensión o lactato $\geq 4\text{mmol/l}$:
 - ✓ Iniciar la resucitación con un mínimo de 20ml/kg de cristaloïdes o coloides.
 - ✓ Emplear vasopresores para tratar la hipotensión durante y después de la resucitación de líquidos.
 - En presencia de Shock séptico o lactato $\geq 4\text{mmol/l}$:
 - ✓ Medir la PVC y mantener la PVC $\geq 8\text{mmHg}$
 - ✓ Medir la SvcO₂ y mantener la SvcO₂ $\geq 70\%$ mediante transfusión si Hcrito <30% y/o dobutamina si hematocrito $\geq 30\%$. Alternativamente se puede medir la saturación Venosa mixta y mantenerla $\geq 65\%$
- Paquete de Medidas en las primeras 24horas:
 - Administrar corticoides a dosis bajas en el Shock séptico según el protocolo asistencial de cada centro.
 - Administrar Proteina C Activada en las sepsis grave de alto riesgo, en ausencia de contraindicaciones.
 - Mantener la glucemia por encima del límite inferior de la normalidad y por debajo de 150mg/dl.
 - En los pacientes que reciben ventilación mecánica, mantener la presión meseta por debajo de 30 cmH₂O.

2.4 Sistema PICCO®

Actualmente, la monitorización de los parámetros hemodinámicos y del estado de la volemia es una importante herramienta para el correcto manejo del paciente con Shock séptico. Su objetivo es valorar la perfusión y oxigenación tisular.

El sistema de monitorización PICCO® (Pulse cardiac contour output), es un tipo de monitorización hemodinámica que calcula el gasto cardíaco y otras variables volumétricas a través de la termodilución transpulmonar y el análisis del contorno del pulso. Es una herramienta simple, mínimamente invasiva y coste-efectiva para determinar los parámetros hemodinámicos y manejo volumétrico de un paciente en estado crítico a pie de cama y sin la necesidad del catéter de arteria pulmonar. Este sistema solo requiere la colocación de una vía venosa central (yugular, subclavia, femoral) y de una vía arterial (radial, femoral, axilar, braquial). El catéter arterial es un catéter específico con un sensor térmico en la punta (Pulsiocath®) a diferencia del catéter venoso central, que consiste en un catéter venoso central estándar, que requiere de la colocación de un sensor de temperatura (termistor) en la luz distal para poder realizar el cálculo del gasto por termodilución (Ver Figura 2). Los dos catéteres se conectan al módulo PICCO y al monitor.

Figura 2: Catéter venoso central con termistor (izquierda) y catéter arterial Pulsiocath® (derecha).



Es una combinación única, de dos técnicas: la termodilución transpulmonar simple y el análisis del contorno del pulso.

- **Termodilución transpulmonar:** se obtienen parámetros volumétricos a partir de un análisis avanzado de la curva de termodilución. Son parámetros discontinuos a diferencia de los parámetros obtenidos por el análisis de la curva del pulso que son continuos. Los parámetros obtenidos por termodilución son:
 - El Gasto cardíaco (CO) Es un parámetro básico para el cálculo de los diferentes volúmenes.
 - El Volumen global telediastólico (GEDV) que corresponde a la suma de los volúmenes de las cuatro cámaras cardíacas proporcionando el valor de la precarga cardíaca.
 - El Agua extravascular pulmonar (EVLW): corresponde al contenido de edema pulmonar.
 - El Índice de permeabilidad vascular pulmonar (PVPI): permite diferenciar entre dos tipos de edema pulmonar, el hidrostático (ej: shock cardiogénico) y el producido por aumento en la permeabilidad (ej: Shock séptico).
 - Fracción de Eyección Global (GEF): mide la función cardíaca.

- **Análisis del contorno del pulso arterial:** se analiza el contorno del pulso arterial con el objetivo de determinar la compliance aórtica. De esta forma se calibra el algoritmo utilizado por la tecnología PICCO, el volumen sucesivo de latido continuo e individual y finalmente el volumen del gasto cardíaco.

Los parámetros, se obtienen en tiempo real, después de la calibración inicial mediante la termodilución, a partir de la morfología de la curva de presión arterial.

A partir del análisis de contorno del pulso arterial obtenemos:

- La frecuencia cardíaca (FC)
- La presión arterial (TA)
- El gasto cardíaco continuo por el contorno del pulso arterial (PCCO): se puede calcular de forma independiente de la termodilución pulmonar a través del contorno del pulso arterial.

- La variación del volumen sistólico (VVS): los cambios cílicos en la presión pleural durante la ventilación mecánica inducen fluctuaciones en el llenado del corazón derecho, el volumen venoso pulmonar y de la postcarga ventricular. El aumento de la presión pleural durante la inspiración aumenta el llenado del ventrículo izquierdo y a la vez disminuye su post-carga, provocando un aumento transitorio del volumen sistólico y de la presión arterial sistólica. La disminución de la presión pleural durante la espiración disminuye el llenado del ventrículo izquierdo, a la vez que se aumenta la post-carga, provocando una disminución transitoria del volumen sistólico y de la presión arterial sistólica. El VVS, representa el cambio porcentual del volumen de eyeción cardíaco calculado a lo largo de varios ciclos respiratorios. Permite estimar el volumen intravascular.
- La resistencia vascular sistémica (RVS): es el cociente entre la diferencia de la TAM y la PVC respecto al gasto cardíaco.
- La variación del Pulso de presión (VPP): La VPP, se calcula como la presión del pulso máxima menos la mínima a lo largo de varios ciclos respiratorios. Permite estimar el volumen intravascular.
- El índice de función cardíaca (IFC): es la relación entre el índice cardíaco (IC) y el volumen global al final de la diástole indexado (GEDI).
- El índice de contractibilidad del ventrículo izquierdo (dP/dt_{max}): representa el aumento de velocidad de la presión ventricular izquierda. Es un parámetro de contractibilidad cardíaca.

Los valores obtenidos por sistema PICCO® son indexados por la superficie corporal del paciente por el propio sistema. En la siguiente tabla se muestran los valores normales de los parámetros obtenidos por el sistema PICCO® utilizados en este trabajo:

Índice cardíaco (IC)	3,0 - 5,0 L/min/m ²
Volumen global telediastólico indexado (GEDI)	680 - 800 mL/m ²
Resistencias vasculares indexadas (RWSI)	1700 - 2400 dyn*s*cm ^{-5*m²}
Agua extravascular pulmonar indexada (EVLWI)	3,0 - 7,0 mL/Kg

2.5 Fluidoterapia en el Shock séptico

En las primeras horas de la Sepsis severa, la vasodilatación generalizada, la microtrombosis, la reducción de la ingesta oral y el aumento de las pérdidas insensibles nos conduce a una profunda hipovolemia con una hipoperfusión tisular, hipoxia tisular, metabolismo anaerobio y fallo de órganos vitales.

A partir de los resultados obtenidos por Rivers⁴, donde se demostró que la resucitación en las primeras 6 horas guiada por objetivos resultaba en una disminución de la mortalidad, la fluidoterapia intensiva se ha incorporado en las guías de tratamiento de la sepsis. El tratamiento de la hipovolemia mediante la infusión de líquidos endovenosos aumentará el volumen intravascular y la perfusión tisular, evitando el fallo multiorgánico y aumentando la supervivencia.^{4,5-7} Se calcula que en las primeras 24 horas de la sepsis se requieren unos 6-10 litros de cristaloides o 2-4 litros de coloides.⁶ En dicha resucitación no se ha demostrado ventaja de unos sobre los otros, pero se debe tener en cuenta que la resucitación con cristaloides requiere de dos a cuatro veces más volumen que los coloides.⁶ La repleción de volumen mejorará el gasto cardíaco, la liberación de oxígeno a los tejidos y se invertirá el metabolismo anaerobio al aerobio. Aproximadamente solo el 50% de los

pacientes sépticos con hipotensión que se traten solo con fluidoterapia sin drogas vasopresoras se estabilizaran hemodinamicamente.⁶

En una segunda fase de la sepsis, y una vez los pacientes se hallan reanimados, el escenario hemodinámico puede cambiar: PVC normales o elevadas, gasto cardiaco elevado y SvcO₂ también alta, aunque raramente se normaliza la tensión. Son pacientes que siguen presentando hipotensión, acidosis láctica y disfunción orgánica. Es lo que se denomina “Sepsis reanimada”,⁷ y son la mayoría de los pacientes que nos llegan a la UCI después de haber pasado por urgencias o por el quirófano. En estos pacientes, la hipotensión persistente y el fallo orgánico progresivo hace que sigamos administrando bolus de líquido adicionales, con buena respuesta en algunos pacientes, aumentando la perfusión, el gasto cardíaco, el aporte de oxígeno, la SvcO₂ y la diuresis. Sin embargo, otros pacientes no van a responder a estos bolus de líquido adicionales, resultando inefectivo en términos de aumentar la perfusión. Si seguimos insistiendo, no solo será inefectiva sino que puede derivar al edema tisular. La fluidoterapia innecesaria, es decir, aquella que no mejora la perfusión, puede causar o exacerbar el edema en los pulmones, corazón, intestino, piel, cerebro etc. En ocasiones este edema puede derivar al FMO, como una insuficiencia respiratoria aguda o síndrome compartimental abdominal o edema cerebral etc.⁷

2.6 Síndrome distres respiratorio agudo en el paciente con Shock séptico. Influencia de la fluidoterapia

El fallo respiratorio es la complicación más frecuente en la sepsis severa, ocurriendo alrededor del 85% de los pacientes. Es producido por una exagerada respuesta inflamatoria sistémica que produce la lesión de la célula endotelial pulmonar, aumentando la permeabilidad pulmonar, y produciendo edema intersticial y aumento del agua extravascular pulmonar (EVLW).²³⁻²⁵ Este incremento del EVLW provoca una hipoxemia arterial, una reducción de la compliance pulmonar y consolidaciones en la radiografía de tórax.²³⁻²⁵

La forma más severa de lesión pulmonar es el Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) que aparece en un 40% de los pacientes con Sepsis. Es un síndrome clínico secundario a una lesión pulmonar o extrapulmonar aguda, que conduce al daño de la membrana alveolo capilar pulmonar produciendo aumento de la permeabilidad y edema pulmonar de origen no cardiogénico. Según la definición de la American-European Consensus Conference Committee en 1994, consiste en una lesión pulmonar con^{26,27} :

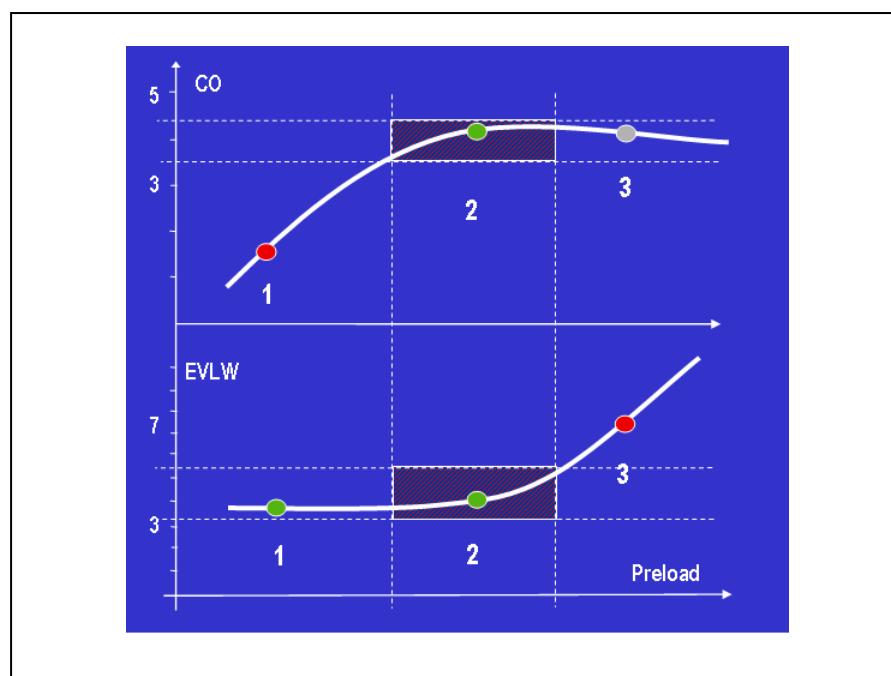
- Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax
- Presión en cuña de la arteria pulmonar $\leq 18\text{mmHg}$ y sin existir signos de presión aumentada en aurícula izquierda.
- Se define ALI y SDRA según su nivel de hipoxemia:
 - ✓ LPA (Lesión pulmonar aguda): $\text{PaFi} \leq 300$
 - ✓ SDRA (Síndrome distres respiratorio agudo): $\text{PaFi} \leq 200$.

El SDRA, es una de las entidades que ocasiona mayor mortalidad en las UCI, siendo su causa más frecuente la sepsis severa. Estudios recientes indican 190.000 casos de LPA por año en EUA, con una mortalidad del 40% en LPA y 60% en SDRA, aunque la ventilación con volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg), PEEP alta y hipercapnia permisiva (“Ventilación protectora”) ha demostrado una reducción de la mortalidad al 38% vs 71% al grupo control.^{26,27,28} Aproximadamente el 40% de las sepsis progresaran a LPA o SDRA incrementándose el porcentaje si además existe consumo de alcohol, enfermedad pulmonar crónica i pH sanguíneo bajo.^{23,27} En los últimos 20 años se ha visto disminuida la mortalidad, puede que por los cambios en la ventilación mecánica de estos pacientes y en el avance del tratamiento y manejo del paciente séptico.^{26,27}

Se ha demostrado una correlación positiva entre un balance positivo de líquidos y un aumento de mortalidad en le SDRA asociado a la sepsis.⁹ El balance positivo también se ha correlacionado con las horas de ventilación mecánica y el retraso del destete respiratorio.⁸ Esto se explicaría por el concepto de “precarga óptima”, a partir del cual sabemos que por más volumen que se administra no mejora el gasto cardíaco y es donde puede empezar la

sobrecarga de líquidos y el edema pulmonar. La Figura 3 muestra que a partir de un punto de precarga óptima, seguir aportando volumen va a aumentar de forma exponencial el agua extravascular pulmonar (EVLW) contribuyendo al edema pulmonar y a la aparición del SDRA.

Figura 3: Curva de Frank Starling relacionando precarga y gasto cardíaco (CO) y la evolución del EVLW



CO: Gasto cardíaco; EVLW: Agua extravascular pulmonar; Preload: precarga. Punto 1: Insuficiente precarga tratada con volúmenes. Punto 2: Nivel Precarga óptima que puede mejorar el Gasto cardíaco. Punto 3: Mayores niveles de precarga que no mejoran el gasto y complican el cuadro con edema (aumenta el EVLW).

2.7 Agua extravascular pulmonar (EVLW) y Síndrome distres respiratorio agudo (SDRA)

El agua extravascular pulmonar (EVLW) es el líquido estancado en el parénquima pulmonar fuera de los capilares. Engloba el agua pulmonar total intersticial, el agua intraalveolar e intercelular de todas las áreas perfundidas del pulmón siendo un parámetro útil para cuantificar el edema pulmonar.²⁹⁻³¹

Es calculado con mL/kg y es indexado a la superficie corporal del paciente al momento de su medición. El valor normal del EVLW es entre 3 y 7 mL/kg y cuando excede a 10 mL/kg nos encontramos delante de un caso de edema pulmonar cardiogénico o no cardiogénico.²⁹

El método estándar para la medición del EVLW es el método gravimétrico postmortem. Este método se basa en la comparación de peso entre los pulmones mojados y secos y nos da el contenido de agua pulmonar total. Un método para cuantificar el EVLW in vivo es la termodilución transpulmonar doble, aunque requiere de un procedimiento complejo y actualmente no se utiliza en la práctica clínica. La termodilución transpulmonar simple por el método PICCO permite una estimación correcta del EVLW, con una buena correlación con el método gravimétrico.²⁹⁻³¹

La estimación del EVLW a partir de la termodilución transpulmonar simple, es la diferencia entre volumen térmico intratorácico (ITTV) y el volumen de sangre intratorácico (ITBV), este último calculado con la relación lineal que existe con el volumen global final de la diástole (GEDV)³²:

$$\text{ITBV} = 1,25 \times \text{GEDV} - 28,4 \text{ mL}$$

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

La termodilución transpulmonar depende de la perfusión pulmonar y en casos donde existan defectos importantes de perfusión (tromboembolismo pulmonar masivo, etc.) el EVLW estará infraestimado. En el SDRA avanzado, el EVLW también puede ser infraestimado ya que existe un gran espacio muerto no conocido y una pobre perfusión distal. También en casos de edema pulmonar masivo se puede infraestimar, probablemente porque el vector frío no alcanza la extensión de edema, sobretodo en los alveolos más distales involucrados.²⁹⁻³¹

³¹ La precisión de la termodilución pulmonar para calcular el agua extravascular pulmonar también está infraestimada en casos de resecciones pulmonares ya que se sobreestima el ITBV.³¹ La presión al final de la inspiración (PEEP) aumenta la distribución del indicador térmico y esto incrementa el valor de EVLW.³⁰ Es por estos motivos que el EVLW tiene que ser interpretado por un médico con experiencia siempre acordando con la situación clínica del paciente.

El aumento del EVLW es una característica temprana del SDRA y muchos estudios han demostrado que el EVLW actúa como un predictor independiente de supervivencia en pacientes con sepsis severa.^{23-25,32,33} Se ha estudiado la relación entre la oxigenación (expresada como el cociente entre PaO₂ y FiO₂ o PaFi) y el EVLW en pacientes con SDRA secundario al Shock séptico, demostrando una correlación negativa entre PaFi y EVLW y una correlación positiva entre EVLW y PEEP.³⁴ El aumento del EVLW actúa pues como un factor de detección precoz del edema pulmonar y el SDRA. La detección del edema pulmonar establecido es relativamente simple cuando la radiografía de tórax muestra un pulmón blanco en un paciente con hipoxemia severa, pero esto puede ser mucho más difícil de detectar en estadios iniciales. El pulmón blanco en la radiografía de tórax no aparece hasta estadios tardíos y Sicilia et al demuestra que una hipoxemia significativa sólo aparece cuando el agua extravascular pulmonar (EVLW) aumenta 200-300%.³⁵

En resumen, los pacientes con Shock séptico presentan dos fases diferenciadas de tratamiento: una primera fase de resuscitación inicial, donde pueden requerir altos volúmenes de fluidoterapia, y una segunda fase (sepsis reanimada) cuando la fluidoterapia innecesaria, es decir, aquella que no mejora la perfusión, puede causar o exacerbar el edema en los pulmones. En ocasiones este edema puede derivar con una elevada incidencia al fallo respiratorio y al SDRA⁷, con aumento de las horas de ventilación mecánica, weanning más tardío y aumento de la mortalidad.^{8,9} La monitorización del EVLW a través de la termodilución transpulmonar y del método PICCO puede ayudar a ajustar la fluidoterapia a los requerimientos de volemia y precarga en la sepsis reanimada, contribuyendo al tratamiento del fallo respiratorio frecuentemente asociado a esta patología.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

El **objetivo principal** del estudio fue evaluar, en pacientes con shock séptico, un algoritmo basado en la medición de un parámetro de precarga (volumen global telediastólico indexado, GEDI) y un parámetro de edema pulmonar (índice de agua extravascular pulmonar, EVLWI) a través del sistema de monitorización PICCO® como guía para la administración de fluidos en las primeras 48 horas de ingreso en una unidad de críticos.

En estos pacientes tratados con fluidoterapia guiada por los valores de EVLW y GEDI, también se estudió:

- La correlación entre ambos parámetros (EVLWI y GEDI).
- La correlación entre el EVLWI y el índice de oxigenación PaFi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).
- La relación entre el EVLWI y la el balance hídrico a las 24horas y a las 48horas.
- La correlación entre el EVLWI días de estancia en UCI, días de estancia y mortalidad hospitalaria.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño, población y muestra

Se diseñó un estudio observacional prospectivo en pacientes adultos postoperatorios e ingresados en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica (URPQ) bajo el diagnóstico de Shock séptico. El estudio se realizó en la URPQ del Hospital Universitario Vall d'Hebron durante el periodo comprendido entre Noviembre del 2008 a Noviembre del 2009. Se incluyeron 34 pacientes adultos postoperatorios con criterios de Shock séptico definidos por la Conferencia de consenso del American College of Chest Physicians y la Society Critical Care Medicine.¹⁶ Todos los pacientes presentaban requerimiento de ventilación mecánica en el postoperatorio.

4.2 Protocolo de tratamiento

Todos los pacientes del estudio ingresaron a la URPQ procedentes del quirófano donde se continuó la reanimación iniciada en urgencias según el protocolo adaptado de la SSC^{3,4}. Al ingreso en la URPQ, según protocolo de sedación, se inició sedoanalgesia con perfusión endovenosa continua de



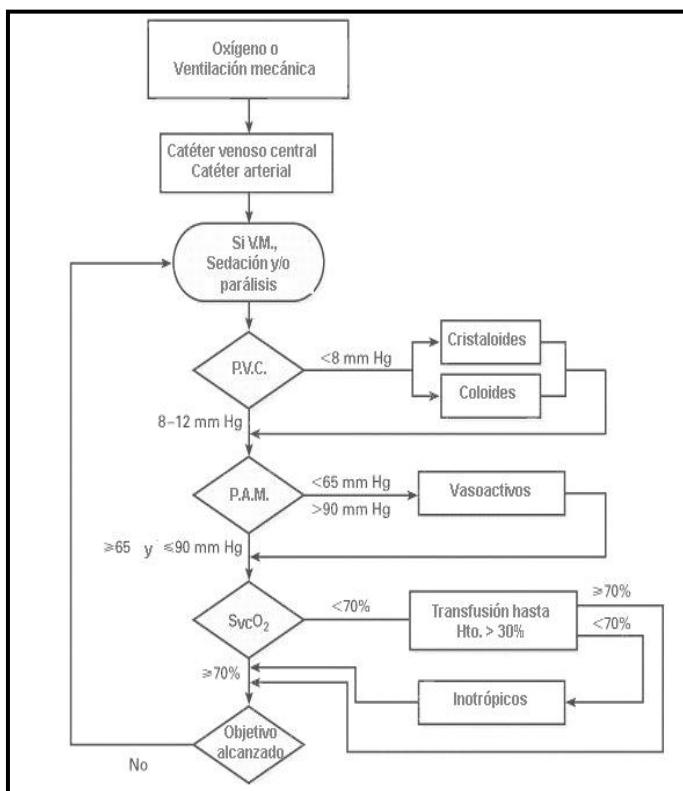
Midazolam (0,6 - 5 µ/kg/min) y cloruro mórfico (1-5 mg/h) ajustada para valores entre 2 y 3 de la Escala de Ramsay (ver Tabla 1) y/o valores de BIS® en aquellos pacientes que requirieron de relajación neuromuscular por presentar hipoxemia severa (PaFi < 200). En estos casos, el relajante utilizado fue el cisatracurio en bolus de 150 µg/kg.

Tabla 1. Escala de Ramsay.³⁶

NIVEL	DESCRIPCIÓN
1	Paciente ansioso y agitado
2	Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3	Paciente dormido con respuesta a las ordenes
4	Paciente dormido con breves respuestas a la luz y al sonido
5	Paciente dormido con sólo respuesta al dolor
6	No respuesta

El tratamiento antibiótico, de profilaxis de trombosis venosa profunda y de ulceras de estrés y de la hiperglucemia se rigió por los protocolos vigentes en el hospital. Asimismo, y debido a que la mayoría de los pacientes presentaron sepsis de origen abdominal, se inició una nutrición parenteral (NPE) de 2 L/día con 20 cal/kg/día y con la siguiente composición: 1,5 gramos de proteínas/kg/día, 200 gramos de glucosa/día y 1 gramo/kg/día de lípidos. En caso de función renal alterada, se disminuía el aporte proteico y lipídico a 0,8 gramos/kg/día.

Todos los pacientes recibieron tratamiento guiado por objetivos (PVC: 12-15 mmHg, TAM \geq 65mmHg, Diuresis \geq 0,5 ml/kg/h y SvcO₂ \geq 70%, Ver Figura 1).

**Figura 1. Protocolo de tratamiento guiado por objetivos.**⁴

PVC: presión venosa central; PAM: presión arterial media; ScvO₂: Saturación venosa central de Oxígeno; Hto: Hematocrito; VM: ventilación mecánica.

Para la resucitación con fluidos, se utilizó el suero salino fisiológico 0,9% (SF) y el hidroxietilalmidón 130/0,4 (Voluven 6% ®). Si el objetivo de la diuresis horaria ($\geq 0,5 \text{ mL/kg/h}$) no se conseguía a pesar de la fluidoterapia y dosis plenas de furosemida (0,6 mg/kg/h) se iniciaba la terapia de sustitución renal venovenosa (TSR). La droga vasopresora utilizada fue noradrenalina (0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/'$ - 0,4 $\mu\text{g}/\text{Kg}/'$) para mantener TAM ≥ 65 . Como agente inotrópico se usó perfusión de Dobutamina (2 – 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/'$) para incrementar IC alrededor de 2,5 L/m².⁴⁻⁶ Se administró hidrocortisona endovenosa (200mg cada 24 horas repartida en tres tomas) en aquellos pacientes con altos requerimientos de fármacos vasopresores. Los criterios transfusionales (establecido por la SCC⁵):

- *Concentrado de hematíes*, cuando la SvcO₂ < 70% y Hcrito < 30% y transfundir a partir de Hb < 7g/dL, excepto en los pacientes con enfermedad coronaria o hemorragia activa que se transfundían con niveles de Hb < 9g/dL.
- *Plaquetas*, cuando existía plaquetas < 5x10⁹/L o plaquetas 5-30x10⁹/L con riesgo de sangrado o en caso de cirugía. También cuando los niveles de plaquetas < 50x10⁹/L y se realizaba un procedimiento invasivo.
- *Plasma fresco congelado*, en caso de sangrado activo o requerimiento de cirugía y alteración en los tiempos de coagulación (INR o TTPAr >1,5).
- *Crioprecipitado de fibrinógeno*, en caso de sangrado activo y niveles de fibrinógeno < 1 g/L.

4.3 Protocolo de ventilación mecánica

Todos los pacientes fueron ventilados con ventilación asistida controlada con volumen, volumen corriente de 10 ml/kg, combinación de presión positiva al final de la inspiración (PEEP) y FiO₂ (Ver tabla 2) permitida para lograr el objetivo de oxigenación (PaO₂: 55-88 mmHg o saturación arterial de oxígeno (SaO₂): 88-95%) y presión meseta $\leq 50 \text{ cmH}_2\text{O}$.

En casos de hipoxia severa ($\text{PaFi} < 200$) y criterios de SDRA, se realizaba la estrategia protectora de ventilación con el objetivo de optimizar el reclutamiento alveolar para mejorar la oxigenación, disminuir el trabajo ventilatorio y proteger al pulmón de los efectos deletéreos de la presión positiva sobre la vía aérea.²⁶⁻²⁸ Estos pacientes fueron ventilados con ventilación asistida controlada con volumen, volumen corriente bajo (6 ml/kg), combinación de PEEP y FiO_2 (Ver Tabla 2) permitidas para lograr objetivo de oxigenación y con presiones meseta $\leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ con el objetivo de mantener $\text{SaO}_2 > 90\%$.

Tabla 2. Combinación de FiO_2 y PEEP permitidas.²⁷

FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18

Se realizó un control radiográfico diario mediante radiografía simple de tórax, y en caso necesario mediante TAC torácico.

4.4 Monitorización y determinaciones analíticas

Todos se monitorizaron con electrocardiograma continuo de dos derivaciones, temperatura continua mediante sonda esofágica y pulsioximetría para la determinación continua de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2). Se insertó un catéter en arteria femoral para la determinación de la presión arterial invasiva (PAI) y un catéter venoso central en vena subclavia o yugular interna para la medición de la presión venosa central (PVC). Ambos catéteres sirvieron además para la extracción de muestras arteriales y venosas. Todos los enfermos fueron monitorizados con índice biespectral (BIS®).

Al ingreso y cada 24 horas, se extrajeron muestras sanguíneas para la determinación de los siguientes parámetros:

- **Hemograma:** Hb (11,8-14,7 g/dL), Hcrito (35,9-44,1 %), Plaq (147,0-386,0 $\times 10^9/L$), Leucocitos (4,1-9,9 $\times 10^9/L$).
- **Coagulación:** INR (0,8-1,20), Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada ratio (0,8-1,20), Fibrinógeno (2,33-3,17 g/L).
- **Bioquímica:** Glucosa (71-110 mg/dL), Creatinina (0,66-1,10 mg/dL), Urea (16-47 mg/dL), Lactato (0,63-2,45 mmol/L), Proteínas (6,6-8,0 g/dL), Bilirrubina total (0,25-0,97 mg/dL).
- **Iones:** Sodio (136,6-143,8 mmol/L), Potasio (3,68-4,86 mmol/L).
- **Enzimas:** Aspartato aminotransferasa (10-30UI/L), Alanina aminotransferasa (7-34UI/L).
- **Clearance de creatinina (Ccr):**
 - Hombres: $((140 - \text{Edad}) \times \text{peso (Kg)}) / \text{Creat (mg/dl)} \times 72$ ($105\pm20 ml/min$)
 - Mujeres: $((140-\text{Edad}) \times \text{peso (Kg)}) \times 0,85 / \text{Creat (mg/dl)} \times 72$ ($95\pm20ml/min$)

Al ingreso y cada 6 horas se extrajeron muestras arteriales y venosas para la determinación de:

- **PaO₂** (75-100mmHg)
- **SaO₂** ($\geq 95\%$)
- **Calcio iónico** (1,0-1,3mmol/L)
- **SvcO₂** ($>70\%$)
- **Índice de oxigenación: PaFi:** $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 (\approx 500)$

Con dichos parámetros analíticos se calculó al ingreso y cada 24 horas el grado de disfunción orgánico (SOFA) mediante la siguiente clasificación¹⁷:

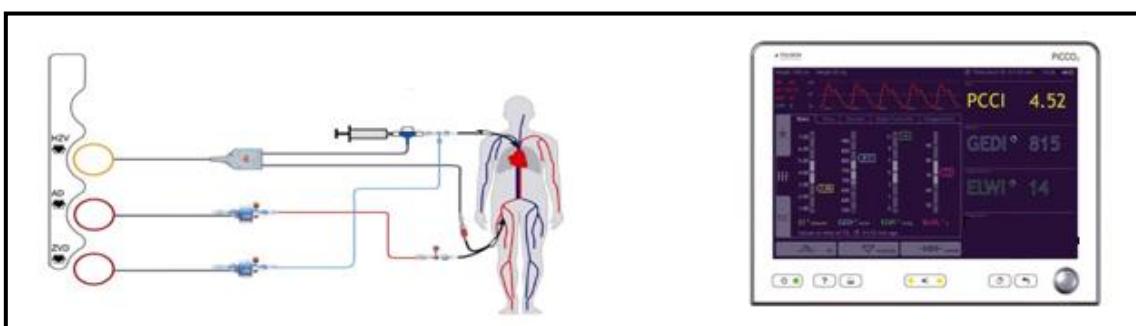
	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaFi (mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creat(mg/dl)/diuresis	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ó <500ml/día	≥5 ó <200ml/día
Hepático: Bilirrubina(mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	≥12
Cardiovascular	No hipotensión	TAM <70	DPM≤5µg/kg'/ ó DBT	DPM>5µg/kg'/ ó NAD≤0,1µg/kg'/	DPM>15µg/Kg'/ ó NAD>0,1µg/kg'/
Hematológico: Plaquetas (x10E ⁹ /L)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

PaFi: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; Creat: creatinina; TAM: presión arterial media; Plaq: plaquetas, NAD: Noradrenalina; DPM: Dopamina

4.5 Monitorización con el sistema PICCO®

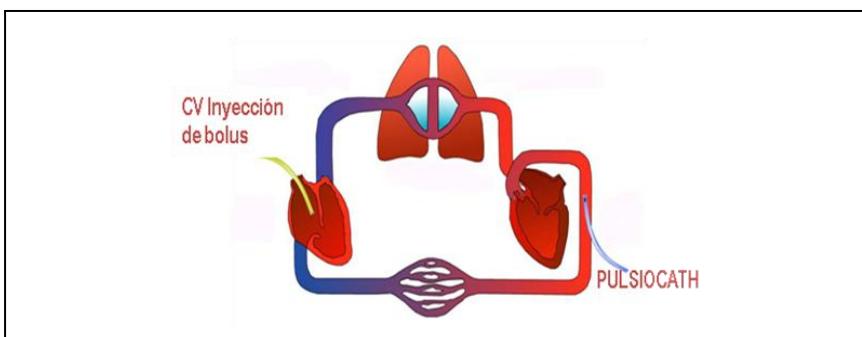
✓ Inserción de catéter y calibración inicial

Al ingresar, a todos los pacientes se les colocó un catéter arterial de termodilución Pulsioncath® por vía femoral y al catéter venoso central se le colocó un termistor en la luz distal. Los dos catéteres se conectaron al módulo PICCO y al monitor PICCO₂® (Pulsion Medical Systems) a pie de cama:



Una vez conectado los dos catéteres al módulo PICCO y al monitor PICCO₂, se realizaba la primera calibración por termodilución. Las calibraciones por termodilución se realizaban inyectando un bolus de 15 mL de Suero Salino 0,9% <10°C isotónico, por el termistor del catéter venoso central, de manera que este bolus pasaba al sistema cardiopulmonar hasta llegar al sensor de la punta del catéter arterial Pulsiocath® (Ver Figura 2), donde medía las variaciones de temperatura, obteniendo una curva de termodilución transpulmonar.

Figura 2. Termodilución transpulmonar.



A partir de un análisis avanzado de la curva de termodilución realizado por el mismo sistema PICCO, se obtiene el gasto cardíaco(CO) que corresponde el área bajo la curva y es calculado a partir de la ecuación Steward-hamilton (Ver Figura 3), el MTt (tiempo de tránsito medio) y el DSt (tiempo de descenso). El MTt representa el tiempo en el que la mitad del indicador ha pasado el punto de detección en la arteria y el DSt es el área bajo la curva a partir de la representación exponencial de la curva de termodilución (Ver Figura 4).

Figura 3. Curva de Termodilución y ecuación de Steward-hamilton.

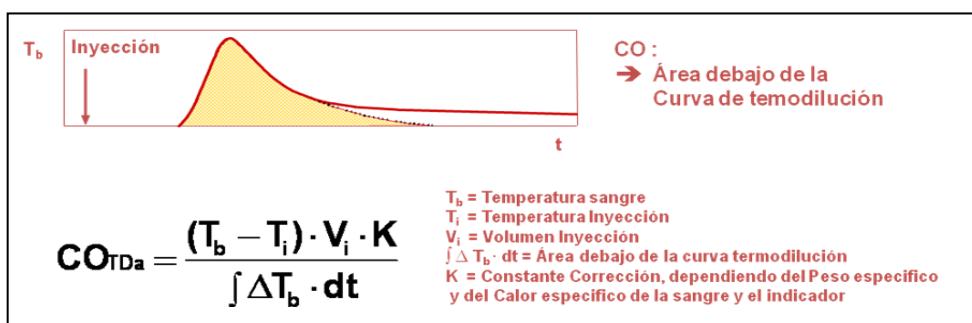
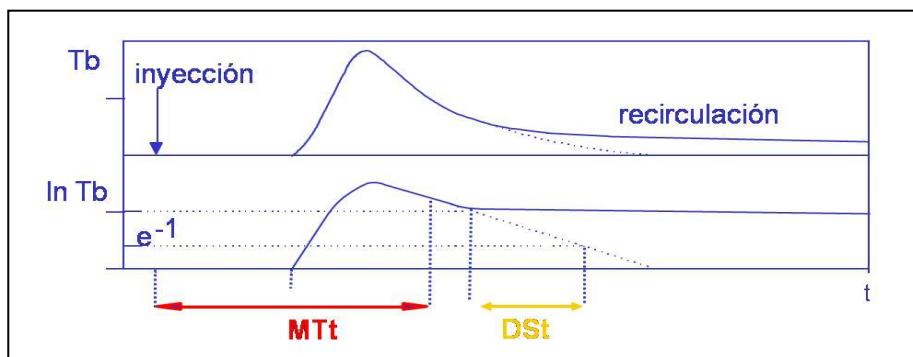


Figura 4. Análisis avanzado de la curva de termodilución. Representación del MTt y del DSt.

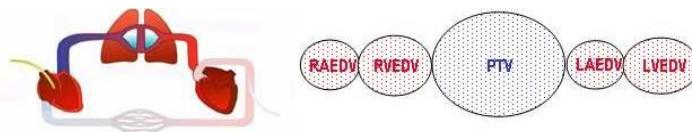


Tb: temperatura en sangre; lnTb: temperatura de inyección; MTt: tiempo de tránsito medio; DSt: tiempo de descenso.

El propio sistema PICCO con el CO, el MTt y el DSt calculaba los diferentes parámetros volumétricos (GEDV, ITBV, EVLW) en cada calibración con las siguientes fórmulas^{30,31}:

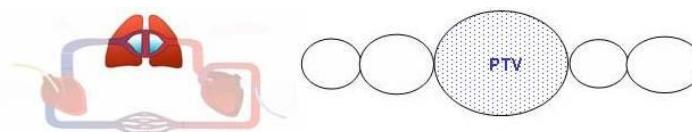
1. Cálculo del **Volumen Térmico Intratorácico (ITTV)** a partir del Gasto cardíaco y MTt. $ITTV = CO \times MTt$

$$ITTV = CO * MTt_{TDA}$$



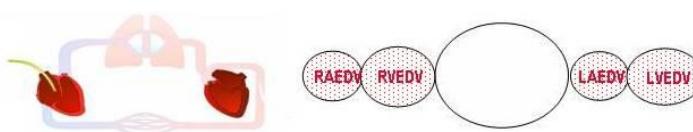
2. Cálculo del **Volumen Térmico Pulmonar (PTV)** a partir del Gasto cardíaco y el DSt. $PTV = CO \times DSt$

$$PTV = CO * DSt_{TDA}$$



3. Cálculo del **Volumen Global Telediastólico (GEDV)** a partir del ITTV y PTV. $GEDV = ITTV - PTV$

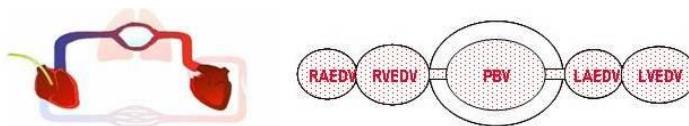
$$\rightarrow GEDV = ITTV - PTV$$



4. Cálculo del **Volumen de Sangre intratorácica (ITBV)** a partir del GEDV.

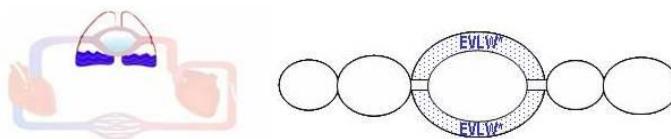
$ITBV = (1,25 \times GEDV) - 28,4 \text{ ml}$. Correlación lineal entre el ITBV y GEDV determinada por Sakka et al.³²

$$\rightarrow ITBV = 1.25 * GEDV$$



5. Cálculo del **EVLW** a partir del ITTV y ITBV. El agua extravascular pulmonar se calcula extrayendo el volumen de sangre intratorácica del volumen térmico intratorácico. $EVLW = ITTV - ITBV$.

$$\rightarrow EVLW^* = ITTV - ITBV$$



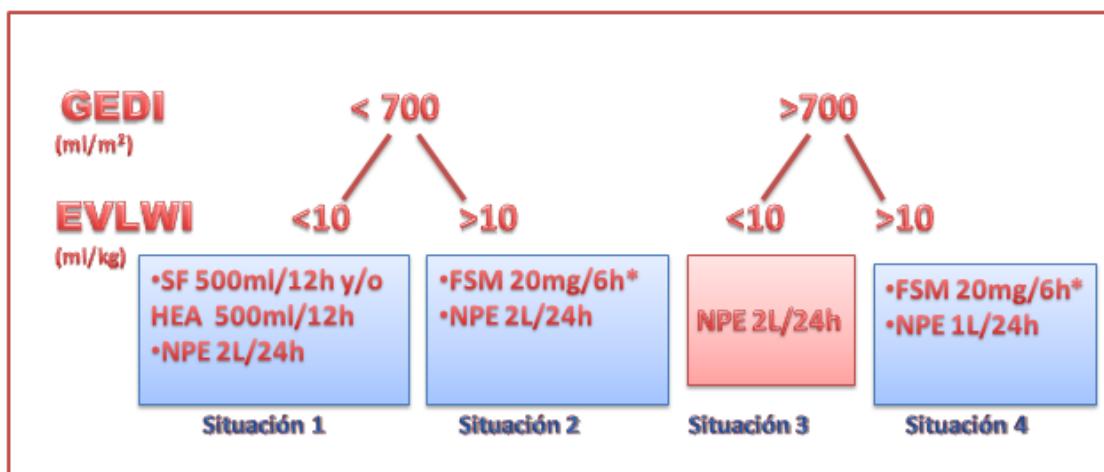
Una vez realizada la calibración inicial mediante la termodilución, el Sistema PICCO analizaba el contorno del pulso arterial con la obtención de los siguientes parámetros de forma continua: FC, TA, CO continuo y RVS.

✓ Calibraciones periódicas

Cada seis horas, se realizaron calibraciones con triple-inyección de bolus de 15ml de Suero salino 0,9% <10°C por el catéter venoso. Las inyecciones se realizaban manualmente sin sincronización con el ciclo respiratorio. Los valores absolutos obtenidos por las calibraciones del sistema PICCO eran indexados por el mismo sistema a partir del área de la superficie corporal y el peso de cada paciente. Las calibraciones y la determinación del EVLWI se obtenían inmediatamente después de la colocación del catéter arterial de termodilución y cada seis horas durante 48horas. Los parámetros recogidos fueron: FC, TAM, IC, RVSI, EVLWI y la GEDI. También se recogió el tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente a URPQ y la primera calibración por termodilución y el tiempo de monitorización con sistema PICCO en cada paciente.

4.6 Protocolo del estudio

De manera concomitante a la terapia guiada por objetivos detallada anteriormente, y tras la inserción y calibración del sistema PICCO, se utilizaron los parámetros del GEDI y el EVLWI para guiar la fluidoterapia siguiendo el siguiente algoritmo de tratamiento:



GEDI: volumen global al final de la diástole indexado por la superficie corporal; EVLWI: agua extravascular pulmonar indexada por la superficie corporal; SF: suero salino fisiológico 0,9%; HEA: hidroxietilalmidón 130/0,4; NPT: nutrición parenteral, FSM: furosemida.

Como se muestra en el algoritmo nos encontrábamos a los pacientes en 4 posibles situaciones:

- **Situación 1:** GEDI bajo y EVLWI bajo. En esta situación intentábamos conseguir un balance positivo con la administración de suero salino fisiológico 0,9% 500mL/12h y/o hidroxietilalmidón 130/0,5 500mL/12h y NPE de 2L/24h.
- **Situación 2:** GEDI bajo y EVLWI alto. En esta situación intentábamos que el volumen de líquido administrado incrementara el volumen intravascular para mantener la mínima precarga, manteniendo la perfusión tisular y sin aumentar el EVLWI. Administrábamos: furosemida 20mg/6h ev. para intentar disminuir el EVLWI y NPE 2L/24h.

- **Situación 3:** GEDI alto y EVLWI bajo. Situación ideal. No realizábamos ninguna administración extra de líquidos. Se administraba NPE de 2L/24h.
- **Situación 4:** GEDI alto i EVLWI alto. En esta situación realizábamos un balance negativo con furosemida 20mg/6h ev. y reducímos la NPE 1L/24h (43,74gramos de proteínas/día, 160gramos de glucosa/día y 40gramos de lípidos/día).

Al ingreso y cada 24 horas se determinó el peso (kg) y cada 12horas se hicieron cálculos de los balances de líquidos (ml), El **balance a las 24 horas** se obtuvo a partir del peso a las 24horas menos el peso al ingreso y el **balance a las 48 horas** a partir del peso a las 48horas menos el peso a las 24horas.

A pesar de calcular el balance a partir de las variaciones en el peso del paciente, también se calcularon las **entradas** fijas basales del paciente como la suma de la nutrición parenteral, administración de hemoderivados (los criterios transfusionales tanto de concentrado de hematíes (CH), plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas se han detallado anteriormente y el total de las bombas de perfusión continua (sedoanalgesia, fármacos vasoactivos, antibiótico, etc).

Las **salidas** incluyeron la diuresis, débito de los drenajes, débito de la sonda nasogástrica, heces y pérdidas insensibles, calculadas según la tabla:

Sudoración	
Profusa:	400mL x hora
Mediana:	200mL x hora
Leve:	50mL x hora
Temperatura	
T^a <37°C: 0,5mL x kg x hora	
T^a ≥37°C: 0,6mL (por cada décima de temperatura encima 37°C) x kg x hora	
Respiración	
1ml (por cada respiración encima de 20x') x kg x hora	

4.7 Recogida de datos

La obtención de información se realizó mediante una hoja de recogida de datos que se diseñó específicamente para este estudio. Completó dichas hojas el médico de guardia de la URPQ, perteneciente al servicio de Anestesiología y reanimación del hospital durante el periodo comprendido entre Noviembre del 2008 y Noviembre del 2009. Previamente, se llevó a cabo un proceso de familiarización con la hoja con el fin de facilitar el registro de los datos.

Las fuentes utilizadas para la cumplimentación de las hojas fueron los datos administrativos, la historia clínica, las gráficas de enfermería, los valores obtenidos de la monitorización del paciente para cada uno de los tiempos de estudio y los informes de laboratorio.

La recogida de información se extendió durante las primeras 48 horas tras la colocación del sistema PICCO® a los pacientes. Una vez finalizada la recogida, los datos fueron introducidos en una base informática creada exclusivamente para este estudio.

4.8 Variables a estudio

Se recogieron un total de 109 variables por cada paciente.

- Variables del paciente: nombre, apellidos, número de historia clínica, edad, sexo, diagnóstico, data de ingreso en URPQ y causa de la sepsis. Si la sepsis era de origen abdominal, se recogió si la peritonitis era de origen intrahospitalaria o extrahospitalaria.
- Variables Sepsis: SOFA y lactatos al ingreso, a las 24horas y a las 48 horas y SvcO₂ al ingreso y cada seis horas durante 48 horas.
- Variables monitorización hemodinámicas: FC, TAM, PVC, IC, RVSI, GEDI y EVLWI al ingreso y cada seis horas durante 48 horas. Presencia de drogas vasoactivas al ingreso, a las 24horas y a las 48horas.
- Variable de oxigenación: PaFi al ingreso y cada seis horas durante 48 horas.

- Variables de Balance de líquidos: peso al ingreso, el balance a las 24horas y el balance a las 48 horas. Presencia de TSR al ingreso, a las 24horas y a las 48horas.
- Variables tiempo PICCO: duración de monitorización con sistema PICCO® y horas desde el momento de ingreso a URPQ hasta monitorización con sistema PICCO®.
- Variables de morbimortalidad: días de estancia en unidad de críticos, días de estancia hospitalaria y resultado al alta hospitalaria.

4.9 Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS 15.0 y la elaboración de los gráficos con el programa SigmaPlot 10.0.

Se realizó un análisis descriptivo con el cálculo de las frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas y de la media y desviación estándar de las variables cuantitativas.

Para estudiar la relación entre una variable cuantitativa (EVLWI) y una cualitativa dicotómica (Balance a las 24 horas $\pm 1000\text{ml}$ y balance a las 48 horas $\pm 1000\text{ml}$) se usó la prueba de la t de Student previa comprobación de la distribución normal de la variable cuantitativa.

Para estudiar la relación entre dos variables cuantitativas (EVLWI – PaFi, EVLWI – GEDI) se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para estudiar la relación entre $\text{EVLWI} \geq 10\text{ml/kg}$ y $\text{EVLWI} < 10\text{ml/kg}$ y la estancia en UCI, estancia hospitalaria se utilizó la t de Student. Para estudiar la relación entre el $\text{EVLWI} \geq 10\text{ml/kg}$ y el $\text{EVLWI} < 10\text{ml/kg}$ y la mortalidad hospitalaria se utilizó el test de la Xi-cuadrado.

Se consideró estadísticamente significativo niveles de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Variables demográficas y clínicas

Se incluyeron un total de 34 pacientes (17 hombres, 17 mujeres) con una edad media (\pm DE) de 66 ± 16 años. 32 pacientes (94,11%) presentaron un Shock séptico de origen abdominal (94,11%) y 2 (5,99%) Shock séptico de origen cervicotorácico. De los 32 pacientes con sepsis de origen abdominal, 19 (59,37%) fueron por peritonitis extrahospitalaria y 13 (40,63%) fueron por peritonitis intrahospitalaria (fallo de sutura). La estancia de estos pacientes en UCI fue de 14 ± 12 días y la estancia hospitalaria fue de 25 ± 16 días. Durante la estancia hospitalaria fallecieron 8 pacientes (23%), ninguno de ellos durante las primeras 48 horas de ingreso en la URPQ (Ver Tabla 1). De los 34 pacientes, sólo 4 (11,76%) necesitaron terapia de sustitución renal venovenosa por fallo renal oligúrico.

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas

	n=34
Sexo (H/M)	17/17
Edad (años)	66 (16)
Origen sepsis	
- Abdominal [peritonitis extra/intrahospitalaria]	32 [19/13]
- Cervicotorácica	2
SOFA al ingreso	9 (3)
Lactato al ingreso (mmol/L)	4,27 (2,34)
SvcO ₂ (%)	71,96 (10,99)
Inicio PICCO® (horas)	10 (8)
Estancia UCI (días)	14 (12)
Estancia Hospitalaria (días)	25 (16)
Mortalidad Hospitalaria (%)	23%

Presentación de los datos con la media y (Desviación estándar). H: hombres; M: mujeres; SOFA: Sequential organ Failure assessment; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno; UCI: unidad de cuidados intensivos.

La tabla 2 muestra las distintas variables de la sepsis al ingreso y a las 24 y 48 horas de estancia en la URPQ. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes requirieron administración de drogas vasoactivas.

Tabla 2. Variables de Sepsis

	Ingreso (t ₁)	24 horas (t ₅)	48 horas (t ₉)
SOFA	9 (2,77)	8 (2,67)	7(3,42)
Lactato (mmol/L)	4,27 (2,34)	2,68 (2,29)	2,98 (5,71)
SvcO ₂ (%)	72,33 (10,69)	73,89 (11,25)	75,54 (9,43)
Presencia de DVA:			
Si: 97,1%	Si: 82,4%	Si: 73,5%	
No: 2,9%	No: 17,6%	No: 26,5%	

Presentación de los datos con la media y (Desviación estándar). SOFA: Sequential organ failure assessment; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno. DVA: drogas vasoactivas.

5.2 Variables hemodinámicas:

En la Tabla 3 y 4 se muestran las variables hemodinámicas de los 34 pacientes al ingreso (t_1) y cada seis horas durante las primeras 48 horas de monitorización. No se observaron diferencias significativas en la evolución de los parámetros sistémicos (FC, TAM, PVC, SvcO₂). Tanto el volumen telediastólico indexado (GEDI) como el agua extravascular pulmonar (EVLWI) aumentaron durante el periodo monitorizado, así como también el índice de oxigenación (PaFi), aunque dichos cambios no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 3. Variables hemodinámicas sistémicas.

	FC (x')	TAM (mmHg)	PVC (mmHg)	SvcO ₂ (%)
t_1	99,65(29,64)	77,31(10,93)	13,21(3,73)	72,33(10,69)
t_2	94,39(21,73)	77,48(10,69)	12,35(2,99)	76,45(10,83)
t_3	85,81(22,59)	76,42(9,79)	12,42(2,97)	75,98(7,20)
t_4	83,09(19,38)	77,29(12,08)	12,73(4,42)	76,24(8,78)
t_5	84,03(19,15)	81,00(17,10)	12,62(3,58)	73,89(11,25)
t_6	83,47(21,11)	83,31(13,16)	12,53(3,89)	73,07(10,72)
t_7	80,19(15,57)	85,39(15,62)	11,94(5,04)	73,21(10,58)
t_8	82,48(20,71)	87,74(19,35)	11,26(4,50)	72,52(11,65)
t_9	80,87(17,46)	89,22(14,57)	11,04(4,51)	75,54(9,43)

Presentación de los datos con la media y (desviación estándar). FC: frecuencia cardíaca; TAM: tensión arterial media; PVC: presión venosa central; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno; t_1 : inicio PICCO®; t_2 : 6horas; t_3 : 12horas; t_4 : 18horas; t_5 : 24horas; t_6 :30horas; t_7 : 36horas; t_8 :42horas; t_9 : 48horas

Tabla 4. Variables derivadas del sistema PICCO® y de oxigenación (Pafi).

	CI (l/m ²)	RVSI (dyn.s/cm ⁵ per m ²)	GEDI (ml/m ²)	EVLWI (ml/kg)	PaFi (mmHg)
t_1	3,49(1,08)	1682,97(685,36)	780,79(234,35)	9,12(4,11)	251,69(114,88)
t_2	3,46(0,87)	1580,40(535,05)	762,57(169,98)	8,80(3,03)	254,70(101,39)
t_3	3,35(0,93)	1720,53(544,51)	748,77(209,14)	8,57(2,60)	272,11(93,60)
t_4	3,18(0,95)	1741,27(588,59)	745,27(167,48)	8,64(2,43)	270,45(144,72)
t_5	3,30(0,91)	1844,35(756,30)	761,38(207,81)	9,56(2,91)	260,09(89,91)
t_6	3,33(0,88)	1860,00(619,53)	776,52(255,55)	9,73(5,26)	276,24(105,08)
t_7	3,21(0,87)	1817,90(519,32)	791,45(195,81)	9,84(4,50)	253,69(102,50)
t_8	3,41(1,24)	1993,71(735,02)	847,87(366,97)	9,78(3,99)	247,56(91,48)
t_9	3,51(1,12)	2024,74(995,85)	849,04(215,54)	10,47(4,06)	270,36(95,07)

Presentación de los datos con la media y (desviación estándar). IC: índice cardíaco; GEDI: índice de volumen global al final de la diástole; EVLWI: índice de agua extravascular pulmonar; PaFi: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; t_1 : inicio PICCO®; t_2 : 6horas; t_3 : 12horas; t_4 : 18horas; t_5 : 24horas; t_6 :30horas; t_7 : 36horas; t_8 :42horas; t_9 : 48horas

5.3 Relación del agua extravascular pulmonar (EVLWI) con la precarga (GEDI) y la oxigenación (PaFi)

El EVLWI se relacionó de forma significativa con el GEDI, es decir, a más precarga mas agua extravascular pulmonar ($r = 0,227$, $P < 0,0001$) (Figs 1 y 2).

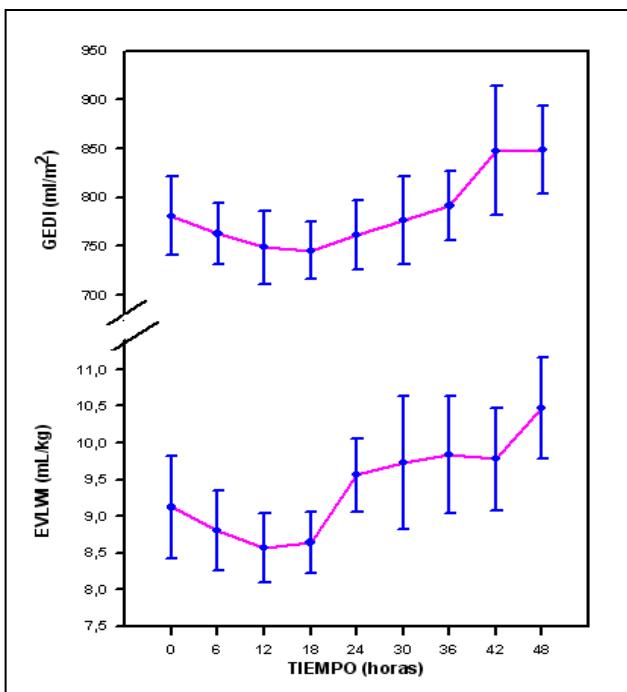


Figura 1. Evolución del agua extravascular pulmonar (EVLWI) y la precarga (GEDI):

GEDI: volumen global al final de la diástole indexado. EVLWI: agua extravascular pulmonar indexada.

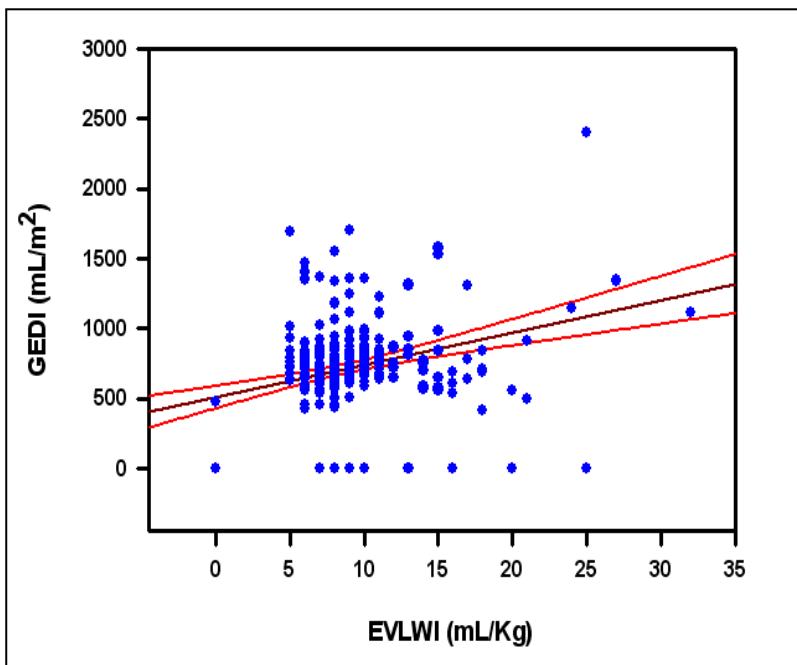


Figura 2. Relación del agua extravascular pulmonar (EVLWI) y la precarga (GEDI):

Línea de regresión y intervalos de confianza del 95%. EVLWI: agua extravascular pulmonar indexada; GEDI: volumen global al final de la diástole indexado.

En cambio, no hallamos una relación estadísticamente significativa entre el EVLWI y la PaFi, aunque los pacientes con mas agua extravascular pulmonar tendían a tener peores índices de oxigenación ($r = -0,82$, $P= 0,184$) (Figs 3 y 4).

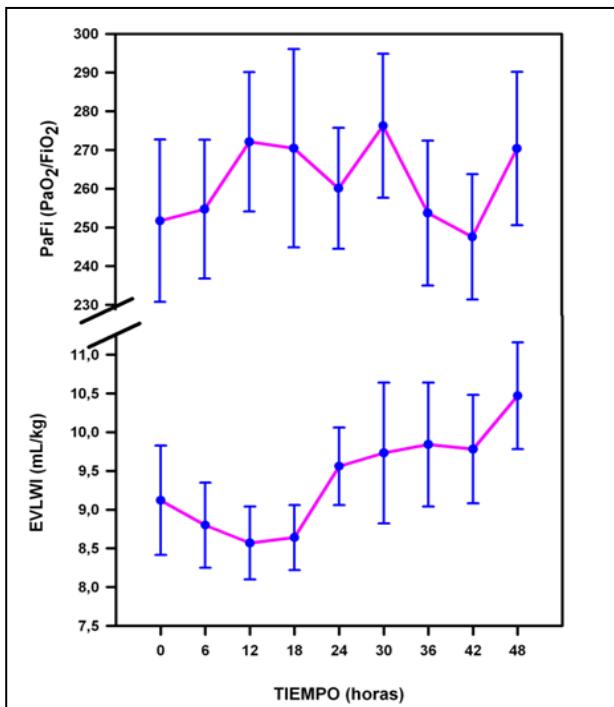


Figura 3. Evolución del agua extravascular pulmonar (EVLWI) y la oxigenación (PaFi): EVLWI: agua extravascular pulmonar indexada; PaFi: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio

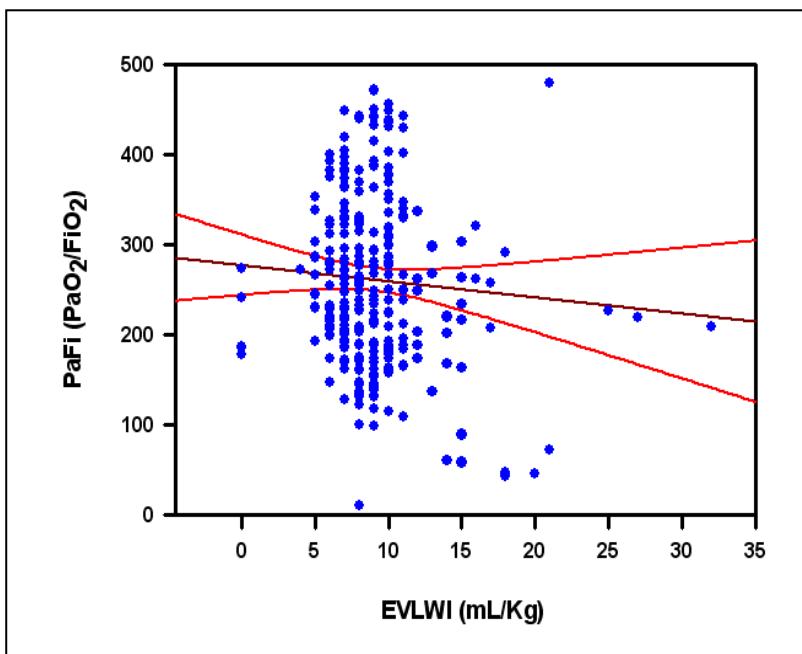


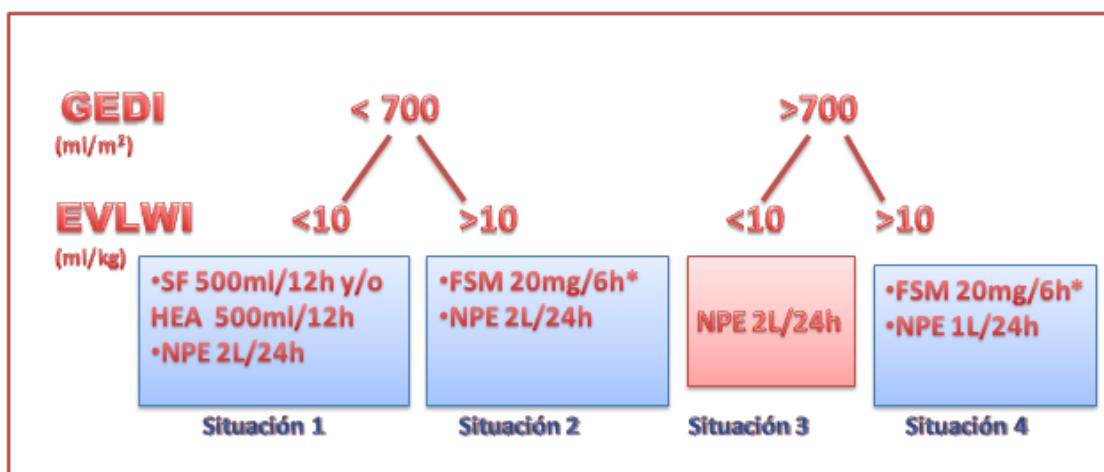
Figura 4. Relación entre agua extravascular pulmonar (EVLWI) y oxigenación (PaFi):

Línea de regresión y intervalos de confianza del 95%. EVLWI: agua extravascular pulmonar indexada. PaFi: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

5.4 Resultados de la aplicación del algoritmo

Al aplicar el algoritmo de tratamiento y separar a los pacientes en cuatro grupos (ver Figura 5), 14 de los 34 pacientes se incluyeron en la Situación 3, es decir eran pacientes normovolémicos y con EVLWI normal (ver Tabla 5). La segunda situación más frecuente fue la 1 (volemia baja y EVLWI normal, 10 pacientes). Solo 10 pacientes presentaron un EVLWI elevado al inicio de la monitorización, 3 con GEDI bajos y 7 con volemia normal.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento



GEDI: volumen telediastólico indexado por la superficie corporal; EVLWI: agua extravascular pulmonar indexada por la superficie corporal; SF: suero salino fisiológico 0,9%; HEA: hidroxietilalmidón 130/0,4; NPT: nutrición parenteral, FSM: furosemida.

Tabla 5. Distribución de la muestra en las diferentes situaciones del algoritmo de tratamiento

	SITUACIÓN 1	SITUACIÓN 2	SITUACIÓN 3	SITUACIÓN 4
Inicio (t_1)	10 (29,41%)	3 (8,82%)	14 (41,17%)	7 (20,59%)
24 horas (t_5)	8 (23,53%)	5 (14,70%)	9 (26,47%)	12 (35,29%)
48 horas (t_9)	4 (11,76%)	9 (26,47%)	13 (38,24%)	8 (23,53%)

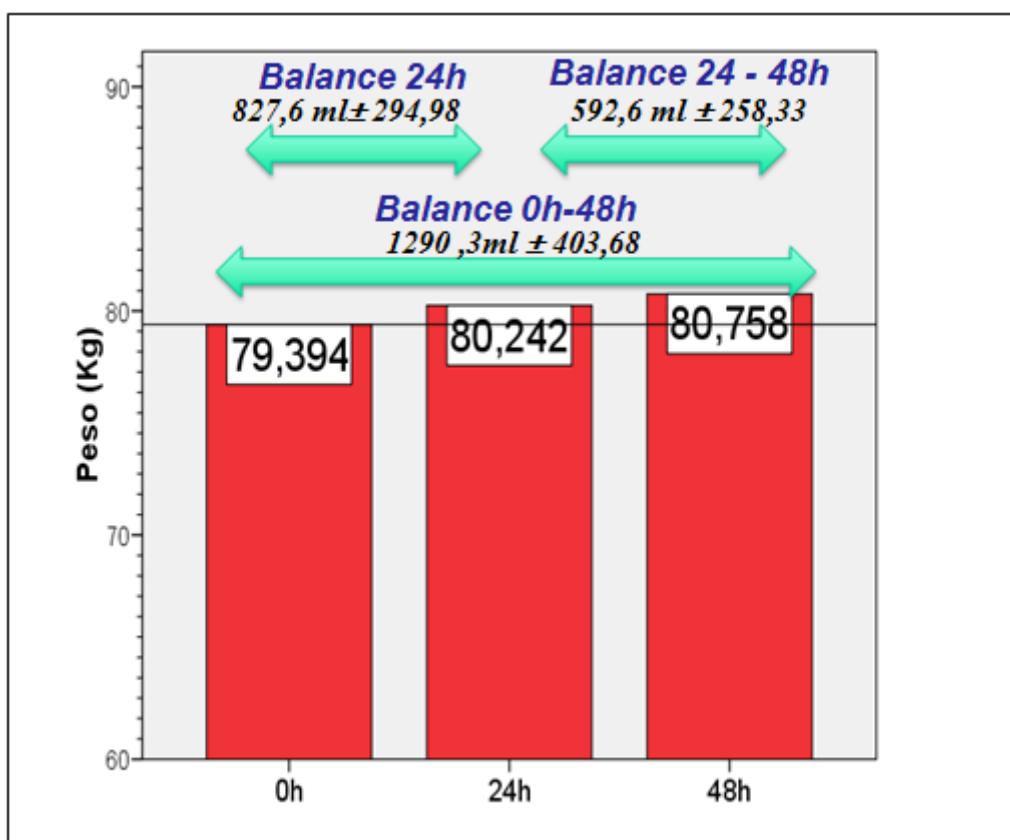
Resultados presentados en Frecuencias (Porcentaje).

Respecto a la volemia, a las 24 y a las 48 horas se observa exactamente el mismo porcentaje de pacientes hipovolémicos que al inicio (38%), con la diferencia que va aumentando el número de pacientes con EVLWI alto (casi un 15% a las 24 horas y 27% a las 48 horas).

Respecto al agua extravascular pulmonar, aumenta en el total de los pacientes (del 29% al 50% a las 24 y 48 horas), este incremento es más elevado en el subgrupo de pacientes hipovolémicos (del 9% al 26% de los pacientes) que en el subgrupo de pacientes con volemia normal (del 21 al 24%).

El balance medio de los 34 pacientes a las 24 horas y a las 48 horas de ingreso a la URPQ fue positivo. El balance a las 24 horas, fue una media de 827 ± 295 mL, el balance a las 48 horas respecto a las 24h fue una media de 592 ± 258 mL y el balance a las 48 horas respecto al ingreso fue de 1290 ± 404 mL. En la Figura 6, se puede visualizar la media de peso al ingreso, a las 24h, a las 48h y los balances calculados a partir de estos.

Figura 6. Balance de líquidos



5.5 Días de estancia y mortalidad: relación con el agua extravascular pulmonar (EVLWI)

Los valores iniciales de EVLWI se relacionaron de forma significativa con los días de estancia hospitalaria, es decir, los pacientes con EVLWI inicial alto ($EVLWI \geq 10 \text{ mL/Kg}$) requirieron más días de estancia en el hospital ($P = 0,04$). Aunque también presentaron más días de estancia en UCI, esta relación no alcanzó significancia (ver Tabla 6). Respecto a la mortalidad hospitalaria, aunque el grupo de pacientes con EVLWI inicial elevado ($\geq 10 \text{ mL/kg}$) presentó más mortalidad que los pacientes con EVLWI bajo ($<10 \text{ mL/kg}$) (33 versus 21%), no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los días de estancia y la mortalidad con los valores del EVLWI a las 24 horas y a las 48 horas.

Tabla 6. Días de estancia en UCI, hospitalaria y mortalidad según los valores iniciales de EVLWI.

	n = 24	n = 10	
	EVLWI < 10ml/kg	EVLWI $\geq 10\text{ml/kg}$	Significación
Días de estancia en UCI	13,21 (10,16)	17,00 (15,39)	$P = 0,4$
Días de estancia hospitalaria	23,17 (14,67)	35 (21,48)	$P = 0,04$
Mortalidad	5 (21%)	3 (33%)	$P = 0,4$

Resultados expresados con Medias (DE) excepto Mortalidad expresada en frecuencias (%). EVLWI: índice de agua extravascular pulmonar (ml/kg); UCI: unidad de cuidados intensivos.

Cuando revisamos los cambios porcentuales del ELWI de las 24 y 48 horas respecto al valor inicial, tampoco encontramos diferencias significativas entre el grupo de muertos / vivos. Si observamos que el grupo de pacientes vivos

presentaba una mayor variación del ELWI en tanto en las primeras 24 horas como en las 48 horas (ver Tabla 7).

Tabla 7. Mortalidad hospitalaria y variación porcentual EVLWI a las 24h y a las 48h.

	VARIACIÓN PORCENTUAL EVLWI 0 - 24h	VARIACIÓN PORCENTUAL EVLWI 24 - 48h	VARIACIÓN PORCENTUAL EVLWI 0 - 48h
VIVOS (n=26)	16,86 % (33,92)	12,36 % (37,15)	32,03 % (63,04)
MUERTOS (n=8)	1 % (22,02)	15,34 % (45,07)	14,96% (43,44)

Resultados expresados con Medias (DE).

6. DISCUSIÓN

La muestra de pacientes estudiados presenta valores similares en cuanto a edad media e incidencia de fallo multiorgánico (medido por la Escala de SOFA) comparado con estudios previos realizados en pacientes con shock séptico.^{14,37} Al no haber usado el APACHE-II como escala de gravedad en nuestros pacientes, no es posible la comparación con otras series.^{2,38} Los niveles séricos iniciales de lactato en nuestros pacientes ($38,4 \pm 20,7$ mg/dL) fueron similares a los descritos por Ferrer et al ($32,9 \pm 26,1$ mg/dL).³⁸ Esto indicaría un similar grado de hipoperfusión tisular al inicio. La mortalidad observada en nuestros pacientes (23%) es parecida a la descrita en la literatura (que oscila entre el 21,5 - 42% según las series)^{2,14,37-39} y donde se demuestra el impacto de la introducción de campañas como la “Campaña de Sobrevivir la Sepsis” (CSS).⁵ De hecho, varios estudios demuestran que con la aplicación de los paquetes de medidas se reduce de forma significativa la mortalidad de los pacientes con shock séptico.^{2,37} Cabe destacar que nuestro estudio se realizó únicamente en pacientes con shock séptico postquirúrgico, a diferencia del resto que incluyen tanto pacientes médicos como quirúrgicos.^{2,14,37,38} En un extenso estudio realizado en pacientes sépticos (PROWESS), cuando se evaluó retrospectivamente el subgrupo de pacientes quirúrgicos se obtuvo una mortalidad del 30,6% en pacientes con APACHE II < 25.³⁹

Tanto la mejoría del SOFA como la disminución de los niveles de lactatos, los requerimientos de drogas vasoactivas y el aumento de la saturación venosa central de oxígeno (SvCO₂) durante el periodo estudiado muestran una tendencia a la mejoría de nuestros pacientes y una correcta aplicación del paquete de medidas propuesto por la CSS. La disminución del SOFA durante las primeras 48 horas de ingreso en unidades de cuidados intensivos se ha demostrado un factor predictivo de buen pronóstico en pacientes con shock séptico grave.¹⁸ El aclaramiento de los niveles de lactatos se ha demostrado también un factor pronóstico en estos pacientes.⁴⁰

Varios estudios han demostrado la eficacia de la monitorización con el sistema PICCO® en el manejo de pacientes con Shock séptico.²⁹⁻³¹ El estado del

volumen intravascular, la precarga y la respuesta a la administración de líquidos son parámetros que pueden ser correctamente evaluadas con medidas volumétricas, que se han demostrado superiores a los tradicionales índices de presión.^{41,10} Las mismas guías de la CSS reconocen las limitaciones de las presiones de llenado ventricular y recomiendan la monitorización con índices volumétricos durante la fase precoz de las sepsis como guía del tratamiento.⁵ Sin embargo, los parámetros volumétricos no se han incorporado a las guías y hasta la fecha no existe ningún estudio que describa un algoritmo de tratamiento en pacientes con shock séptico basado en parámetros del PICCO®.

En el algoritmo que estudiamos, escogimos un parámetro volumétrico (GEDI) para evaluar el estado de la volemia y el agua extravascular pulmonar (EVLWI) para estimar el grado de edema pulmonar. La termodilución pulmonar simple permite el diagnóstico de edema pulmonar incipiente a pie de cama en pacientes críticos en ventilación mecánica, demostrando ser una técnica altamente sensible capaz de detectar de forma precoz los cambios del EVLW.²⁹⁻³¹ Hasta la fecha, ningún método clínico, incluyendo la radiografía de tórax o los gases arteriales, han sido capaces de detectar pequeños cambios del EVLW.³¹ En pacientes críticos bajo ventilación mecánica, los cambios en la radiografía de tórax sólo se observan cuando existe cierto grado de inundación alveolar, equivalente a un incremento del 100% del agua pulmonar.³¹ Es por este motivo que el EVLW podría contribuir al mejor manejo de líquidos y terapia vasopresora ofreciendo una visión general de los pacientes críticos.^{29-31,25}

Desde el punto de vista de la fluidoterapia, la aplicación de este algoritmo en nuestros pacientes durante las primeras 48 horas de estancia en Reanimación comportó un balance positivo de líquidos (1,3 L) resultando en una mejoría de la tensión arterial, de las resistencias periféricas y del gasto cardiaco. El GEDI disminuyó aproximadamente 40 puntos hasta las 18h y después aumento hasta conseguir un GEDI a las 48h más alto respecto al inicio ($849 \pm 216 \text{ mL/m}^2$), hecho que contrasta con los valores de la presión venosa central, que disminuyó de $13,21 \pm 3,73 \text{ mmHg}$ al inicio hasta $11,04 \pm 4,51 \text{ mmHg}$ a las 48

horas. Varios estudios han demostrado que la evolución de la PVC no se correlaciona con los parámetros volumétricos.^{10,12} Respecto al EVLWI, observamos un pequeño descenso inicial pero luego fue aumentando hasta valores superiores a 10 mL/kg en las 48 horas. Tal como demuestra en otro estudio²³, este incremento del agua extravascular pulmonar se relacionó de forma significativa con el aumento del volumen.

A pesar de haber realizado un balance positivo, a las 48 horas todavía hallamos un 38% de pacientes hipovolémicos ($GEDI < 700mL/m^2$), con la diferencia que habían aumentado los pacientes con agua extravascular aumentada ($EVLWI \geq 10 \text{ mL/kg}$), del 8,82% al 26,47%. Ello sugiere que la administración de líquidos durante las primeras 48 horas no logró permanecer a nivel intravascular y contribuyó a aumentar el edema pulmonar. En los pacientes con sepsis existe un trastorno del endotelio vascular producido por la endotoxemia que provoca un incremento de la permeabilidad capilar.^{1,19,31} A nivel pulmonar, la alteración de la membrana alveolo capilar puede provocar un trasvase desde el espacio intravascular al alveolar y potenciar el edema pulmonar.⁷⁻⁹ El aumento del EVLW es una característica temprana del SDRA y muchos estudios han demostrado que el EVLW actúa como un predictor independiente de supervivencia en pacientes con sepsis severa.^{23-25,32,33} Hay estudios que demuestran correlación entre un balance positivo de líquidos y el aumento de mortalidad en el SDRA asociado a la sepsis.^{24,25,32,33} El balance positivo también se ha correlacionado con las horas de ventilación mecánica y el retraso del destete respiratorio.^{8,9}

Al no modificarse de forma significativa el EVLWI, y como cabría esperar de los resultados de otros estudios que han demostrado correlación entre ambos parámetros^{23,34} tampoco hallamos cambios significativos en el índice de oxigenación expresado como el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PaFi). En el periodo estudiado, la PaFi no se modificó de forma sustancial e incluso presentó un ligero aumento (de 252 ± 115 inicial hasta 271 ± 95 a las 48 horas). Existen situaciones de edema pulmonar masivo donde el EVLW podría estar

infraestimado ya que el vector frío no alcanza la extensión de edema, sobre todo en los alvéolos más distales involucrados.²⁹⁻³¹

Los pacientes en nuestro estudio presentaron una estancia media de 14 ±12 días en UCI y de 25 ± 16 días en el hospital, valores muy similares a varios estudios.^{2,23,34} Los pacientes con ELWI inicial alto (EVLWI ≥ 10mL/Kg) mostraron más días de estancia en UCI, más días de estancia en el hospital y más mortalidad respecto a los pacientes con un EVLWI inicial bajo, aunque sólo hallamos diferencias estadísticamente significativas en los días de estancia hospitalaria ($P = 0,04$). Ya en 1987, Eisenmerger et al demostraron que un protocolo en el manejo de los líquidos incluyendo el EVLW reducía los días de ventilación mecánica y la estancia en la UCI.⁴² En recientes estudios se ha demostrado que el EVLW tiene un valor predictivo de mortalidad independiente en los pacientes con sepsis severa.^{25,32,33} Sakka et al estudiaron retrospectivamente a 373 pacientes críticos y demostraron que los pacientes con EVLW > 15 mL/kg presentaban una mortalidad del 65% en comparación con un 33% en los pacientes con un EVLW por debajo de 10ml/kg.³³ En nuestra serie, 4 pacientes presentaron valores iniciales de EVLWI > 15 mL/kg y 2 de ellos fallecieron (50%).

Cabe mencionar que 4 de los pacientes presentaron fallo renal oligúrico y requirieron terapia de sustitución renal continua. Estudios realizados en pacientes con hemodiafiltración venovenosa continua han demostrado que los flujos del sistema no influencia la medición de los parámetros obtenidos por el sistema PICCO® (IC, GEDI, EVLWI).⁴³

Destacar finalmente que el uso de los parámetros volumétricos derivados de la monitorización PICCO® que permitan ajustar la fluidoterapia mediante algoritmos de tratamiento, puede resultar clínicamente beneficioso en pacientes con shock séptico, tanto en la fase inicial como sobretodo en la fase de shock

séptico resucitado. Posteriores estudios al respecto deben tener en cuenta el cálculo del APACHE-II para poder compararse con otras series de la literatura.

7. CONCLUSIONES:

- 1- En pacientes con Shock séptico, la implantación de un algoritmo de tratamiento basado en la medición de un parámetro de precarga (GEDI) y un parámetro de edema pulmonar (EVLWI) a partir del sistema PICCO® en las primeras 48 horas del ingreso en una unidad de cuidados críticos dió como resultado un balance de fluidos positivo y un aumento significativo de la volemia y del EVLWI. Ambos parámetros (GEDI y EVLWI) se correlacionaron de forma significativa, es decir, a más GEDI más EVLWI.
- 2- Respecto a la correlación del EVLWI con el índice de oxigenación (PaFi) los resultados no fueron significativos.
- 3- La relación del EVLWI con la estancia, los pacientes con un EVLWI inicial alto ($EVLWI > 10mL/Kg$) se asociaron a más días de estancia hospitalaria.
- 4- Respecto a la relación del EVLWI con la mortalidad, y a pesar de que los enfermos con valores iniciales de EVLWI alto ($EVLWI > 10mL/Kg$) presentaron mayor mortalidad (33%) que los enfermos con un EVLWI inicial bajo ($EVLWI < 10ml/Kg$) (22%), no hallamos diferencias significativas entre ambos grupos; así como tampoco en los cambios del EVLWI durante las primeras 48 horas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Hotchkiss R, Karl I. **The Pathophysiology and treatment of sepsis.** New England journal of Medicine (2003) 348: 138-150.
- 2- Ferrer R, Artigas A, Levy M, Blanco J. **Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain.** JAMA (2008)299: 2294-2303.
- 3- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND. **Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital Ward.** Crit Care Med (2007)35:1284-1289.
- 4- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. **Early Goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** New Engl J Med (2001) 345: 1368-1377.
- 5- R. Phillip Dellinger. **Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.** Intensive Care Med (2008) 34: 17-60.
- 6- Steven M. **Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patient: 2004 update.** Crit Care Med (2004) 32: 1928-1948.
- 7- Lakshmi Durairaj, Gregory A.Schmidi. **Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis.** Less is More. Chest (2008) 133: 252-263.
- 8- Upadya A. **Fluid balance and weaning outcomes.** Intensive care Med (2005)31:1643-1647.
- 9- Alsous F. **Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study.** Chest (2000)117: 1749-1754.
- 10- Michard F. **Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock.** Chest (2003) 124:1900-1908.

- 11- Michard F. **Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure.** Am J Respir Crit Care Med (2000)162: 134-138.
- 12- Madger S. **The clinical role of central venous pressure measurements.** J Intensive Care Med (2007) 22:44-51.
- 13- Kumar A. **Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normals subjects.** Crit Care Med (2004)32: 691-699.
- 14- Brunn Buisson C. **Episepsis: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units.** IC Med (2004) 30: 580-588.
- 15- Martin GS. **The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000.** N Engl J Med (2003) 348;1546-1554.
- 16- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** Crit Care Med (2003) 31: 1250-1256.
- 17- Vicent JL. **Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction failure in intensive care units: results of a multicenter prospective study.** Crit Care Med (1998) 26:1793-1800 Vicent JL.
- 18- Ferreira FL, Bota DP, Brosss A, Melot C, Vincent JL. **Serial evaluation of the SOFA scores to predict outcome in critically ill patients.** JAMA (2001) 286: 1754-1758.
- 19- Okorie O. **The Pathophysiology of septic Shock.** Crit Care Clin 25 (2009); 677-702.
- 20- Dellinger RP. **Surviving sepsis campaign Management Guidelines Committee (2004).** Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med(2004) 32:858-873.

- 21- Levy MM. **Sepsis Change Bundles: converting guidelines into weaningfyl change in behavior and clinical outcome.** Crit Care Med (2004) 32:595-7.
- 22- Gao F. **The impact of compliance with 6-hour and 24 hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study.** Crit Care (2005) 9:764-778.
- 23- Martin G, Eaton S, Mealer M, Moss M. **Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study.** Critical Care (2005) 9: R74-R82.
- 24- Phillips C, Chesnutt M, Simth S. **Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival.** Crit Care Med (2008)36: 69-73.
- 25- Kuzkov V, Kirov M, Sovershaev M, Kuklin V, Suborov E, Waerhaug K, Bjertnaes L. **Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury.** Crit Care Med (2006) 34: 1647-1652.
- 26- Kenji Tsushima, Landon S. King. **Acute Lung injury Review.** InterMed (2009)48: 621-630.
- 27- **The acute respiratory distress syndrome.** TNEJ of medicine (2000) 342:1334-1348.
- 28- **Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.** TNEJ of Med (2000)342: 1301-1308.
- 29- Michard F. **Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: Temptations and pitfalls.** Crit Care Med (2007) 35:1186-1192.
- 30- Saheed Khan, Ronald J. **Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a mesure of lung edema.** Curr Opin Crit Care (2007) 13:303-307.

- 31- Fernandez-Mondéjar E, Guerrero-López F, Colmenero M. **How important is the measurement of extravascular lung water?**. Curr Opin Crit Care (2007) 13:79-83.
- 32- Fu-Tsai Chung, Shu-Min Lin, Shinn-Yn Lin, Horng-Chyuan Lin. **Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit**. Respiratory Medicine (2008) 102:956-961.
- 33- Sakka SG. **Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients**. Chest (2002) 122: 2080-2086.
- 34- Szakmany T. **Correlation between extravascular lung water and oxygenation in ALI/ARDS Patients in Septic Shock: Possible Role in the Development of atelectasis?**. Anaesth Intensive Care (2004)32: 196-201.
- 35- Sicilia P. **Hydrostatic pulmonary edema: evaluation withthin section CT in dogs**. Radiology (1999)211: 161-168.
- 36- Ramsay M. **Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone**. BMJ (1974) 920:656-659.
- 37- Castellanos Ortega A, Suberviola B, Garcia Astudillo LA. **Impact of the Surviving Sepsis campaign protocols on hospital lenght of stay and mortality in septic shock patients: results of a three year follow-up quasi-experimental study**. Crit Care Med (2010)38(4):1036-1043.
- 38- Ferrer R. **Effectiveness of treatments for Severe Sepsis, a prospective, multicenter, observational study**. Am J Respir Crit Care Med (2009)180: 861-866.
- 39- Philip S, Barie MD, Mark D, Shwed McCollam J. **Benefit/Risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis**. The American Journal of surgery (2004) 188:212-220.
- 40- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD. **Serum lactate is associated with mortality in**

severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009; 37: 1670-1677

- 41- Diebel LN. **End-diastolic volume: a better indicator of preload in the critically ill.** Arch Surg(1992) 127:817-821.
- 42- Eisemberger PR. **A prospective study on lung water measurement during patient management in an intensive care unit.** AmmRev Respir Dis (1987)136: 662-668.
- 43- Sakka S, Hanusch T, Thuemer O, Wegscheider K. **The Influence of Venovenous Renal Replacement Therapy on Measurements by the Transpulmonary Thermodilution Technique.** Anesth Analg (2005)105:1079-1082.